

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВЕРЕЩАГІНА ТЕТЯНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 618.145-007.61-07/-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Верещагіна Т.В.

Науковий керівник: Бойчук Алла Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Верещагіна Т. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» 22 («Охорона здоров'я»). –Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У зв'язку із тенденцією до зростання частоти гормонозалежних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи у дисертації наведено дані та нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – підвищення ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням психо-соматичного стану хворих, вірусного інфікування, імуногістохімічних та рецепторних характеристик ендометрія.

Робота базується на ретроспективному аналізі 210 історій хвороб з гіперпластичними процесами ендометрія, проспективному рандомізованому дослідженні 90 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (30 жінок, що отримували розроблену нами комплексну терапію, 30 жінок – загальноприйнятту терапію згідно нормативних документів та 30 пацієнток, котрі не отримували лікування, спрямоване на профілактику рецидивів захворювання) та 30 здорових жінок-добровольців контрольної групи.

Гіперпластичні процеси ендометрія займають важливе місце в структурі гінекологічних захворювань (12,89 %). Відношення шансів (ВШ) – OR – клінічних проявів при зверненні у стаціонар у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія больовий синдром виявлено у 16,8 рази (OR-16,789; 95 % CI: (2,001 – 140,898), $p=0,009$) частіше порівняно

з контрольною групою. Також, пацієнтки з гіперпластичними процесами ендометрія частіше скаржаться на порушення менструального циклу ($p < 0,05$), що проявляється частими та рясними менструаціями (OR-9,333; 95 % CI: (1,866 – 46,684), $p = 0,007$), та загальну слабкість (OR-6,000; 95 % CI: (1,172 – 30,725) $p = 0,032$) – у 9 та 6 разів частіше порівняно з контрольною групою відповідно.

Визначено різні порушення оваріально-менструального циклу у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія, представлені метрорагією ($p < 0,05$), альгодисмерореєю ($p = 0,019$) та дисменореєю ($p < 0,05$).

Наявність супутньої гінекологічної патології є достовірним фактором, що збільшує ризик розвитку гіперплазії ендометрія: ерозія шийки матки (OR-8,703; 95 % CI: (1,872 – 40,031), $p = 0,005$), хронічні запальні захворювання додатків матки (OR-5,595; 95 % CI: (1,523 – 20,557), $p = 0,010$), міома матки (OR-7,875; 95 % CI: (1,958 – 31,675), $p = 0,004$), періодичні герпетичні висинання на слизових оболонках (OR-9,750; 95 % CI: (2,707 – 35,112), $p = 0,000$).

Крім того, у сироватці крові був виражений високий титр Ig G вірусів простого герпесу I і II типу: виявлено значно більшу частоту носійства I типу ($p < 0,05$) та II тип ($p > 0,05$) у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія. Рецидив гіперплазії або атипії в ендометрії достовірно корелює з наявністю вірусних збудників ($p < 0,05$), що суттєво відрізнялося від показників контрольної групи ($p > 0,05$), та є достовірним фактором ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, які можуть бути патогенетичними критеріями прогресії патологічного процесу.

Особливості психо-емоційного статусу у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія характеризувалися виявленими змінами дезадаптивних якостей особистості у 83 % жінок ($p < 0,05$) (за опитувальником Клонінджера «Структура темпераменту і характеру») та високим рівнем особистісної тривоги у клінічних групах та депресивних розладів середнього рівня (41,11 % – легка депресія ситуативного або

невротичного генезу ($p=0,010$), у 14,44 % – субдепресивний стан або маскована депресія ($p=0,048$) (за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т.І. Балашової»). У пацієток із гіперпластичними процесами ендометрія психосоматичні розлади зустрічаються у 2 рази частіше, ніж у здорових жінок ($p<0,05$).

Результати досліджень мікрофлори піхвового вмісту (якісний склад) у обстежених пацієток із гіперпластичними процесами ендометрія засвідчили наявність дисбіотичних порушень мікробіоценозу у 63,33 % випадків, тоді як у жінок контрольної групи такі зміни були виявлені у 30 %.

У всіх досліджуваних випадках діагноз був верифікований морфологічно. У пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія визначено підвищену проліферативну активність залозистого та стромального компонентів гіперплазованого ендометрія. Встановлено особливості морфологічних змін у пацієток із даною патологією – у 81 % діагностовано об'єктивні критерії наявності вірусного інфікування ендометрія: цитоплазматична вакуолізація епітелію з ознаками метаплазії. Ультраструктурне дослідження епітеліальних койлоцитоподібних клітин залоз ендометрію також показало ознаки, які свідчать про вірусну інфекцію.

Порушення тканинної рецепції у патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія характеризувалося експресією Ki-67 (епітелій залоз – від $3,0 \pm 0,7$ (інтенсивність забарвлення (IS) – 3+) до $45,0 \pm 3,5$ (IS – 3+), цитогенна строма – від $0,4 \pm 0,5$ (IS – 3+) до $20,0 \pm 4,5$ (IS – 2+)); у міру зростання цього показника зменшувався рівень експресії естрогену (епітелій залоз – від $95,0 \pm 2,1$ (IS – 3+) до $60,0 \pm 9,4$ (IS – 2+) (IS – 1+), цитогенна строма – від $50,0 \pm 2,6$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $8,0 \pm 0,6$ (IS – 1+)) та прогестерону ((епітелій залоз – від $80,0 \pm 6,1$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $60,0 \pm 3,2$ (IS – 3+), цитогенна строма – від $24,0 \pm 1,2$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $2,0 \pm 0,1$ (IS – 2+)).

Після гістерорезектоскопії подальше ведення пацієток проводилося згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. Традиційне лікування проводилося гестагенами, препаратом вибору

був «дідрогестерон» по 20 мг на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу, протягом 3-х місяців.

До розробленого комплексу терапії додатково було включено противірусну терапію «Ацикловіром» в дозі 200 мг 5 разів на добу протягом 10 днів, із повторним застосуванням (супресивна терапія) під час наступних місячних у дозі 200 мг 4 рази на добу (5 днів) та «фенібут» (з ноотропною дією) по 250 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця для покращення психо-емоційного стану хворих.

Через 12 місяців після отриманого лікування у пацієнок із патогенетично обґрунтованою терапією є чітка тенденція до зменшення клінічних проявів захворювання: нормалізація менструального циклу (96,6 %), зменшення болю (88,2 %), припинення маткових кровотеч (93,7 %), покращення загального самопочуття (95,0 %), причому клінічна ефективність була вищою у 2-3 рази порівняно з іншими дослідними групами ($p < 0,05$). Результати запропонованого лікувального комплексу показали зниження частоти рецидивів у 4,1 рази (16,67 % випадків рецидива за період спостереження), тоді як у групах порівняння – у 2,4 (53,33%) та 3,2 рази (40 %) відповідно. Віддаленні результати аналізу здійснення репродуктивних планів – частота запланованої вагітності у жінок з удосконаленою терапією настала у 45 % випадків, тоді як у групах порівняння – в 20,0 % та 17,6 %, що у 2,3 та 2,6 рази менше відповідно ($p < 0,05$). Також, враховуючи експериментально-психологічні методи дослідження через 3 місяці структура психо-соматичного стану пацієнок покращувалася на 22,77 %, через 6 місяців – на 38,62 %, через рік – на 48,15 % ($p < 0,05$).

Аналіз репродуктивної функції після проведеного лікування показав, що запланована вагітність у жінок I групи настала у 45,0 % (у 9 жінок з 20) випадків, тоді як в групі II – в 20,0 % (з 15 жінок 3 вагітності), та III групі – в 17,6 % (з 17 жінок 3 вагітності), що відповідно у 2,3 та 2,6 рази менше ($p < 0,05$).

Таким чином, патогенетично обґрунтована терапія була спрямована на зменшення рецидивів, покращення психоемоційного стану,

співвідношення профілей ефективності, підвищення прихильності до лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано оновлені дані щодо ланок патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, що обумовлені системними порушеннями, котрі пов'язані з гормональним дисбалансом ендометрія, морфогенезом та наявністю вірусних асоціантів, на підставі яких розроблено патогенетично обгрунтований діагностично-лікувальний алгоритм.

Науково обгрунтовано фактори ризику гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням психо-соматичних, клініко-амнестичних та молекулярно-морфологічних механізмів у досліджуваних хворих. Також подальшого наукового розвитку набула роль вірусної етіології в реалізації гіперпластичних процесів ендометрія.

Вперше виявлено прогностичну модель виникнення гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження патофізіологічної ролі вірусних асоціантів, імуногістохімічних маркерів проліферації та експресії рецепторів. Доведено значущість морфологічних змін з урахуванням вірусних збудників при гіперпластичних процесів ендометрія на основі обстеження, проведеного патогенетично обгрунтованого лікування та динамічного спостереження на предмет рецидивування ГПЕ та нормалізації психо-соматичного стану.

Отримані результати свідчать про те, що вірусні асоціанти у поєднанні з експресією рецепторів мають прямий вплив на виникнення гіперпластичних процесів ендометрія, які мають тривожно-депресивні розлади, що дозволило розробити комплексну удосконалену терапію та попередити рецидивування.

Визначено статистично значущі предиктори формування гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток з наявністю вірусних асоціантів, морфологічного підтвердження вірусного інфікування ендометрія, порушення експресії Ki-67, ER та PR та наявності психо-соматичних розладів, що потребувало індивідуалізації патогенетичної терапії з метою проведення протирецидивних заходів.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія дітородного віку. Обґрунтовано доцільність розширення лікувально-діагностичного алгоритму на підставі мультидисциплінарного підходу з визначенням психо-соматичного профілю, гормонального, морфологічного, імуногістохімічного обстеження.

Запропонований обґрунтований лікувальний комплекс дозволив якісно оцінити критерії передумов рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, а також розробити і впровадити лікувально-профілактичну програму та оптимізувати гінекологічну тактику.

За матеріалами дисертації видано патент на корисну модель «Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку» (№ 17538/ЗУ/20).

Результати проведених досліджень впроваджено в практику роботи Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»; КНП Борщівської районної ради Тернопільської області «Борщівська районна лікарня»; КНП Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр»; КНП Тербовлянської районної ради Тернопільської області «Тербовлянська районна лікарня»; КНП «Виноградівська районна лікарня» Виноградівської районної ради; КНП «Кременецька районна комунальна лікарня» Кременецької районної ради Тернопільської області; КНП «Пологового будинку» Рівненської міської ради; Комунального підприємства Володимир-Волинське територіальне медичне об'єднання, КНП Теофіпольський центр первинної медико-санітарної допомоги теофіпольської районної ради Хмельницької області; КНП «Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради; КНП Тернопільської районної ради «Тернопільська центральна районна лікарня»; Чортківська центральна комунальна районна лікарня Чортківської районної ради, а також впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології

факультету післядипломної освіти та кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, вірусні компоненти, експресії до естрогенових і прогестеронових рецепторів, маркер проліферації Ki-67, психо-соматичний стан.

SUMMARY

Vereshchagina T. V. Clinical and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" 22 ("Health"). – Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachev Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachev Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Due to the tendency to increase the frequency of hormone-dependent diseases and tumors of the reproductive system, the dissertation presents data and a new solution to the scientific problem of modern gynecology - increasing the effectiveness of treatment of endometrial hyperplastic processes by developing and implementing pathogenetically based diagnostic and treatment algorithm considering psychosomatic condition of patients, viral infection, immunohistochemical and receptor characteristics of the endometrium.

The work is based on a retrospective analysis of 210 case histories with endometrial hyperplastic processes, a prospective randomized study of 90 women with endometrial hyperplastic processes (30 women who received our complex therapy, 30 women - conventional therapy, who did not receive treatment, and 30 patients aimed at preventing recurrence of the disease) and 30 healthy women volunteers of the control group.

Hyperplastic processes of the endometrium occupy an important place in the structure of gynecological diseases (12.89%). The ratio of chances (HS) - OR - clinical manifestations when hospitalized in patients with hyperplastic processes of the endometrium pain was detected 16.8 times (OR-16,789; 95% SI: (2,001 - 140,898), $p = 0,009$) more often than control group. Also, patients with endometrial hyperplastic processes are more likely to complain of menstrual irregularities ($p < 0.05$), manifested by frequent and heavy menstruation (OR-9.333; 95% SI: (1.866 - 46.684), $p = 0.007$), and general weakness (OR-6,000; 95% SI: (1,172 - 30,725) $p = 0,032$) - 9 and 6 times more often compared to the control group, respectively.

Various disorders of the ovarian-menstrual cycle in women with hyperplastic processes of the endometrium, represented by metrorrhagia ($p < 0.05$), algodysmerorrhoea ($p = 0.019$) and dysmenorrhea ($p < 0.05$).

The presence of concomitant gynecological pathology is a reliable factor that increases the risk of endometrial hyperplasia: cervical erosion (OR-8,703; 95% SI: (1,872 - 40,031), $p = 0,005$), chronic inflammatory diseases of the uterine appendages (OR-5,595; 95% SI: (1,523 - 20,557), $p = 0,010$), uterine fibroids (OR-7,875; 95% SI: (1,958 - 31,675), $p = 0,004$), periodic herpetic dislocations on mucous membranes (OR-9,750; 95% SI: (2.707 - 35.112), $p = 0.000$).

In addition, a high titer of Ig G herpes simplex viruses type I and II was expressed in the serum: a significantly higher frequency of carriers of type I ($p < 0.05$) and type II ($p > 0.05$) in patients with endometrial hyperplastic processes. Recurrence of hyperplasia or atypia in the endometrium significantly correlates with the presence of viral pathogens ($p < 0.05$), which differed significantly from the control group ($p > 0.05$), and is a significant risk factor for endometrial hyperplastic processes, which may be pathogenetic criteria progression of the pathological process.

Peculiarities of psycho-emotional status in patients with endometrial hyperplastic processes were characterized by changes in maladaptive personality traits in 83% of women ($p < 0.05$) (according to the Cloninger questionnaire

"Structure of temperament and character") and a high level of personal anxiety in clinical groups and depression of middle level (41.11% - mild depression of situational or neurotic origin ($p = 0.010$), in 14.44% - subdepressive state or masked depression ($p = 0.048$)) (according to the "Scale of Depression in the adaptation of TI Balashova »). In patients with hyperplastic processes of the endometrium, psychosomatic disorders are 2 times more common than in healthy women ($p < 0.05$).

The results of studies of the microflora of the vaginal contents (qualitative composition) in the examined patients with hyperplastic processes of the endometrium showed the presence of dysbiotic disorders of the microbiocenosis in 63.33% of cases, while in the control group such changes were found in 30%.

In all studied cases, the diagnosis was verified morphologically. Increased proliferative activity of glandular and stromal components of hyperplasia of the endometrium was determined in patients with endometrial hyperplastic processes. Peculiarities of morphological changes in patients with this pathology were established - 81% were diagnosed with objective criteria for the presence of viral infection of the endometrium: cytoplasmic vacuolation of the epithelium with signs of metaplasia. Ultrastructural examination of epithelial koilocyte-like cells of the endometrial glands also showed signs of viral infection.

Violation of tissue reception in the pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium was characterized by the expression of Ki-67 (glandular epithelium - from 3.0 ± 0.7 (color intensity (IS) - 3+) to 45.0 ± 3.5 (IS - 3+), cytogenic stroma - from 0.4 ± 0.5 (IS - 3+) to 20.0 ± 4.5 (IS - 2+)); as this indicator increased, the level of estrogen expression decreased (from glandular epithelium - from 95.0 ± 2.1 (IS - 3+) to 60.0 ± 9.4 (IS - 2+) (IS - 1+), cytogenic stroma - from 50.0 ± 2.6 (IS - 3+) (IS - 2+) to 8.0 ± 0.6 (IS - 1+)) and progesterone (glandular epithelium - from 80.0 ± 6 , 1 (IS - 3+) (IS - 2+) to 60.0 ± 3.2 (IS - 3+), cytogenic stroma - from 24.0 ± 1.2 (IS - 3+) (IS - 2+)) to 2.0 ± 0.1 (IS - 2+)).

After hysteroresectoscopy, further management of patients was performed according to the Protocol approved by the Order of the Ministry of Health of

Ukraine dated 31.12.2004 № 676. Traditional treatment was performed with progestogens, the drug of choice was "dydrogesterone" 20 mg per day from the 5th to the 25th day of the menstrual cycle, for 3 months.

The developed complex of therapy additionally included antiviral therapy "Acyclovir" at a dose of 200 mg 5 times a day for 10 days, with repeated use (suppressive therapy) during the next menstrual period at a dose of 200 mg 4 times a day (5 days) and "phenibut »(With nootropic effect) 250 mg 2 times a day for 1 month to improve the psycho-emotional state of patients.

12 months after treatment, patients with pathogenetically justified therapy have a clear tendency to reduce the clinical manifestations of the disease: normalization of the menstrual cycle (96.6%), reduction of pain (88.2%), cessation of uterine bleeding (93.7%), improvement of general well-being (95.0%), and clinical efficacy was 2-3 times higher compared to other study groups ($p < 0.05$). The results of the proposed treatment complex showed a decrease in the frequency of relapses by 4.1 times (16.67% of recurrences during the observation period), while in the comparison groups - by 2.4 (53.33%) and 3.2 times (40%) in accordance. Long-term results of the analysis of the implementation of reproductive plans - the frequency of planned pregnancies in women with advanced therapy occurred in 45% of cases, while in the comparison groups - in 20.0% and 17.6%, which is 2.3 and 2.6 times less, respectively ($p < 0.05$). Also, taking into account experimental psychological methods, after 3 months the structure of the psycho-somatic condition of patients improved by 22.77%, after 6 months - by 38.62%, after a year - by 48.15% ($p < 0.05$).

Analysis of reproductive function after treatment showed that the planned pregnancy in women of group I occurred in 45.0% (9 women out of 20) cases, while in group II - in 20.0% (out of 15 women 3 pregnancies), and Group III - in 17.6% (3 17 women 3 pregnancies), which is 2.3 and 2.6 times less, respectively ($p < 0.05$).

Thus, pathogenetically sound therapy was aimed at reducing relapses, improving psycho-emotional state, the ratio of efficacy profiles, increasing

adherence to treatment.

Scientific novelty of the obtained results. Updated data on the links in the pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium due to systemic disorders associated with hormonal imbalance of the endometrium, morphogenesis and the presence of viral associates, based on which a pathogenetically sound diagnostic and treatment algorithm was developed.

Risk factors for endometrial hyperplastic processes have been scientifically substantiated, taking into account psycho-somatic, clinical-amnestic and molecular-morphological mechanisms in the studied patients. Also, the role of viral etiology in the implementation of endometrial hyperplastic processes has acquired further scientific development.

For the first time, a prognostic model of endometrial hyperplastic processes was revealed on the basis of a study of the pathophysiological role of viral associates, immunohistochemical markers of receptor proliferation and expression. The significance of morphological changes taking into account viral pathogens in hyperplastic processes of the endometrium on the basis of examination, pathogenetically sound treatment and dynamic monitoring for recurrence of GPE and normalization of the psycho-somatic state.

The results indicate that viral associates in combination with the expression of receptors have a direct impact on the occurrence of endometrial hyperplastic processes, which have anxiety and depressive disorders, which allowed to develop a comprehensive advanced therapy and prevent recurrence.

Statistically significant predictors of endometrial hyperplastic processes in patients with viral associates, morphological confirmation of viral infection of the endometrium, impaired expression of Ki-67, ER and PR and the presence of psychosomatic disorders, which required individualization of pathogenetic therapy for counteraction.

The practical significance of the results. As a result of the conducted researches tactics of diagnostics and treatment of women with hyperplastic processes of endometrium of childbearing age are improved. The expediency of

expanding the medical-diagnostic algorithm on the basis of a multidisciplinary approach with the definition of psycho-somatic profile, hormonal, morphological, immunohistochemical examination is substantiated.

The offered substantiated medical complex allowed to qualitatively estimate criteria of preconditions of recurrence of hyperplastic processes of an endometrium, and also to develop and implement the treatment-and-prophylactic program and to optimize gynecologic tactics.

According to the materials of the dissertation a patent was issued for a useful model "Method of treatment of hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age" (№ 17538 / ZU / 20).

The results of the research are implemented in the practice of the Municipal Non-Profit Enterprise (MCP) "Ternopil Municipal City Hospital № 2"; Borshchiv District Council of the Ternopil Region "Borshchiv District Hospital"; KNP of the Sumy regional council "Regional clinical perinatal center"; Terebovlya District Council of Ternopil Region "Terebovlya District Hospital"; Vynohradiv District Hospital, Vynohradiv District Council; Kremenets District Municipal Hospital of the Kremenets District Council of the Ternopil Region; KNP "Maternity Hospital" Rivne City Council; Volodymyr-Volynske Territorial Medical Association, Teofipolsky Center for Primary Health Care, Teofipolsky District Council, Khmelnytsky Region; Ternopil Regional Perinatal Center "Mother and Child" of Ternopil Regional Council; Ternopil District Council "Ternopil Central District Hospital"; Chortkiv Central Municipal District Hospital of Chortkiv District Council, as well as introduced into the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education and the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachev Ministry of Health of Ukraine.

Key words: endometrial hyperplastic processes, viral components, expressions to estrogen and progesterone receptors, Ki-67 proliferation marker, psycho-somatic state.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 48–51.
2. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 1. С. 31–34.
3. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В. Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017. № 3. С. 18–21.
4. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системнопатогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67–73.
5. Верещагіна Т. В. Сучасний погляд на діагностику гіперпластичних процесів ендометрія (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 1. С. 6–13.
6. Роль інфекційних збудників у жінок дітородного віру з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, Т. В. Верещагіна, В. С. Шадріна, О. І. Хлібовська, В. І. Коптюх. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 56–62.
7. The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age / T. Vereshchahina, A. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiv. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1494–1501. <https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501>.

8. Boychuk A. V., Vereshchahina T. V., Nikitina I. M. Estimation of Relative Risk of Development and Informativeness of Diagnostic Methods of Hyperproliferative Processes of Endometrium. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII, № 9, Pt. II. P. 2011–2017. DOI: 10.36740/WLek202009220.

9. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age / T. V. Vereshchahina, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk, I. M. Nikitina, T. V. Datsko. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, № 3, Pt. 1. P. 388–394. DOI: 10.36740/WLek202103102.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Оцінка психосоматичного стану у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, В. В. Сопель, Т. В. Верещагіна. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 173–174.

11. Верещагіна Т. В. Діагностика гіперпроліферативних процесів ендометрія за допомогою гістероскопії. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 112–113.

12. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Роль статевих гормонів у патогенезі проліферативних процесів ендометрію. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13-14 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 67–68.

13. Верещагіна Т. В. Вплив вірусних інфекцій при гіперпластичних процесах ендометрію (огляд літератури). *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 79–80.

14. Бойчук А. В., Павлишин А. В., Верещагіна Т. В. Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Science, research, development*: monografia pokonferencyjna, Czestochowa,

29.06-30.06.2020 r. Warszawa : Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2020. Vol. 06, № 30. S. 13-15.

15. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Шадріна В. С., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія: інфекційний агент чи «пасажир»? *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку* : матеріали другого міжнар. україно-німецького симпозіуму з громадського здоров'я, 22-24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35–37.

16. Вплив вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія / Т. В. Верещагіна, В. В. Сопель, Б. О. Ониськів, Б. М. Бегош. «*YOUNG SCIENCE 2.0*» : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 23–24.

17. Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 30–31.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Бойчук А. В.; Верещагіна Т. В.; Павлишин А. В. Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку : пат. № 17538/ЗУ/20 Україна : МПК А61В 17/22, А61В 17/42, А61К 31/18, А61Р 31/12. № u202004077 ; заяв. 06.07.2020 ; опубл. 08.10.2020, Бюл. № 23.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	19
Вступ.....	21
Розділ 1. Сучасний стан проблеми (клініко-діагностичні особливості перебігу) гіперпластичних процесів ендометрія (огляд літератури).....	30
1.1. Гіперпластичні процеси ендометрія на сучасному етапі.....	30
1.2. Погляд на етіологію та патогенез гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.....	32
1.3. Сучасні методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.....	41
1.4. Особливості лікувальної тактики при гіперпластичних захворюваннях ендометрія.....	53
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	64
2.1. Матеріал та дизайн дослідження.....	64
2.2 Клініко-лабораторні, інструментальні та гісто-морфологічні методи обстеження	67
2.3 Оцінка психосоматичного статусу у обстежуваних.....	76
2.4 Методи статистичної обробки результатів.....	78
Розділ 3. Клініко-лабораторні особливості перебігу гіперпластичних процесів ендометрія.....	80
3.1 Ретроспективний аналіз пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія (2017-2019 роки).....	80
3.2 Аналіз клініко-анамнестичних особливостей у обстежуваних хворих.....	86
3.3 Лабораторні та візуальні методи діагностики і їх роль при гіперпластичних процесах ендометрія.....	98
3.4 Діагностика морфологічних змін при гіперплазії ендометрія різних типів.....	109

3.5 Визначення імуногістохімічного стану ендометрія з визначенням рецепторної системи за різних видів патології ендометрія.....	121
3.6 Оцінка психосоматичного статусу у обстежуваних.....	134
3.6.1 Індивідуальна характеристика за допомогою опитувальника Клонінджера.....	136
3.6.2 Оцінка депресивних станів та станів близьких до депресії за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т. І. Балашової».....	137
Розділ 4. Результати спеціальних досліджень у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія на фоні традиційного та удосконаленого комплексу лікування.....	140
Розділ 5. Віддалені результати лікування гіперпластичних процесів ендометрію у обстежених жінок через 3, 6 та 12 місяців.....	162
Розділ 6. Аналіз та обговорення результатів досліджень.....	177
Висновки.....	184
Практичні рекомендації.....	187
Список використаних джерел.....	188
Додатки	223

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДЧ – діагностична чутливість

ДС – діагностична специфічність

Пг – прогестерон

WH094 – 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я

ER – Estrogen receptor (англ., рецептор естрогену)

PR – Progesterone receptor (англ., прогестерон рецептор)

АКЕ – аденокарцинома ендометрія

АМ – аденоміоз

АМК – аномальна маткова кровотеча

ВШ – відношення шансів

ГПЕ – гіперпластичних процес ендометрія

ГЕ – гіперплазія ендометрія

Е2 – естрадіол

ЗГТ – замісна гормональна терапія

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ІГХ – імугістохімічний метод

ІГХД – імуногістохімічне дослідження

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

Ki-67 – індекс (маркер) проліферації

КНП «ТКМЛ №2» – Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

ФПО – факультет післядипломної освіти

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛМ – лейоміома матки

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-вмісна внутрішньоматкова система

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

РЕ – рак ендометрія

ПВІ – папілома вірусна інфекція

ВПГ – вірус простого герпесу

ССЗ – серцево-судинні захворювання

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

МЦ – менструальний цикл

ГнРГ – гонадотропін-релізинг-гормон

НК – натуральні кілери

аГнРГ – агоністи гонадотропін-релізинг-гормон

ЦНС- центральна нервова система

ЦМВ – цитомегаловірусна інфекція

РД – рівень депресії

IS – інтенсивність забарвлення

ВСТУП

Актуальність теми. Висока частота виникнення гіперпластичних процесів ендометрію, можливість їх малігнізації вимагають подальшого удосконалення та пошук нових підходів до діагностики та лікування даної патології [1, 12, 111, 139, 221, 226]. Крім того, ГПЕ все частіше виникають і рецидивують після лікування у хворих в репродуктивному віці, що додає проблемі гостроту і вимагає нових біологічних критеріїв в тактиці ведення пацієнток [30, 36].

Протягом нормального менструального циклу вміст гормонів у ендометрії змінюється і зазнає закономірних коливань, як відзначають Tushkina I. O. співавт., а також інші автори [8, 41, 123, 211], концентрація естрогену (ER) і прогестерону (PR) коливається не тільки в залежно від фази менструального циклу, а й від наявності патологічного процесу в слизовій оболонці матки. При цьому дані літератури по вмісту рецепторів до статевих стероїдних гормонів при гіперплазії ендометрія (ГЕ) вкрай суперечливі [14, 43, 110, 248].

Відомо, що терапія гормонально-залежних захворювань базується на зниженні рівня відповідних гормонів у крові або під впливом на рецепторний апарат патологічних вогнищ [33, 53, 152, 157]. Встановлено порушення співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів у ендометрії [33, 64, 115, 268].

На тлі ГПЕ спостерігається ослаблення експресії естрогенових і, особливо, прогестеронових рецепторів в епітеліальних і стромальних клітинах. Це знижує їх чутливість до стероїдів, тому відзначається неповноцінність циклічних перетворень, навіть при задовільному синтезі естрогенів і прогестерону [39, 119, 153, 277].

Таким чином, дослідження експресії ER і PR і їхнього балансу дозволить визначити рецепторний статус фокусів ГПЕ, їхню роль у розвитку та існуванні патологічних вогнищ і її роль у перебігу ГПЕ [42, 188, 205].

Хронічний ендометрит розглядається як клініко-морфологічний синдром, при якому внаслідок персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфологічні та функціональні зміни, котрі порушують циклічну біотрансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки [49, 118, 241].

В останні роки відбувається значне зростання доброякісної патології ендометрія, а вивчення нових діагностичних маркерів, зокрема вірусних збудників з високою чутливістю для використання їх як прогностичних критеріїв при ГПЕ є в даний час одним з пріоритетних напрямків діагностики [27, 45, 167, 212].

За даними багатьох дослідників, найбільш характерним при ГПЕ у жінок є наявність асоціацій 2-3 видів облигатно-анаеробних мікроорганізмів і вірусів [44, 65, 175, 234]. Серед персистируючих вірусів найбільше значення мають: герпес-вірусні інфекції, цитомегаловірус, ентеровірусні інфекції, аденовіруси [67, 180, 208, 251]. У літературі описаний ряд клінічних ситуацій, коли в тканини ендометрія в якості моноінфекції виявляли віруси простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ) та ін. Особливе місце займає герпетичне ураження ендометрія. Герпетичний ендометрит, як правило, виникає у жінок, які страждають атиповими або безсимптомними формами генітального герпесу і викликаний тривалою персистенцією ВПГ в ендометрії [48, 204, 219, 250].

Тривала, часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини і збільшується біологічна активність естрогенів в ендометрії. Тривала дія естрогенів призводить до вираженої проліферації ендометрія, яка за відсутності врівноважує дії прогестерону прогресує до стану гіперплазії [60, 123]. В результаті в ньому порушуються процеси проліферації і циклічної трансформації [1, 93].

Таким чином, аналіз наведеного вище огляду літератури вказує на актуальність проблеми генітальної вірусної інфекції, що потребує

подальшого поглибленого дослідження її поширення, етіології та патогенезу, а також особливостей клінічних виявів та перебігу [72, 167, 279].

Ключовою ланкою в терапії гіперпластичних процесів ендометрія є гормональне лікування, спрямоване на ліквідацію гіперестрогенемії і нормалізацію рівня гестагенів [3, 21, 128, 189, 220]. Однак головний принцип терапії даної патології, як і лікування будь-яких інших захворювань взагалі – це комплексність і етапність [20, 131, 214].

Найбільш поширена терапія з застосування препаратів прогестерону іноді видається не ефективною, що може бути пов'язано з наступними факторами: неправильне формування прогестеронових рецепторів, що розвивається в результаті нестачі або відсутності впливу естрогенів в першу і в другу фази менструального циклу (МЦ), що призводить до дисфункції рецепторів плазматичних мембран і мітохондріального апарату клітин ендометрія, таким чином, навіть при достатньої кількості прогестерона в крові спостерігається його недостатність. Зміни концентрації і чутливості естрогенових рецепторів (ER) та прогестеронових рецепторів (PR) коливаються від наявності патологічного процесу в слизовій оболонці матки. Всі перераховані фактори можуть призводити до зниження експресії рецепторів статевих гормонів при ГЕ [64, 136, 155, 187, 235].

Не зважаючи на впровадження розроблених діагностично-лікувальних методів відзначається зростання захворюваності ГПЕ у жінок репродуктивного віку. Спостерігається великий відсоток рецидивів 2,5 – 64,7%, навіть на фоні проведення патогенетично зумовленої гормональної терапії гіперплазії ендометрія [7, 177, 213, 237].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи – кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль) «Вдосконалення та розробка нових алгоритмів допомоги вагітним

та жінкам репродуктивного віку» № державної реєстрації 0117U003026. Автор є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування гіперпластичних процесів ендометрія шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням психо-соматичного стану хворих, вірусного інфікування, імуногістохімічних та рецепторних характеристик ендометрія.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного аналізу визначити шанси ризику розвитку та проспективного аналізу вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу та дослідити патофізіологічний вплив вірусно-бактеріальної інфекції на виникнення, перебіг гіперпластичних процесів ендометрія.

2. Вивчити особливості морфологічних змін в ендометрії за умови гіперпластичного процесу ендометрія.

3. Проаналізувати експресію рецепторів естрогенів (ER), прогестерону (PR) та індексу проліферації (PI) – Ki-67 у гіперплазованому ендометрії.

4. Оцінити особливості психо-соматичного стану хворих із гіперпластичними процесами ендометрія та їх якість життя.

5. Розробити, клінічно апробувати та оцінити ефективність методів діагностики та лікування ГПЕ, віддалених результатів, кількості рецидивів та психоемоційний стан хворих.

Об'єкт дослідження – пацієнтки з гіперпластичними процесами ендометрія.

Предмет дослідження – анамнестичні дані, клінічний перебіг та психо-соматичний стан пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрію, ультразвукові та гістероскопічні дані, морфологічні та імуногістохімічні властивості гіперплазованого ендометрія.

Методи дослідження. У роботі використано клініко-анамнестичні, психологічні, ультразвукові, лабораторні, гістероскопічні, морфологічні, імуногістохімічні та математично-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано оновлені дані щодо ланок патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, що обумовлені системними порушеннями, котрі пов'язані з гормональним дисбалансом ендометрія, морфогенезом та наявністю вірусних асоціантів, на підставі яких розроблено патогенетично обґрунтований діагностично-лікувальний алгоритм.

Науково обґрунтовано фактори ризику гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням психо-соматичних, клініко-амнестичних та молекулярно-морфологічних механізмів у досліджуваних хворих. Також подальшого наукового розвитку набула роль вірусної етіології в реалізації гіперпластичних процесів ендометрія.

Вперше виявлено прогностичну модель виникнення гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження патофізіологічної ролі вірусних асоціантів, імуногістохімічних маркерів проліферації та експресії рецепторів. Доведено значущість морфологічних змін з урахуванням вірусних збудників при гіперпластичних процесів ендометрія на основі обстеження, проведеного патогенетично обґрунтованого лікування та динамічного спостереження на предмет рецидивування ГПЕ та нормалізації психо-соматичного стану.

Отримані результати свідчать про те, що вірусні асоціанти у поєднанні з експресією рецепторів мають прямий вплив на виникнення гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток, які мають тривожно-депресивні розлади, що дозволило розробити комплексну удосконалену терапію та попередити рецидивування.

Визначено статистично значущі предиктори формування гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток з наявністю вірусних асоціантів, морфологічного підтвердження вірусного інфікування ендометрія, порушення експресії Ki-67, ER та PR та наявності психо-

соматичних розладів, що потребувало індивідуалізації патогенетичної терапії з метою проведення протирецидивних заходів.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія дітородного віку. Обґрунтовано доцільність розширення лікувально-діагностичного алгоритму на підставі мультидисциплінарного підходу з визначенням психо-соматичного профілю, гормонального, морфологічного, імуногістохімічного обстеження.

Запропонований обґрунтований лікувальний комплекс дозволив якісно оцінити критерії передумов рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, а також розробити і впровадити лікувально-профілактичну програму та оптимізувати гінекологічну тактику.

За матеріалами дисертації видано патент на корисну модель «Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку» (№ 17538/ЗУ/20).

Результати проведених досліджень впроваджено в практику роботи Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»; КНП Борщівської районної ради Тернопільської області «Борщівська районна лікарня»; КНП Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр»; КНП Тербовлянської районної ради Тернопільської області «Тербовлянська районна лікарня»; КНП «Виноградівська районна лікарня» Виноградівської районної ради; КНП «Кременецька районна комунальна лікарня» Кременецької районної ради Тернопільської області; КНП «Пологового будинку» Рівненської міської ради; Комунального підприємства Володимир-Волинське територіальне медичне об'єднання, КНП Теофіпольський центр первинної медико-санітарної допомоги Теофіпольської районної ради Хмельницької області; КНП «Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради; КНП Тернопільської районної ради «Тернопільська центральна районна лікарня»;

Чортківська центральна комунальна районна лікарня Чортківської районної ради, а також впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти та кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок дисертанта. Дисертантом самостійно проведені аналіз наукової літератури та інформаційно-патентний пошук за темою роботи. Спільно з науковим керівником здійснено визначення мети та завдань дослідження, напрямки проведення досліджень. Самостійно здійснено формування досліджуваних груп, а також їх клінічне обстеження. Проведено забір і підготовку матеріалу для проведення імунохімічних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень у хворих досліджуваних груп. Безпосередньо автором та за його участі проведено аналіз клініко-анамнестичних даних і результатів спеціальних методів медико-психологічного обстеження, а також проведено лікування і моніторинг результатів дослідження у хворих. Дисертантом особисто проведено аналіз отриманих результатів із статистичною обробкою отриманих результатів. Написані самостійно усі розділи дисертаційної роботи; разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації. Удосконалено алгоритм лікування для профілактики виникнення рецидивів ГПЕ на основі дослідження психоемоційної характеристики, ультразвукового, морфологічного та імуногістохімічного дослідження. Пошукачеві належить головна роль у підготовці наукових публікацій, деклараційного патенту, нововведень, інформаційного листа, забезпечено їх впровадження в медичну практику. Матеріали дисертації здобувачем повідомлені на з'їздах і конференціях. Серед усіх наукових праць, котрі опубліковані у співавторстві, в роботі використано лише ті, які є результатом особистої роботи здобувача та становлять його індивідуальний науковий внесок.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації оприлюднені та обговорені на: підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвяченої 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського) (Тернопіль, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2019), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2018-2019), щорічній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018, 2020), XXII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2018), асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенка В. І.) (Київ, 2018), International scientific and practical conference «Science, research, development #30» (Czestochowa, 2020), Другий міжнародний україно-німецький симпозіум з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку» (Тернопіль, 2020), Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2020), «Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика» присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії (онлайн-режим, 2020).

Публікації. Основні наукові положення за темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, зокрема 9 статей, із яких 5 – у наукових фахових виданнях, 1 – в науковому періодичному виданні України, 1 – в періодичному виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 2 – в іноземному періодичному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus,

8 публікацій у матеріалах і тезах наукових форумів, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 250 сторінках комп'ютерного тексту (основний її обсяг становить – 160 сторінок), складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 289 посилання (207 – кирилицею, 82 – латиницею, що складає 35 сторінок) і 3 додатків на 28 сторінках. Робота ілюстрована 35 рисунками, 29 таблицями.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ) ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ
ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гіперплазія ендометрія на сучасному етапі

Зростаючий темп розвитку сучасного техногенного суспільства, негативні зміни екології, режиму харчування, праці і відпочинку викликають зміни механізмів адаптації і зумовлюють зростання захворювань репродуктивної системи жінки [23, 138, 140, 201]. У сучасному світі гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є проблемою, яка не втрачає своєї актуальності і продовжує цікавити як наукове співтовариство, так і практикуючих лікарів з огляду на зростання захворюваності у жінок усіх вікових груп [31, 159, 181, 270].

Гіперпластичні процеси ендометрія займають вагомe місце в структурі гінекологічної захворюваності серед жінок у репродуктивному віці і є однією із найчастіших причин госпіталізації жінок у гінекологічний стаціонар (від 10 до 18%) [13, 167, 252, 260]. За даними наукової літератури, серед гінекологічних захворювань на частку ГПЕ припадає від 15 до 59 % [99, 170, 182]. Незважаючи на високу частоту ГПЕ в перименопаузальному періоді, в останні роки спостерігається тенденція до «омолодження» захворювання, що дає право віднести його до соціальної, а не тільки медичної проблеми нашого часу [36, 164, 195, 242].

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена насамперед підвищеним ризиком злоякісної трансформації у цієї категорії хворих, а також виникненням порушень менструального циклу (МЦ), появою аномальних маткових кровотеч й анемії у жінок, а також

розвитком ускладнень при настанні та виношуванні вагітності [11, 24, 121, 151, 256].

Факторами ризику ГПЕ вважається вік старше 35 років, відсутність вагітностей, пізня менопауза, раннє менархе, захворювання печінки і жовчного міхура, автоімунні процеси, ожиріння, куріння, сімейний анамнез раку ендометрія, яєчників, товстого кишечника, ожиріння і діабет II типу [37, 78, 125, 138, 146].

Зниження індексу здоров'я населення, погіршення екологічної ситуації, збільшення психологічних навантажень суттєво впливають на стан здоров'я жінок, призводячи до порушень овуляції з дефіцитом прогестерону і виникнення відносної гіперестрогенії, що, в свою чергу, також є однією з причин гіперплазії ендометрію. У 20–25 % випадків гіперплазія ендометрія (ГПЕ) є основою для формування злоякісних пухлин ендометрія [2, 55, 152, 173, 259]. Частота злоякісного перетворення ГПЕ коливається у межах 20–30 %, а прогноз визначається морфологічними та імуногістохімічними особливостями захворювання, його тривалістю, характером перебігу, а також віком та супутньою соматичною патологією пацієнток [85, 100, 154, 174, 232, 262].

ГПЕ часто є причиною безпліддя у жінок дітородного віку. До 50 % жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія страждають від безпліддя. При цьому настання вагітності після лікування реалізується лише у 27 % випадків [16, 101, 126, 147, 192]. За даними статистичних досліджень, майже 40 % випадків ГПЕ, виявленої у жінок молодого віку лікується хірургічно, що також приводить до втрати репродуктивної функції [73, 133, 158].

Основним приводом, для звернення за гінекологічною допомогою пацієнток різного віку є кровотеча за типом менометрорагій. Дане порушення менструальної функції призводить до появи почуття дискомфорту, занепокоєння, зниження якості життя і виникнення анемії [5, 17, 194, 233]. Так згідно з даними В.О. Бенюк (2016), хворі скаржаться на тривалі

кров'янисті виділення зі статевих шляхів, що збігаються з менструаціями або з'являються після затримки менструації, іноді скаржаться на міжменструальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів [22]. При цьому И. Б. Вовк і співавт. (2016 р.) відзначають, що при поліпозі ендометрію кров'янисті виділення менш рясні, ніж при простій формі гіперплазії без атипії та аденоматозі ендометрія [43].

Нерідко хвороба перебігає безсимптомно, що стає причиною пізньої діагностики і несвоєчасного лікування патологічно зміненого ендометрія.

Поява нових лабораторно-інструментальних діагностичних можливостей сприяє детальнішому вивченню етіологічних факторів, шляхів патогенезу з метою розширення та удосконалення можливостей терапії даної патології.

1.2 Погляд на етіологію та патогенез гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку

Ендометрій – це гормоночутлива тканина, орган-мішень для статевих гормонів, яка має здатність до циклічного оновлення майже всього клітинного складу [6, 28, 58, 132, 184]. Крім того, ендометрій здатний реагувати на зміни гормонального балансу, зміну рівня цитокінів, молекул адгезії, фактору росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин в організмі. Ця взаємодія відбувається завдяки комплексній мережі міжклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у якій усі з вказаних субстанцій діють паракринно, аутокринно чи ендокринно [25, 96, 161, 283, 287].

Збалансований гормональний вплив через цитоплазматичні та ядерні рецептори забезпечує фізіологічні циклічні перетворення слизової оболонки матки. Порушення гормональної рівноваги у жіночому організмі може викликати зміни росту та диференціювання клітинних елементів ендометрія, що призводить до розвитку ГЕ [31, 40, 81, 162, 217, 276]. Зразок

гормонорецепторної взаємодії складається з кількох етапів. Шляхом дифузії вільні фракції статевих стероїдів надходять в гормоночутливу клітину, де співдіють зі особливими лігандзв'язуючими доменами рецепторів [87, 163, 196, 271]. Рецептор, котрий активований естрадіолом чи прогестероном (лігандом) взаємодіє зі відповідальних за гормональну відповідь ділянками ДНК в промоторній зоні генів, а це в свою чергу призводить до продукції мРНК. У такий спосіб, гормон модулює функціональну активність клітини [98, 185, 186]. Завдяки встановленню загальнобіологічних закономірностей дії естрогенів і стероїдних гормонів було встановлено, що провідну роль в етіопатогенезі ГПЕ, вірогідно, має надлишкова естрогенна стимуляція, що поєднується з недостатністю прогестерону [198], гормон-незалежною проліферацією [130] на фоні запалення [33, 150] в поєднанні зі зниженим апоптозом [142, 218] та патологічним неоангіогенезом [112], а також порушенням імунного статусу в ендометрії [136, 145, 190]. Ключовими ланками реалізації каскаду даних механізмів є процеси взаємодії широкого спектра цитокінів: фактора некрозу пухлини, хемокінів, інтерферонів, факторів росту та ін. [124, 256]. Ці цитокіни, здатні проявляти цілий ряд медико-біологічних ефектів таких, як регуляція імунної відповіді, участь у запальних реакціях, контроль апоптозу, проліферація і ангіогенез та можуть бути залучені до етіопатогенезу ГПЕ [168, 176, 286].

Наукові дослідження механізмів розвитку ГПЕ велике значення відводять процесам апоптозу, який відіграє значну роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи [134, 143, 230]. Провідним геном, який визначає механізм і регуляцію клітинної загибелі є *bcl-2* [175, 200]. Упродовж менструального циклу загибель клітин ендометрія шляхом апоптозу та їх регенерація відбуваються у визначеній і регульованій послідовності та залежать від стадії циклу [202, 252, 285].

У залежності від змін гормональних взаємовідносин у репродуктивній системі атрофія та гіперплазія ендометрія можуть крок за кроком змінювати одна одну. Вважається, що активні у проліферативному відношенні

естрогени – основний фактор, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, яка за відсутності впливу прогестерону прогресує в просту або комплексну гіперплазію [43, 155, 183, 191]. Підвищені рівні фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів мають стимулюючу дію на функцію яєчників, які відповідають підвищеною продукцією естрогенів, не компенсованих рівнем прогестерону [39, 238, 265]. Ризик розвитку гіперпластичних захворювань ендометрія суттєво зростає на фоні порушень рецепторного і проліферативного стану ендометрія, роль яких у стимуляції клітинної проліферації остаточно не визначена [43, 198, 209]. У розвитку гіперпластичних процесів ендометрія та у виникненні ракової трансформації зміненого ендометрію важливу роль відіграє посилення процесів клітинної проліферації та порушення механізмів апоптозу, що супроводжується накопиченням клітин із надлишковою проліферацією та порушеною експресією рецепторів стероїдних гормонів – естрогенів і прогестерону [53, 115, 225], збільшенням частоти цитогенетичних аномалій в ендометрії та міометрії матки, що корелюють зі змінами у лімфоцитах периферичної крові [64, 127, 129]. Наслідком цього нерідко є поєднання гіперплазії ендометрія з лейоміомою матки, ендометріозом, доброякісними гормонально залежними захворюваннями молочних залоз. Накопичення змінених та надлишково проліферуючих клітин, відбувається при резистентності клітин ендометрія до апоптозу. Це специфічна риса неопластичних змін ендометрія [22, 197, 203, 243].

Проте, як свідчать результати інших досліджень, нерідко ці патологічні процеси можуть виникати і без гіперестрогенемії [98, 119, 152].

Виявлення маркерів порушення процесу запрограмованої загибелі клітин на етапі формування ГЕ може дозволити своєчасно спрогнозувати несприятливий перебіг хвороби й обрати оптимальну індивідуальну тактику лікування, спрямовану на збереження і відновлення генеративної функції у жінок репродуктивного віку та запобігати малігнізації [26, 120, 215, 263].

У літературних джерелах [50, 57, 114, 159, 239] описана велика кількість випадків рецидивування простої ГЕ (0,25–64,7 %) у жінок репродуктивного віку (особливо в осіб із порушенням функції яєчників і запальними захворюваннями придатків матки), при яких, зважаючи на онконастороженість, часто стає вирішальним вибір на користь гістеректомії [86, 158, 281].

Проте в роботі Т.Ф. Татарчук і співавт. (2016) показано, що більш ніж у половині випадків за низького рівня рецепторів стероїдних гормонів у ендометріальній тканині або при їх відсутності спостерігається повне клінічне та морфологічне одужання [185]. У літературі все частіше з'являється інформація про те, що для виникнення гіперпластичних процесів ендометрія не є обов'язковим зміна концентрації статевих гормонів. Автори [75, 232, 256, 277] говорять про невідповідність у рівні біодоступного E2 при простій та складній ГЕ, що можна вважати підтвердженням ролі цього чинника як головного у формуванні вираженості гіперплазій, оскільки вміст вільних естрогенів визначається не тільки рівнем загального E2 в плазмі крові, але і рівнем глобулінзв'язувальних статевих гормонів (ГЗСГ) [71, 152, 261].

В літературі наведені доказові дані про роль запальних процесів слизової оболонки тіла матки в генезі ГПЕ. Тривалі функціональні та морфологічні зміни в ендометрії при хронічному ендометриті спричиняють можливість патологічного передавання нервових імпульсів в структури центральної нервової системи (ЦНС). Порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарної системи ведуть до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, виникнення ановуляції з відносною чи абсолютною гіперестрогенією і, як наслідок, ГПЕ [77, 267, 272].

Основна роль в патогенезі проліферативних процесів та регуляції процесів тканинного гомеостазу належить порушенню апоптозу та посиленню клітинної проліферації. А. Bhurke [219], R.A. Cohen et al. [233] відзначають, що при нормальній масі тіла естрогени стимулюють вироблення

глобулінзв'язуючий статевий гормон (ГЗСГ) – печінкою. Проте при гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, ожирінні, тобто при наявності метаболічних порушень, вміст в крові ГЗСГ знижується [63, 70].

Науковими дослідженнями, виконаними в останнє десятиліття, доведено залежність метаболічних процесів від вмісту в організмі стероїдних гормонів. У той же час, як зазначалось раніше, самі стероїди можуть метаболізуватись у різних тканинах організму. Характер взаємодії інсулінозалежних тканин організму (жирової, м'язової, печінкової) і стероїдних гормонів складає великий науково-практичний інтерес [137, 283].

Гроховська М. В. [67-68] у своїх дослідженнях довела прямий стимулюючий вплив на ендометрій інсуліну та інсуліноподібного фактора росту [246], кількість і біодоступність якого при гіперінсулінемії підвищені [247] Ткаченко Л.В. та ін. [188] повідомляють, що гіперандрогенія посилює стимулюючу дію епідермального фактора росту на проліферацію ендометрія [160].

Вважається, що в основному внутрішньоматкова гіперплазія з атипією та без атипії починаються з єдиної клітини-попередника, можливо, внаслідок генетичних альтерацій [56, 134, 170].

Нормальний процес росту клітин вимагає тонкого балансу між гормонами, молекулами адгезії та факторами росту, а також інтегринами й апоптоз-зв'язаними генами; зміна синтезу та/або експресії даних факторів може провокувати розвиток доброякісних або злоякісних проліферативних захворювань [40, 59, 154, 277]. Серед перерахованих факторів інтегрини, які належать до великого суперсімейства рецепторів клітинної адгезії, координують розпізнавання клітинно-позаклітинного матриксу й піддаються динамічним змінам у межах менструального циклу в жіночому ендометрії, крім того, вони є молекулами адгезії при імплантації ембріона [82, 135, 186, 231].

Велика кількість досліджень останніх років присвячена оцінці норми та патології факторів росту та експресії рецепторів ендометрія, а також

факторів проліферації (ядерного антигена проліферуючих клітин (PCNA, Ki-67)), необхідних для реплікації геномної ДНК [69, 166, 235]. Так, в одних дослідженнях виявлено збільшення експресії маркерів проліферації в гіперплазованому ендометрії [4, 66, 112, 178], в той час як в інших отримані дані про низьку експресію Ki-67 та PCNA [76, 110, 268] і відсутність істотних відмінностей в їх експресії при різних формах ГЕ.

Значну роль у патогенезі передпухлинних процесів слизової оболонки матки посідає порушення імунної системи. Відмічається лімфопенія, а також спостерігається зниження кількості й функціональної активності периферичних В-клітин та Т-лімфоцитів [9, 127, 145].

Важлива роль в патогенезі гіперпроліферативних захворювань та регуляції процесів тканинного гомеостазу, належить порушенню регуляції клітинної гибелі та посиленню процесів клітинної проліферації. Стійкість клітин слизової оболонки матки до апоптозу призводить до накопичення надлишково проліферуючих, змінених клітин. Це являється характерною ознакою непластичних змін ендометрія [90, 118, 148, 156].

Крім того, причиною неправильної трансформації ендометрію може бути зміна рецепції гормонів у цій тканині [91]. При вивченні даного питання одні автори знаходять у хворих із недостатністю лютеїнової фази зниження вмісту рецепторів до прогестерону в ендометрії [15, 19]; інші – його підвищення [59] чи збереження в межах норми [16, 52].

М. Kumari et al. [262] при дослідженні пацієток із неясною формою безплідності при відсутності порушення секреції гонадотропних та стероїдних гормонів у фолікулярну, лютеїнову фази менструального циклу та у перiovуляторний період виявили зміни стану естрогенних та прогестеронових рецепторних систем, що, на їхню думку, приводить до створення несприятливих морфофункціональних умов для нідації заплідненої яйцеклітини і переривання вагітності в ранньому терміні, нересеструємих звичайними гістохімічними методами.

В останні роки встановлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації ендометрія беруть участь не тільки естрогени, але і такі біологічні аміни як норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини, а також хоріогонін та інші пептиди, які продукуються клітинами так званої дифузної ендокринної системи – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD-системи) [92]. В злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, у тому числі в ендометрії, виявляється багаторазове підвищення концентрації апудоцитів, які у нормі присутні в багатьох органах [32, 116, 177].

Гіперплазія ендометрія – захворювання матки, що проявляється не лише змінами залоз, але і строми ендометрія. При дослідженні молекулярних основ розвитку ГЕ велика увага приділяється стану екстрацелюлярного матриксу, а також ферментам, які беруть участь у його модифікації [30, 181, 246]. З цього приводу метою дослідження К. М. Візір, Н. В. Косей та співавт. [41, 108] стало визначення в генезі ГЕ ролі лізилоксидази (LOX). Основною її функцією є ініціювання обертання міжмолекулярних крос-зшивок у колагені й еластині, що сприяє підвищенню міцності та пружності волокон, а також формуванню цілісної структури цих волокон [80, 276].

Відомо, що ендокринна та імунна системи жіночого організму тісно взаємопов'язані [97, 249]. В нормальному ендометрії залежно від фази МЦ змінюється субпопуляційний склад лейкоцитів. У середній стадії секреторної фази в ендометрії переважають натуральні кілери (НК), клітини, що експресують CD56+ і CD16- та розглядаються як ланка місцевих імунних механізмів, що беруть участь в імплантації і розвитку вагітності [245].

Дубініна В. Г. та Подольський В. В. стверджують, що для ГПЕ «як ключовий етіологічний фактор розглядаються епігенетичні модифікації певних генів, які призводять до порушення рівня статевих стероїдів і експресії/співвідношення їхніх рецепторів на локальному рівні, що проявляються у конкретної пацієнтки під дією несприятливих зовнішніх впливів» [77, 158]. У жінок з ГЕ рівень стероїдів у периферичній крові та

локальному кровотоку може різнитися. В ендометріюїдних вогнищах присутні всі необхідні ферменти для синтезу *de novo* естрадіолу з холестерину. Це вказує на автономність ендометріюїдної тканини – здатність утворювати гормони, які впливають на їхню проліферацію [141]. Феномен «локальної гормонемії» ґрунтується на тому, що ендометріюїдні гетеротопії володіють підвищеною активністю ароматази перетворювати андрогени в естрогени [38, 186]. Вчені встановили наявність абсолютної або відносної гіперестрогенемії при ендометріозі. Локальна гіперестрогенемія є фактором розвитку ендометріюїдних вогнищ, що підтверджується позитивними результатами (зменшення клінічних проявів і покращання самопочуття пацієнтів) застосування антагоніста гонадотропін-релізінг-гормон (аГнРГ), комбіновані оральні контрацептиви (КОК), прогестинів та інгібіторів ароматаз [94, 179, 222]. Посилення на фоні гіперестрогенії проліферації ендометріюїдних клітин сприяє виникненню гіперпластичних процесів в ендометрії та АМ [34, 268].

Виникає патологічне замкнуте коло: утворення естрогенів стимулює зростання запальних процесів у ендометрії і навпаки. Естрогенові рецептори необхідні для прояву дії естрогенів. Існують відмінності в експресії генів ядерних рецепторів до стероїдних гормонів між компонентами патологічних вогнищ і нормального ендометрія. Це приводить до зменшення експресії рецепторів прогестерону і нечутливості до гестагенотерапії [62, 227, 282].

Таким чином, дослідження активності ER дозволить встановити рецепторний статус компонентів ендометрія за АМ і судити про можливий факт порушення метаболізму естрогенів, імовірну роль гіперестрогенемії, як відносної, так і абсолютної, у патогенезі АМ. Таким чином, дослідження експресії PR і балансу між ER і PR дозволить визначити рецепторний статус фокусів GE, роль PR як можливого антипроліферативного фактора, у розвитку та існуванні вогнищ, залежність активності PR від супутньої патології ендометрія, заперечити або підтвердити наявність гіперпрогестеронемії у вогнищах GE і її роль у патогенезі ГПЕ [79, 199, 258].

Розвиток ГПЕ як гормонально залежного захворювання залежить не тільки від рівня статевих гормонів, а і від рецепторного статусу клітин. Відомо, що терапія гормонально залежних захворювань базується на зниженні рівня відповідних гормонів у крові або під впливом на рецепторний апарат патологічних вогнищ [83, 195]. В гіперплазованій тканині рецепторний статус до маркерів естрогену відрізняється від такого в нормальному ендометрії.

Літературні джерела свідчать про те, що вміст цитозольних рецепторів прогестерону й естрогенів при проліферативних процесах ендометрія коливається в широких межах і нерідко результати досліджень суперечливі [88, 228, 235]. За даними деяких авторів, кількість рецепторів естрогенів у гіперплазованому ендометрії більша, ніж у проліферативну й секреторну фази нормального МЦ. Інші дослідники, вважають, що при поліпах ендометрія визначається найнижчий рівень рецепторів естрогену та прогестерону у тканині ендометрія, що відповідає пізній проліферативній фазі МЦ, а також найбільш високий рівень – в осіб з атиповою гіперплазією [71, 144, 149].

Дослідженнями ряду авторів [14, 188, 268] доведено, що чутливість до гормональних впливів багато в чому визначається рецепторним фенотипом ендометрія. На даний період виділяють два типи естрогенових рецепторів – ER- α і ER- β , а також дві ізоформи прогестеронових – PR-A і PR-B. ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія.

Протягом нормального менструального циклу їх зміст змінюється і зазнає закономірні коливання: кількість ER значно підвищується в пізню фазу проліферації, досягає піку в середині циклу і поступово знижується протягом секреторної фази; рівень PR стає максимальним в ранню фазу секреції. Як відзначають І.Б. Вовк і співавт. та інші автори [42, 119, 277], концентрація ER і PR коливається не тільки в залежно від фази менструального циклу, а й від наявності патологічного процесу в слизовій

оболонці матки. При цьому дані літератури по вмісту рецепторів до статевих стероїдних гормонів при ГЕ вкрай суперечливі [49, 198, 277].

Г. Ю.Гончаренко та С. А. Фетеску [58, 196] відзначають наявність взаємозв'язку рецепторного апарату з формою ГЕ, вказуючи на високий вміст ER при простій ГЕ і на зменшення – при складній, особливо при атиповій. На думку С. І. Жук і співавт., така закономірність спостерігається щодо PR [67]. У той же час, згідно з результатами досліджень М. Р. Оразов et al. [136], не виявлено значних змін рецепторного фенотипу ендометрія при ГЕ, а також залежно експресії рецепторів від її форми. В даний час існує точка зору, що різна експресія рецепторів статевих стероїдів в гіперплазованому ендометрії асоціюється з різною реакцією на терапію прогестагенами, які подібно натуральному прогестерону нейтралізують вплив естрогенів шляхом зниження вмісту ER і PR [275].

На думку Чорненька Г. М. та інші [203, 204], висока експресія статевих стероїдних гормонів розглядається як прогностичний фактор адекватної реакції на вплив екзогенних гормонів. Зниження експресії пов'язане з дисфункцією сигнальних шляхів, що регулюють дію статевих стероїдів, і часто поєднується зі зростанням експресії факторів зростання. Як вважають В.В.Подольський, різні види прогестагенів і схеми їх призначення в різному ступені пригнічують як експресію PR і ER в залозах і стромі ендометрія, так і проліферативну активність [158].

1.3 Сучасні методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

ГПЕ – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової оболонки тіла матки й найпоширеніша доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп. Протягом кількох останніх десятиліть було запропоновано та використано багато різних систем класифікації гіперплазії ендометрія. Плутанина між експертами в термінології й розбіжності в

поглядах на критерії діагностики, стали настільки серйозними, навіть у межах однієї й тієї самої країни, що в 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала свою класифікацію гіперплазії ендометрія (WHO94) [46, 264]. WHO94 використовує для класифікації два критерії: наповненість ендометрія залозами (залозиста комплексність) і наявність ядерної атипії. Це дозволяє виділити наступні чотири категорії гіперплазії ендометрія: проста, комплексна, проста атипова й комплексна атипова гіперплазія. Кожна з цих категорій має різний ступінь стосовно ризику розвитку раку ендометрія – <1, 3, 8 і 29 % відповідно. Це дещо спростило термінологію і розуміння проблеми для клініциста.

Своєчасна діагностика й лікування даної патології є однією з актуальних проблем сучасної гінекології. Висока частота рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія, можливість їх злоякісної трансформації вимагають удосконалювання методів діагностики даної патології, переосмислення накопиченого досвіду.

З розвитком сучасної медицини постійно удосконалюються і методи діагностики. Для своєчасного виявлення гіперпластичного процесу, його правильної клінічної оцінки, встановлення гормонозалежності і вибору відповідного лікування важлива етапність у застосуванні сучасних високоінформативних діагностичних методик [89, 172, 213]. Для діагностики патологічних процесів ендометрія в клінічній практиці на сьогодні використовують ультразвуковий, ендоскопічний і гістологічний методи дослідження.

Відповідно наказу МОЗ від 31.12.2004 р. № 676, основними завданнями діагностики є виявлення гіперпластичного процесу та клінічна інтерпретація результатів гістологічного дослідження ендометрія, оцінка особливостей гормонального балансу в кожній конкретній жінки та встановлення гормонозалежності виявлених патологічних змін [95, 137, 247].

Одним із основних методів ранньої діагностики ГПЕ залишається ультразвукове дослідження (УЗД) з використанням абдомінального та

вагінального датчиків із проведенням доплерографічних і доплерометричних досліджень ендометрія [122, 139, 223, 251]. Цінність даного методу діагностики суттєво зростає завдяки неінвазивності та достатньо високій інформативності, особливо при безсимптомному перебігу ГПЕ. Ультразвукове дослідження матки і придатків дозволяє оцінити товщину, однорідність структури та ехогенність ендометрія, дослідити рельєф порожнини матки, виявити супутню патологію міометрія та анатомічні особливості придатків матки. Ультразвуковими критеріями ГПЕ у репродуктивному період є збільшення товщини ендометрія більше 16 мм або УЗД-ознаки порушення структури ендометрія, а також зміна ендометріально-маткового співвідношення більше 0,33 [28, 169, 224]. Виявлення зазначених сонографічних ознак є показом до проведення гістологічного дослідження ендометрія навіть при відсутності характерних симптомів.

З метою кількісної оцінки кровопостачання ендометрію та міометрію на сьогодні використовуються можливості ультразвукового дослідження з доплерографічними і доплерометричними вимірами. Це дозволяє розрахувати індекс васкуляризації, індекс кровотоку і відношення васкуляризації до кровотоку [29, 245, 253]. Дослідження характеру васкуляризації патологічних процесів ендометрія відкриває велику перспективу в неінвазивній діагностиці ступеня злоякісності процесу, а також в прогнозуванні швидкості росту пухлини [27, 223, 266].

На підставі отриманих результатів багатьох науковців, ми вважаємо очевидним, що доплерометрія є високоінформативним неінвазивним методом диференціальної діагностики доброякісної і злоякісної патології ендометрія, при ретроспективній оцінці чутливості та специфічності доплерографічних критеріїв – 90,1% і 90,1% відповідно, можливості якого значно збільшуються при використанні гістероскопії [54].

Найважливішим етапом діагностичного пошуку ГПЕ є гістологічне дослідження ендометрію, який вже понад століття отримують за допомогою лікувально-діагностичного роздільного вишкрібання цервікального каналу і

порожнини матки [68, 224, 263, 281]. Проте, даний метод, на жаль, не завжди забезпечує 100% надійність в отриманні матеріалу з патологічно змінених ділянок. Доцільність застосування гістеросальпінгографії в комплексній діагностиці стану ендометрія залишається дискусійною [32, 113, 280].

У цьому контексті особливого значення набувають способи візуальної оцінки ендометрія з використанням надточного оптичного устаткування, завдяки якому значно зросла діагностична цінність цього обстеження в гінекології [22, 245, 284]. На сьогодні «Золотим стандартом» в діагностиці та лікуванні гіперпластичних процесів вважають пряму ендоскопічну візуалізацію порожнини ендометрію (гістероскопію) [32, 113, 245]. Метод гістероскопії широко поширений у багатьох країнах світу, включений в стандарти обстеження та лікування пацієнток з різною гінекологічною патологією. Гістероскопія дозволяє візуалізувати патологічно змінені ділянки ендометрія, виявити їх особливості і локалізацію, контролювати якість діагностичного вишкрібання з прицільним видаленням можливих залишків гіперплазованого ендометрія та поліпів при мінімальному травматизмі здорової тканини, дозволяє провести прицільну біопсію патологічно зміненої ділянки ендометрія з наступним гістологічним дослідженням. Панорамна гістероскопія забезпечує прямий огляд всієї порожнини матки і допомагає встановити топографічний зв'язок виявлених аномалій щодо інтактних ділянок ендометрія та допомагає диференціювати субмукозні міоми, поліпи і регіональні потовщення, дає можливість оцінити судинний малюнок ендометріозної тканини. Використання подвійного каналу забезпечує проведення хірургічних маніпуляцій з прицільним видаленням можливих залишків гіперплазованого ендометрія, поліпів при мінімальному травмуванні здорової тканини і виконувати внутрішньоматкові операції із застосуванням електро- і лазерної хірургії [46, 158, 266]. Аналіз діагностичної цінності (чутливості та специфічності) даного методу дослідження та лікування хворих з різною патологією жіночої репродуктивної системи підтвердив не лише діагностичну чутливість, але і

економічну доцільність використання гістероскопії [68, 113, 171]. Зокрема, мета-аналітичне дослідження, де був проведений аналіз гістероскопічних даних основних патологічних змін ендометрія у жінок з кров'яними виділеннями із статевих шляхів (на підставі даних Медлайн і Кокранівської бібліотеки), виявило високу діагностичну точність гістероскопії при раку ендометрію, ендометріальному поліпу та субмукозній лейоміомі [30, 99, 223, 224].

За даними літератури, при дослідженні матеріалу, отриманого при гістеректомії, більш ніж у 60 % випадків не було діагностовано або встановлено не точно діагноз при попередньому кюретажі, тому втілення ендоскопічних технологій є перспективним напрямком в сучасній гінекологічній практиці [32, 158, 269].

Отже, найдоцільнішим і найефективнішим методом дослідження внутрішньоматкової патології на сучасному етапі є діагностичне вишкрібання під контролем гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням зібраного матеріалу. Чутливість методу становить 93,8 %, специфічність – 91,3 % [46, 113, 189, 194, 251, 283].

У європейських країнах однією із найпоширеніших діагностичних маніпуляцій у практиці гінеколога є взяття матеріалу для морфологічного дослідження за допомогою вакуум-аспірації вмісту матки, так звана Pipelle-біопсія (аспіраційна Пайпель біопсія ендометрія). При цьому проводиться аспірація тканини ендометрія через вузьку канюлю, введена в порожнину матки. Цей метод відрізняється простотою, не вимагає знеболювання і може застосовуватися в поліклінічних умовах. Він широко використовується для визначення функціонального стану ендометрія у жінок з регулярним менструальним циклом, які страждають на безпліддя та для моніторингу реакції ендометрія у разі проведення гормонотерапії [7, 163, 183, 191, 225, 261, 285].

Аспіраційна біопсія ендометрію (АБЕ) – мінімально інвазивний метод, який використовується з метою отримання зразків для цитологічного

дослідження, а при використанні катетера Pipelle – для гістологічного дослідження. З урахуванням подальшого патоморфологічного дослідження ендометрію АБЕ має ряд переваг перед діагностичним вишкрібанням стінок матки. Канюля є стерильним інструментом, що виключає можливість інфікування. Для її введення в порожнину матки, як уже було сказано, не потрібно розширювати цервікальний канал, процедура малотравматична, безболісна. Отриманого матеріалу достатньо для повноцінного гістологічного аналізу ендометрія.

Аспіраційна біопсія ендометрію (пайпель-біопсія) по точності діагностики патології не поступається діагностичному вишкрібанню. Діагностична чутливість (ДЧ) методу складає 62, 5 – 91, 5%, діагностична специфічність (ДС) – 94%, хибнопозитивні результати зустрічаються в 31% випадків, помилково негативні – в 7, 9 %, – зазначає дослідник А. Н. Григоренко [65, 108, 109, 125, 144, 159, 162, 175].

Оптимальним періодом менструального циклу для забору діагностичного матеріалу є середня або пізня проліферативна фаза (7-10-й день нормального менструального циклу). На думку деяких авторів, при дослідженні матеріалу, отриманого в секреторну фазу МЦ, морфологічні знахідки (набряк стромы, наявність гранулоцитів і лімфоцитів) можуть бути помилково розцінені як ознаки хронічного запалення (в даному випадку це норма) [10, 93, 104, 129, 143, 156, 195, 242, 243]. Інакше кажучи, дослідження ендометрію пацієнток проведене не в фазу проліферації дає в основному інформацію про відповідність морфологічних перетворень ендометрія фазі менструального циклу.

Одним із етапів діагностичного пошуку, який має важливе значення для подальшого вибору тактики лікування та прогнозу перебігу захворювання є оцінка ступеню гормонозалежності ГПЕ. З цією метою проводиться визначення вмісту гонадотропних і статевих стероїдів у сироватці крові, базальної секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E2), індексу вільного тестостерону

і пролактину на 5–7 день та прогестерону в сироватці крові на 21–23 день менструального циклу (або довільно при відсутності менструації) [15, 123, 227, 240].

Одним із факторів, що впливає на перебіг захворювання, вибір тактики лікування та результативність терапії є функціональні особливості імунологічного статусу пацієнтки [142, 152, 171, 187].

Завдяки сучасним лабораторним методам дослідження можна оцінити стан імунної системи (вміст у крові Т- та ПК-клітин, їх здатність секретувати цитокіни, тощо) і специфічний протипухлинний імунітет. З розвитком ГПЕ клітинна імунна відповідь, секреція цитокінів та інших біологічно активних сполук може змінюватися і призводити до малігнізації процесу [43, 89, 100, 111, 121, 123, 141, 166]. Обстеження імунологічного статусу доцільно виконувати після проведення біопсії або операційного видалення тканини ендометрія, а також жінкам, яким проведено протипухлинну вакцинацію [26, 124, 176].

Аналіз опублікованих результатів наукових досліджень присвячених вивченню етіологічних чинників та патогенетичних аспектів виникнення ГПЕ дозволяє виділити в анамнезі цієї категорії пацієнтів хронічні запалення матки. Важливу роль мікробного фактора у виникненні та підтриманні запального процесу в ендометрії та матці неможливо недооцінити, що підтверджують численні дослідження ролі персистентної інфекції у розвитку ГПЕ [90, 91, 92, 137, 174, 226].

Парадигма стерильної матки, висловлена французьким педіатром Г. Тисером, є ще однією стійкою догмою, котра стверджує, що новонароджені діти розвиваються у стерильному середовищі [7, 82, 85, 86, 94, 110, 237, 255, 266]. Проте, на сьогодні з'явилося поняття «мікробіом матки» і вже відомо, що здоровий ендометрій містить більше 200 мікробних представників, серед яких домінують *Proteobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, при цьому *Lactobacillusi* *Bacteroidetes* переважають в ендометрії у абсолютної більшості невагітних жінок. В ендометрії можуть

бути виявлені бактерії, віруси, а також бактеріально-вірусні асоціації, при цьому запальна реакція морфологічно спостерігається лише у тих випадках, коли відбувається інвазія персистуючих мікроорганізмів в ендометрій. Отже, уявлення про матку, як про стерильний орган, залишає запитання: яка ж мікрофлора стає агресором – занесена чи своя власна. Очевидно, що рівновага мікробіому та імунної системи жінки визначає стан її здоров'я. Концепція сучасних досліджень запальних процесів зосереджена на розумінні того, яким чином різні бактеріальні групи організму викликають розвиток захворювань чи підтримують організм жінки у здоровому стані [48, 140, 154, 286].

За даними Ю. Э. Доброхотова і співавторів [74, 79, 87, 103, 111], які доказали, що порожнина матки не є стерильною у більшості жінок, котрі перенесли гістеректомію, персистенція бактеріальної флори в невеликій кількості не викликає значного запалення. Разом з тим, персистенція в ендометрії мікроорганізмів, котрі відносяться до умовно-патогенної мікрофлори, може призводити до розвитку аутоімунної реакції за рахунок спільних антигенів з тканинними антигенами організму.

Важлива роль запалення в розвитку ГПЕ підтверджується також успішним досвідом використання протизапальної терапії в комплексному лікуванні ГЕ. Так, деякі автори розцінюють ГПЕ, як клінічний та морфологічний синдром, що виникає внаслідок пошкодження ендометрія інфекційними збудниками при чому відбуваються численні вторинні морфологічні та функціональні зміни, які порушують циклічну біотрансформацію та сприйнятливність слизової оболонки тіла матки [Шелепо К. В.]. Інші автори також відмічають роль інфекційного чинника у виникненні ГЕ незважаючи на відсутність росту мікрофлори в посівах з порожнини матки [78, 95, 102, 120, 149, 165, 206, 272, 288].

Перспективним, але маловивченим напрямком у дослідженні етіології захворювань ендометрія, є запальний процес в ендометрії, асоційований з вірусним ураженням, що може побічно вказувати на потенційну роль даної

інфекції в генезі ГПЕ [41, 69, 182, 201, 216, 229, 238, 260]. Вірусна інфекція виявляється у 49% жінок і відіграє велику роль в порушенні функціонального стану ендометрія [66, 72, 105, 127, 145, 164, 190, 232, 259]. Серед персистуючих вірусів найбільше значення мають: герпес-вірусні інфекції (вірус простого герпесу, герпес-зостер), цитомегаловірус, ентеровірусні інфекції (Коксакі А, В), аденовіруси [62, 76, 83, 97, 113, 138, 157, 167, 173, 209, 233, 270].

У літературі описаний ряд клінічних ситуацій, коли в тканини ендометрія в якості моноінфекції виявляли віруси простого герпесу (ВПГ), цитомегаловіруси та ін. Особливе місце займає герпетичне ураження ендометрія. Герпетичний ендометрит, як правило, виникає у жінок, які страждають атипovими або безсимптомними формами генітального герпесу і викликані тривалою персистенцією ВПГ в ендометрії [77, 181, 203, 218, 230, 265, 278]. У нещодавньому дослідженні Г. А. Гатина і співавторів (2017) також було показано, що віруси герпесу і ВПЛ в біоптаті ендометрія персистують у 40,7 % жінок з хронічним ендометритом, мікробно-вірусні асоціації – у 35 % [61, 73, 84, 88, 99, 115, 126, 153]. За даними М. А. Павловської (2015) генітальний герпес виявлявся у ендометрії хворих на ГЕ у 33,6 % випадків, а ЦМВ у 18,9 % [51, 56, 57, 64, 81, 96, 119, 131, 155]. Морфологічно при вірусному інфікуванні спостерігалася вогнищева гіперплазія ендометрія, за іншими даними [49, 50, 116, 117, 247, 248, 253] при хронічному ендометриті вірусного генезу імуногістохімічно виявляється зниженням рівня апоптозу епітеліоцитів і клітин стромы, висока проліферативна активність залоз glanduloцитів та епітеліоцитів ендометрія. Окремі дослідження вказують на наявність в ендометрії хворих на ГПЕ герпетичної та інфекції ВПЛ, пов'язаної з мікробною флорою [43, 46, 54, 59, 60, 75, 202, 217, 223].

На сьогодні загальновідомим фактом є роль папіломавірусної інфекції (ПВІ) в розвитку онкопатології шийки матки. Групою дослідників виявлено ВПЛ-інфекцію у деяких клітинах залозистого епітелію [20, 33, 40, 44, 48, 219, 252, 257].

Ряд звітів продемонстрував можливу участь вірусної інфекції у виникненні атипії при ГПЕ, зокрема публікуються повідомлення про наявність ВПЛ в аденокарциномах тканини ендометрію [11, 19, 24, 41, 53, 63, 71, 249]. Разом з тим ВПЛ призводить до проліферації епітеліальних клітин і часто до виникнення атипії в конкретних ділянках жіночих статевих органів: у вульві, піхві, шийці та тілі матки – місцях де присутній специфічний стратифікований, плоскоклітинний епітелій.

Встановлено також спроможність цитомегаловірусу людини (ЦМВ) та вірусу Епштейна – Барр посилювати трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ [17, 25, 32, 36, 204, 212, 251]. Водночас досліджено, що значна частка інфекційних чинників, а саме: вірус Епштейна – Барр, середнього та високого онкогенних ризиків інфекції ВПЛ (16 і 18 тип), вірус герпесу 1 та 2 типів та ЦМВ-інфекція призводять до хронічного запального процесу, найчастіше в поєднанні з бактеріальною флорою [23, 31, 262, 275].

Проводили також дослідження особливостей клінічного перебігу генітальної ПВІ у жінок за умов мікст-інфекційного ураження збудниками інших урогенітальних інфекцій, зокрема: *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Gardnerella vaginalis*, грибами роду *Candida* [10, 14, 16, 21, 26, 241, 254]. Відповідно до результатів порівняльних досліджень, у групі жінок, інфікованих ВПЛ (341 пацієнтка), супутні урогенітальні інфекції діагностовано у 78,6 % обстежених, в тому числі: одна супутня інфекція – у 12,3 %, дві супутні інфекції – у 39,0 % та три супутні інфекції – у 27,3 %. Згідно з даними аналізу результатів проведених досліджень, зазначено, що у відповідних хворих жінок ризик розвитку продуктивних проявів ПВІ суттєво зростає [6, 8, 9, 273, 279].

Таким чином, роль сексуально-трансмисивних інфекцій в розвитку гіперпластичних процесів потребує наукового підтвердження, що обґрунтовує доцільність проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Реакція імунної системи внаслідок тривалої персистенції в ендометрії мікроорганізмів котрі відносяться до умовно-патогенної мікрофлори, аутоімунні процеси в організмі, імунне запалення – призводить до втрати частини рецепторного апарату залоз ендометрія, зниження кількості естроген і особливо прогестерон-позитивних клітин, що різко відрізняється від бактеріального ураження ендометрія. Враховуючи отримані дані стає зрозумілою необхідність застосування противірусної терапії, як обов'язкового компоненту в комплексі лікувальних програм хворих на гіперпластичні процеси ендометрія. Подальше дослідження поширеності та спектра генітальної вірусної інфекції, патогенетичних механізмів довготривалої персистенції вірусів в організмі, особливостей клінічних проявів, сприятиме глибшому розумінню механізмів розвитку і прогресування ГПЕ, а також впровадженню обґрунтованих сучасних підходів до лікування цієї патології, у тому числі диференційованому залученню нових ефективних противірусних засобів.

Для оцінки стану ендометрія вагоме значення має цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки, проте застосування його на етапі скринінгового обстеження не рекомендують через часті розбіжності результатів гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при біопсії та кюретажі (у 18–42 % випадків) [15, 22, 35, 158, 185]. Крім того, відсутні загальноприйняті цитологічні критерії ступеня вираженості ГПЕ. Діагностичні помилки можуть виникнути при недостатньому вмісті клітин в аспіраційному матеріалі. Тому виникає потреба у застосуванні додаткових неінвазивних і малоінвазивних методів діагностики, які б могли підвищити діагностичну цінність обстеження.

Деякі наукові джерела відзначають суб'єктивність морфологічних критеріїв у диференційній діагностиці ГПЕ. Для удосконалення діагностики патологічних процесів ендометрія пропонують використання новітніх технологій, що дозволяють виявити стани ГПЕ на ранніх стадіях і прогнозувати особливості їх клінічного перебігу. У медичну практику

активно впроваджують сучасний лектино гістохімічний аналіз різноманітних патологічних станів. Накопичують дані щодо взаємодії ендогенних лектинів клітинної поверхні із відповідними вуглеводними детермінантами, які покладені в основу міжклітинної взаємодії розвитку імунних процесів, діагностики онкологічних захворювань і процесів ембріо- та органогенезу [3, 5, 13, 18, 200, 231]. Саме тому, окрім морфологічної характеристики стану ендометрія, існує допоміжний – гістохімічний метод, при якому показники мітотичного режиму можуть бути різними при однаковій гістологічній картині. Підвищення проліферативної активності тканини супроводжується зміною мітотичного режиму і появою патологічних форм мітозів, кількість яких значно збільшується з прогресуванням патологічного процесу. Критерієм передракових станів ендометрія вважають збільшення числа патологічних мітозів до 30%. Крім того, цитологічні особливості в гіперплазованому ендометрії з'являються на 2–2,5 року раніше, ніж формуються явні ознаки його малігнізації [2, 47, 121, 246]. Тому дослідження молекулярно-біологічних особливостей патогенезу патологічних процесів ендометрія проводять шляхом імуногістохімічної оцінки рівнів маркерів проліферації. Універсальним маркером проліферації є білок Ki-67 і фактор PCNA, які виявляють у співвідношенні 1:1,5 до 1:2 і дають незалежну прогностичну оцінку щодо перебігу ГПЕ [186, 197].

На сьогоднішній день пріоритетним являється імуногістохімічний метод, котрий дозволяє встановити імунний характер пошкодження ендометрія, а також оцінити концентрацію і стан рецепторів естрадіола, прогестерона у різних його шарах [198]. Рецептивність ендометрія – кількість функціонально повноцінних рецепторів тканини ендометрія до відповідних стероїдних гормонів грає велику роль серед багатьох причин порушення фертильності у жінок [268, 277].

На сучасному етапі розвитку медицини необхідне також визначення рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія одночасно з визначенням гістотипу тканини, наявності та щільності рецепторів гормонів

у тканині, що дозволяє оцінити ефективність гормональної терапії при патології слизової оболонки матки та прогнозувати подальший розвиток процесу [112, 224].

Однак не можна забувати про те, що об'єктом лікувальної діяльності в гінекології є статеві органи жінки, і цей зв'язок із процесом статевого життя ускладнює роботу гінеколога, переплітаючись із безліччю психологічних, соціальних та етичних проблем. Для більшості жінок матка – символ жіночності, сексуальної молодості і здоров'я.

Таким чином, на даний час проблема адекватної, своєчасної і якісної діагностики патології ендометрія є актуальною. Сучасні підходи до оцінки стану слизової оболонки матки у пацієнок застосовуються не в повному обсязі, оскільки більшість з них залишаються недоступними для гінекологічних стаціонарів, що є причиною недостатньо ефективних результатів лікування і нечітких прогнозів. Лише комплексний підхід до оцінки стану ендометрія із використанням найновітніших досягнень клінічної і фундаментальної медицини може допомогти у розв'язанні основної задачі сучасної гінекології – профілактики онкологічних гінекологічних захворювань, яка полягає у своєчасній діагностиці і патогенетично обґрунтованому ефективному лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія. Висока частота рецидивів захворювання, зростання частоти виникнення і розвитку патології в репродуктивному періоді зумовлюють актуальність пошуку патогенетично обґрунтованої стратегії і тактики супроводу пацієнок з ГПЕ в сучасних умовах.

1.4. Особливості лікувальної тактики при гіперпластичних процесах ендометрія

Жінки звертаються до лікаря з соматичними скаргами, але крім цього гінекологу доводиться стикатися з безліччю психологічних проблем: проблемами жіночої особистості в цілому, почуттями хворих, їх бажаннями і

страхами (в даному випадку: можливість переродження в злоякісний процес). Щоб задовольнити всі ці вимоги, були сформульовані правила ведення гінекологічних хворих («гінагогія»). Шетцінг розуміє під цим психотерапевтичний підхід до практичних проблем, до проблем неврозу, одним словом: психологічний підхід у застосуванні до гінекології [169, 205, 234, 267].

У дослідженнях жінок, які звернулись за допомогою, важливо контролювати консультаційну поведінку, що сама по собі пов'язана із психологічним стресом [250]. Виникає необхідність в обґрунтованому диференційованому (психологічному) підході до лікування хворих із цією патологією й у можливості оцінювання ефективності призначеної терапії.

Згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 676 від 31. 12. 2004 р., лікування пацієток з гіперпластичними процесами ендометрію включає наступні етапи:

- видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням для детальної подальшої тактики залежно від виду патології;
- гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія (гестагени, агоністи ГнРГ);
- з метою попередження подальшого розвитку гіперестрогенемії оптимізація гормонального статусу. У репродуктивному віці – відновлення двофазного МЦ за необхідності збереження репродуктивної функції: використання гормональних контрацептивів з гестагеном, що має антипроліферативний ефект на ендометрій, або локальне застосування гестагену, що виділяється в порожнину матки (левоноргестрел-виділяюча система);
- корекція обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної і вегетативної нервової системи, корекція імунного статусу. Диспансерне спостереження впродовж 3-х років: лікувально-охоронний режим, дієтотерапія, реабілітаційні та протирецидивні заходи.

Питання терапії гіперпроліферативних процесів ендометрія на сьогоднішній день, все таки, залишається неоднозначним. Елімінація пошкоджуючого агента і (чи) зниження його активності є метою лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Етіотропна терапія спрямована на усунення етіологічного чинника ГЕ, має бути обґрунтованою і комплексною та опиратись на результати лабораторно-діагностичних досліджень: морфологічних, мікробіологічних, імуногістохімічних. Окрім цього, має проводитися відновлення морфо-функціонального потенціалу ендометрія з корекцією локальних імунологічних порушень, гемодинаміки і активності рецепторного апарату [236].

Критеріями ефективною та успішною терапії вважається усунення клінічних симптомів, елімінація мікробного агента із порожнини матки, стабілізація рівнів імунокомпетентних клітин, протизапальних цитокінів, покращення мікроциркуляції ендометрія, відновлення репродуктивної функції [133, 193].

Незважаючи на появу нових напрямків у веденні хворих з гіперпластичними процесами ендометрія, проблеми лікування даної патології залишаються одними з найбільш актуальних питань гінекології, і ще далекі від остаточного вирішення. Це обумовлено перш за все складним і неоднорідним пато- і морфогенезом захворювання і індивідуальною чутливістю організму до різних лікувальних впливів [208].

Проте, погляди на лікування ГПЕ у жінок репродуктивного віку неоднозначні. Аспект проблеми полягає у виборі оптимального методу терапії. Консервативне гормональне лікування ГПЕ відоме більше 30-ти років, проте не залишилося стандартним підходом супроводу молодих пацієнток у зв'язку з високою частотою рецидивів і не завжди позитивними показниками фертильності після завершення лікування. Тому тактика супроводу пацієнток репродуктивного віку з ГПЕ перебуває в центрі уваги численних досліджень. Більшість науковців, дотримуючись принципу

онкологічної настороженості щодо ГПЕ, продовжують використовувати традиційні методи лікування. Оскільки терапевтичний ефект кюретажу становить не більше 60%, то проведення гормонотерапії є обґрунтованим [68, 128, 220].

Консервативно-вичікувальна лікувальна тактика базується на тому, що ГПЕ, за винятком атипової, рідко трансформується у РЕ і найчастіше зазнає зворотного розвитку. Консервативні методи лікування ГПЕ спрямовані на нормалізацію стану ендометрія та регуляцію менструального циклу і профілактику маткових кровотеч. Гормональна терапія спрямована на пригнічення проліферації клітин слизової оболонки матки та інгібування секреції гонадотропінів і призводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках.

Лікування ГПЕ в репродуктивному віці передбачає усунення ановуляції і досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія. При тому найбільш вагомим при виборі терапії є тип ГПЕ та вік пацієнток.

Протягом тривалого часу для лікування ГЕ застосовуються гестагени. Тактика призначення різних прогестагенів, а відповідно режими і схеми, визначаються віковим періодом пацієнток, біологічними ефектами різних доз препаратів, даними про чутливість до прогестагенів і, відповідно, метою, яку ставить перед собою клініцист [258, 281].

За даними літератури у репродуктивному віці для лікування ГПЕ частіше використовують комбіновані естроген-гестагенні препарати – оральні контрацептиви (КОК), дія яких полягає у зниженні рівня ЛГ та ФСГ до рівня, який відповідає ранній фолікуліновій фазі МЦ. При тому передовуляторні піки відсутні, яєчники зменшуються в розмірах, їх макроструктура відповідає періоду постменопаузи. У слизовій оболонці матки відбувається швидка регресія проліферативних змін і передчасний (10-й день циклу) розвиток неповноцінних секреторних перетворень. За тривалого прийому КОК-ів нерідко розвивається тимчасова атрофія залоз ендометрія [180, 215].

О. М. Макаруч (2016) зазначає, що КОК-и попереджують формування ГПЕ і забезпечують зворотній розвиток. Проте у пацієток з простою ГПЕ без атипії КОК-и ніяким чином не впливають на перебіг патологічного процесу, доцільність їх застосування сумнівна, оскільки у 80 % нелікованих пацієток вогнища ГПЕ без атипії не рецидивують [107, 221].

Провідне місце у лікуванні ГПЕ посідають препарати з прогестагенними властивостями, що базується на вираженому антипроліферативному ефекті на ендометрій і реалізується за допомогою механізмів, які подібні на вплив прогестерону (Пг) на естроген-опосередковану клітинну проліферацію [136, 245, 284].

Проте слід зазначити, що результати клінічних і наукових досліджень останніх років свідчать про необхідність перегляду рекомендацій клінічного протоколу з визначенням доцільності призначення й режимів застосування щодо представлених препаратів для гормонотерапії гіперплазії ендометрія.

При даному способі лікування у жінок дітородного віку гіперпластичні процеси ендометрія рецидивують через рік у 41,67% випадків, порушення МЦ зберігаються у 36,67% пацієток, а вагітність у жінок, які її планують, настає лише в 28,33% випадків [135, 284].

Для лікування ГПЕ все частіше використовується 17-оксипрогестерону капронат, біологічний ефект якого ідентичний природному Пг і заснований на зниженні секреції ФСГ та ЛГ і, відповідно, зниженні рівня стероїдогенезу в яєчниках. Одночасно прогестагени діють на яєчники за типом кортикофіброзоутворення. Останні знижують кількість цитоплазматичних рецепторів естрадіолу у тканинах завдяки змінам заповнення цих рецепторів, оскільки комплекси рецепторів Е і рецепторів Пг не конкурують за однотипні ядерні ділянки. Разом з тим прогестагени зменшують концентрацію тканинного естрадіолу і підвищують рівень його метаболіту – естрону, що конкурує з естрадіолом за ядерні ділянки [188, 235].

За даними низки авторів [178, 282], за адекватного рівня стероїдних рецепторів ефект лікування прогестагенами сягає 70%. У даний час для лікування ГПЕ застосовують похідні гідроксипрогестерону (переважно медроксипрогестерон та оксипрогестерон) і 19-нортестостерону.

До дериватів 19-нортестостерону відносять лінестренол та дидрогестерон, які є високоактивними прогестагенами, що здатні пригнічувати продукцію ЛГ, не впливаючи на рівень ФСГ. Вважають, що синтетичні гестагени діють не безпосередньо на аденогіпофіз, а контролюють продукцію рилізінг-чинників гіпоталамусом. Деривати 19-нортестостерону впливають на різні компоненти ендометріальної тканини: строма різко васкуляризується, набрякає і набуває ознак децидуальної трансформації, залози атрофуються і втрачають секреторну здатність. Штучні прогестини активно зв'язуються з естроген- та прогестерон-зв'язувальними рецепторами у тканинах-мішенях, їм властива пряма антиестрогенна та антипрогестеронова дія [122, 211].

Прогестагенний компонент представлений похідними 19-нортестостерону: норетинодрел (I покоління); норетистерон, етинодіолу діацетат, лінестренол, левоноргестрел, норгестрел (II покоління); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III покоління); і похідними 17 α -гідроксіпрогестерону-медроксіпрогестерону ацетату. Норетинодрел та етинодіолу діацетат перетворюється на норетистерон [189, 213].

Прогестеронова активність левоноргестрелу і норгестрелу у 10 разів вища порівняно з норетинодрелом та етинодіолу діацетатом [177].

Останнім часом стали широко використовувати в гінекології агоністи гонадотропін-релізінг-гормона (аГнРГ) для лікування гормонозалежних захворювань. Ефективність терапії аналогами аГнРГ виявилася достатньо високою (83 – 93,3%) і тривалою. Вплив агоністів гонадоліберину на систему гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – органи-мішені при патологічній трансформації ендометрія оцінюється, як найбільш ефективний [281].

За рахунок зниження синтезу естрогенів і прогестерону, виникнення керуємої гіпогормонемії, блокади продукції гонадотропних гормонів гіпофіза аГнРГ створюють тимчасову медикаментозну менопаузу. Естроген- і прогестероновий дефіцит призводить до пригнічення проліферативної активності клітин ендометрія. Крім того, вони мають також і апоптозстимулюючу дію, тоді як гестагени таких властивостей не мають [258]. Проте висока вартість вказаних препаратів з високою частотою побічних реакцій гіпоестрогенного типу, особливо на кісткову систему, обмежують їх застосування.

Показаннями до застосування аГнРГ при лікуванні гіперплазії ендометрія є:

- проста неатипова ГЕ в пери-та постменопаузі;
- рецидивуючий перебіг простої неатипової ГЕ в репродуктивному віці;
- комплексна неатипова ГЕ в репродуктивному віці і перименопаузі;
- рецидивуюча неатипова комплексна ГЕ в репродуктивному періоді;
- атипова проста і комплексна ГЕ в репродуктивному віці;
- ГЕ в поєднанні з міомою матки та / або аденоміозом [280].

Відсутність прогестагенних й андрогенних ефектів є перевагою аГнРГ. Також, ці препарати можуть використовуватися при лікуванні супутніх патологій: мастопатії, полікістозному оваріальному синдромі, гіперкоагуляції. Проте довготривале застосування аГнРГ обмежене побічними естроген-дефіцитними ефектами, такими як: вегето-судинні, психо-емоційні, метаболічні розлади, остеопороз [130].

Першою стадією дії аГнРГ – тимчасове (протягом 10-14 діб) збільшення концентрації естрадіола в плазмі крові жінки з подальшим тривалішим пригніченням його секреції яєчниками до рівня, що наявний у постменопаузальному періоді (≤ 50 пг/мл). Цей стан гіпогонадизму у жінок

дітородного віку на 100 % зворотній і нормальна гормональна діяльність додатків матки відновлюється не пізніше ніж через 4 міс [160].

Для профілактики «синдрому спалаху» застосування агоністів ГнРГ доцільно поєднувати з використанням прогестагенів протягом одного місяця, а при наявності менструальноподібної кровотечі після першої ін'єкції гестагени рекомендується застосовувати до 3 міс [281].

Крім того, існує Add-back терапія (терапія прикриття) – застосовується для усунення побічних естроген-дефіцитних ефектів аГнРГ. Дана терапія полягає у призначенні КОК одночасно з аГнРГ, що зменшує або усуває психоемоційні, вегето-судинні та метаболічні розлади, котрі часто можуть спостерігатися при лікуванні аГнРГ.

Левоноргестрелвмісний внутрішньоматковий контрацептив (ЛНГ-ВМК) має антипроліферативний вплив на ендометрій шляхом антиестрогенного та антигонадотропного ефекту. Саме тому ЛНГ-ВМК може застосовуватися, особливо у жінок середнього і пізнього репродуктивного віку, після завершення курсу системної гормонотерапії для попередження рецидивів ГПЕ [80, 179, 222]. Механізм зниження менструальної крововтрати зумовлений зменшенням васкуляризації та атрофією ендометрія, зниженням рівня простагландинів та інгібуванням фібринолітичної активності.

Незважаючи на успіхи в застосуванні гормональної терапії ГПЕ, зростає питома вага репродуктивного віку з абсолютними протипоказаннями до гормонального лікування, негативним ставленням до гормональної терапії та рецидивами захворювання, які за даними різних авторів складають від 26 до 62 % [147, 170, 199].

Також, під час тривалої гормонотерапії доцільно призначати гепатопротектори, гіпосенсебілізуючі засоби та вітаміни. З лікувально-профілактичною метою, враховуючи наявність хронічної анемії, пацієнткам з гіперпластичними процесами ендометрія призначають переважно пероральні препарати двохвалентного заліза [213, 214].

Нерідко гіперпроліферативні процеси матки, в тому числі ендометрія, виникають на тлі хронічного запалення [183, 229]. А на тлі хронічного ендометриту змінюється експресія гестагенних рецепторів, які стають нечутливими до дії прогестерону і його аналогів і вимагає включення етіотропної протизапальної терапії [114, 256].

Для лікування рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія Новікова О.В. і співавт., (2015) використовували наступні схеми гормонотерапії: ВМС Мірена; ВМС Мірена + Провера 500 мг щоденно; ВМС Мірена + золодекс; ВМС Мірена + золодекс + провера; провера 500 мг щоденно [118]. При тому ефект лікування встановлено у 89 % пацієток з АГПЕ і 92 % – з початковими ознаками РЕ. Частота настання вагітності склала 13 %, що дозволяє вважати консервативний підхід до лікування рецидивів виправданим, але потребує покращення показників фертильності [148].

Хірургічне втручання залишається провідним методом лікування ГПЕ. Проте показання до хірургічного лікування ГПЕ варіюють у досить широких межах – від вперше діагностованої нелікованої залозистої гіперплазії – до відсутності ефекту від гормонотерапії атипової трансформації протягом 12 місяців – і не мають патогенетичного обґрунтування. Безрезультатне консервативне лікування є показанням до гістеректомії, незалежно від наявності чи відсутності атипії [192, 264].

Показання до оперативного лікування хворих з гіперпроліферативних процесами ендометрія в репродуктивному періоді є:

- атипова комплексна гіперплазія ендометрію при відсутності ефекту від консервативної терапії протягом 3 міс;
- проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія при неефективності терапії – протягом 6 міс.

Впровадження гістерорезектоскопії дозволило внести корективи у тактику лікування ГПЕ. Із проведеного аналізу 600 абляцій слизової оболонки тіла матки: у 83% пацієток спостерігали повний лікувальний ефект без інтраопераційних ускладнень, у 14% спостережень проведено

повторне ендоскопічне втручання і лише у 7% пацієток виконано гістеректомію [158]. Серед переваг гістерорезектоскопії науковці зазначають альтернативу радикальному хірургічному лікуванню ГПЕ, значно меншу травматичність, високу економічність і мінімальну тривалість операції (15–40 хв.) тощо.

Оцінку ступеня ризику рецидиву патологічної трансформації ендометрія після гістерорезектоскопії проводять за основними показниками: вік пацієнтки, стан ендометрія та яєчників, товщина М-ехо, рівні ФСГ, ЛГ та естрадіолу, а також морфотип ГПЕ. Розширення показань до застосування гістерорезектоскопії вимагає спростити методику операції. Крім удосконалення ендоскопічної техніки, вирішення проблеми пов'язане з передопераційною підготовкою ендометрія, оскільки гіперплазований ендометрій з осередками некрозу нерідко є джерелом кровотечі, що затруднює візуалізацію стінок порожнини матки і виконання операції. Проте після резектоскопічного лікування ГПЕ можливості щодо вагітності пацієток низькі і не перевищують 0,7%. Для профілактики рецидиву ГПЕ після абляції В. Е. Радзинский, (2017) пропонує призначати ін'єкції препарату Гозереліну з попереднім визначенням стану рецепторного апарата ендометрія [151].

Вивчаючи дані літератури, стало відомо, що питання лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія залишаються далекими від рішення, підтвердженням чому являється численність рекомендованих методик. Домінуюча думка щодо ефективності загальноприйнятої терапії поки, що оприділяє основу лікування. Таким чином, метод лікування ГПЕ визначається гістоструктурою ендометрія і клінічним перебігом останньої. Можливості індивідуального вибору методу лікування пацієнтки з ГПЕ на підставі патогенетично обґрунтованого критерію заслуговують на особливу увагу клініцистів. Перспективи розвитку проблеми вбачають подальше вивчення вірусної етіології у розвитку ГПЕ. Очевидно, що необхідні дослідження, які б дозволили оптимізувати (удосконалити) схему діагностичних і лікувально-

профілактичних заходів, які направлені на профілактику маткових кровотеч, збереження репродуктивного здоров'я жінок, профілактику рецидивів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал та дизайн дослідження

Дана наукова робота виконувалася у Тернопільському національному медичному університеті ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводився на базі Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2» та кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти (ФПО). Дослідження проводилося у лабораторіях: клініко-діагностична лабораторія КНП «ТМКЛ №2» (свідоцтво про атестацію 004348; завідувач клініко-діагностичної лабораторії (КДЛ) – П'ятковська М. І., завідувач відділу КДЛ бактеріологічного підрозділу – лікар-бактеролог Плутиця Н. Л.), клініко-діагностична лабораторія ТОВ «СІНЕВО Україна» (свідоцтво про атестацію № РЛ 229/18), а також лабораторія імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень Міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії ТНМУ (ЛПД МНДЛ ТНМУ, свідоцтво про атестацію 132/17).

Усі етапи наукового дослідження погоджено етичним комітетом ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського №53 від 03.06.2019 року. Участь жінок була виключно добровільною, та повністю виключає обмеження інтересів хворої і нанесення шкоди здоров'ю. Перед початком обстеження та лікування усіх жінок було проінформовано про конфіденційність інформації, яку ми отримували в ході нашого дослідження. Дослідження носило проспективний рандомізований характер з наявністю добровільної поінформованої згоди.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду гіперпроліферативні процеси ендометрія (ГПЕ) відносять до класу N84-N85 (Поліп жіночого статевого органа та інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки).

Критеріями включення у дослідження були: вік жінок від 18 до 49 років (середній вік жінок становив $34,42 \pm 1,05$ роки); наявність гістологічно верифікованого діагнозу ГПЕ, встановлений на основі інвазивних і морфологічних методів дослідження; відсутність важких соматичних патологій.

Критеріями не включення були: вік до 18 та старше 49 років; наявність важкої соматичної або психічної патології у пацієнки; важка екстрагенітальна та онкологічна патологія; ожиріння II і III ст; інша гінекологічна патологія; добровільна відмова від участі в дослідженні.

При встановленні діагнозу рак ендометрія під час подальших досліджень морфологічного матеріалу чи у разі підозри такого діагнозу – ми виключали таких пацієнок із нашого дослідження тому, що вони не були предметом наших досліджень.

Репродуктивний вік пацієнок вимагав особливих підходів щодо діагностики і лікування вказаної патології з метою збереження фертильної функції та застосування максимально ощадних і ефективних методів лікування. Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження було проведено у декілька етапів.

На першому етапі роботи було проведено ретроспективний системний аналіз і комплексне клініко-лабораторне обстеження 210 історій хвороб пацієнтів з гіперпроліферативними процесами ендометрія, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КНП «ТМКЛ №2» за період з 2017 по 2019 роки.

Основу дослідження на другому етапі склав клініко-лабораторний і функціональний аналіз спостережень за 30 жінками (основна група), які отримували удосконалений комплекс лікування, 30 жінок з ГПЕ (група порівняння №1), які отримували лікування згідно з нормативними документами МОЗ України (протокол №676 (від 31.12.2004)) та III група (порівняльна №2) – жінки із ГПЕ, котрі свідомо відмовилися від проти рецидивного лікування. Групи порівняння були створені з метою здобуття

достовірних результатів за перебігом і результатами обстеження та лікування.

Удосконалена нами тактика ведення жінок з різною патологією ендометрія визначалася станом рецепції ендометрія і експресією проліферативних білків, а також додавалася противірусна терапія – як метод впливу на ланку патогенезу.

Порушенням рецептивності ендометрія вважалися наступні показники:

- високі та середні показники експресії ER у залозах епітелію;
- відсутність експресії і слабка експресія PR цитогенній стромі;
- підвищення експресії маркера проліферації – Ki67.

Контрольну групу склали 30 жінок відповідного віку відносно здорових жінок-добровольців без ознак ГПЕ, визнаними еталонними за результатами морфологічного дослідження та по імунохімічному статусу, що звернулися на профілактичний медичний огляд, у яких був відсутній характерний для ГПЕ клініко-анамнестичний комплекс, а за даними ультразвукового дослідження були визначені овуляторні цикли (на 10-12-ий) у разі нормальної ультразвукової картини. Ці обстеження були проведені з метою розробки повної тактики обстеження та лікування жінок з ГПЕ, а також для оцінки її доцільності та ефективності лікування.

На третьому етапі дослідження була проведена оцінка віддалених результатів лікування жінок з ГПЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КНП «ТМКЛ №2» за 2017- 2019 роки, у залежності від методів лікування.

Для проспективного отримання даних, щоб уніфікувати отримані результати було розроблено документ – «Індивідуальна реєстраційна карта». Дана статистична карта включала комплекс клініко-анамнестичних, інструментально-діагностичних, лабораторних даних та патогістологічного (морфологічне) дослідження. Оцінювався перебіг та анамнез захворювання, стан біоти піхви, терапевтичний статус пацієнок, стресостійкість та адаптативність, стан під час та після проведеного лікування. Анамнестичні

дані були отримані шляхом особистими співбесідами з жінками, а також виписки необхідних відомостей з історій стаціонарних хворих. Клініко-анамнестичну характеристику пацієнток у досліджуваних групах оцінювали шляхом визначення чинників ризику розвитку ГПЕ.

Запропонований комплекс діагностично-лікувальних та профілактичних заходів при гіперпроліферативних процесах ендометрія у обстежуваних жінок ґрунтувався на сучасних принципах лікування та полягав у нормалізації стану ендометрія шляхом впливу на патогенну ланку.

Дисертаційна робота проводилася відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно визначалось чіткою метою й окресленими завданнями та базувалась на використанні системного комплексного підходу до досліджень, проведених у жінок з гінекологічною патологією. Повністю добровільним було обстеження жінок, можливість проведення його було виконано відповідно до вимог біоетичного комітету (протокол №61 біоетичної експертизи Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (ТНМУ імені І. Я. Горбачевського) від 13.11.2020) та з дотриманням головних положень протоколів Наказів МОЗ України.

2.2 Клініко-лабораторні, інструментальні та гісто-морфологічні методи обстеження

На кожну пацієнтку, яка госпіталізувалась, заповнювали історії хвороби (форма первинної облікової документації №003/о), яка дозволяла враховувати дані анамнезу, результати об'єктивного і додаткових методів дослідження, методів лікування, наявність і характер ускладнень під час стаціонарного лікування.

До загальноклінічних методів дослідження, які проводились відповідно до протоколів МОЗ України (протокол №676 (від 31.12.2004)) [207], включали вивчення наступних параметрів: скарг, менструальну функцію,

особливості анамнезу хвороби, гінекологічного та акушерського анамнезу, соматичні захворювання, аналізували частоту та характер перенесених інфекційних захворювань, загальний об'єктивний огляд з гінекологічним дослідженням. Описували анамнез життя, включаючи характер секреторної, менструальної, статевої, генеративної функції, функцій суміжних органів. Під час збирання анамнезу особлива увага зверталася на наявність даного захворювання у анамнезі, який перебіг, характер і результат діагностики та лікування до даного звернення у відділення. Детально з'ясовували гінекологічний анамнез, включаючи перенесені оперативні втручання і характер попередніх гістологічних висновків.

При загальному огляді звертали увагу на статуру пацієнок, конституційні особливості, стан молочних залоз, ступінь розвитку підшкірної жирової клітковини, стан шкіри, слизових оболонок, кістково-м'язової, серцево-судинної, травної, сечовидільної, ендокринної, нервової систем. При загальному огляді звертали увагу та оцінювали індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували по формулі Брея: $\text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (см)}$.

Проводили по загальноприйнятій методиці: огляд зовнішніх статевих органів, огляд в дзеркалах, бімануальне вагінально-абдомінальне дослідження. Особливу увагу приділяли характеру розвитку статевих органів, типу оволосіння, стану стінок піхви, стану вагінальної частини шийки матки, положенню, розмірам, рухливості, болісності тіла матки, стану додатків матки, параметральної клітковини.

Комплексне (лабораторне та інструментальне) обстеження включало наступні методи: група крові та резус-фактор, аналіз крові на RW, HIV, HBsAg, HCV, загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; коагулограма; гормони крові; мікроскопічне дослідження вагінальних виділень; цитологічне дослідження шийки матки; електрокардіографія; ехокардіографія; пневмотахометрія; ультразвукове дослідження малого тазу; патогістологічне дослідження отриманого матеріалу після гістоскопії; рентгенографія органів грудної клітини;

консультація терапевта; статистичну обробку отриманого матеріалу. При наявності клінічних симптомів захворювань загального характеру жінки були остережені фахівцями відповідного профілю і одержували необхідне додаткове лікування.

Лабораторні методи обстеження

Дослідження проводилося шляхом використання венозної крові, котра наповнювалася у пробірки-вакутайнер з/без антикоагулянта з/без фази гелю. Загальноклінічні обстеження проводилися за загальноприйнятою методикою: заг. ан. крові - набір реагентів Erba, Чехія, коагулограма – BioSystems, Іспанія, біохімічний аналіз крові – Roche, Німеччина [212].

Бактеріоскопічне дослідження виділень з сечостатевого органу проводили за загальноприйнятою методикою [207] в I фазу менструального циклу, шляхом забору матеріалу шпателем, а також за допомогою цитобраш проводився забір матеріалу з уретри, цервікального каналу, заднього склепіння піхви і нанесення матеріалу на два предметні скельця. Після забарвлення отриманих мазків по Граму і Романовському-Гімзе методом світлової мікроскопії визначали кількість епітеліальних клітин, лейкоцитів, склад бактеріальної флори, наявність грибів, трихомонад.

Посів виконувався секторно на щільне поживне середовище з метою отримання можливості визначення спектра флори та ступеня мікробного забруднення. Ідентифікація мікроорганізмів проводилась культуральними та морфологічними ознаками. Кількість молочнокислої флори визначалась через 24-48 годин інкубації за температури 37 ± 1 °C. В мазках, пофарбованих за Грамом, молочнокисла флора мала вигляд грампозитивних паличок. Колонії стафілококів на жовточно-сольовому агарі мали білий та жовтий кольори, для ідентифікації враховувалась пігментація колоній та наявність лецитиназної активності. Після мікроскопіювання колонії пересівались на м'ясо-пептонний агар, ідентифікація проводилась загальноприйнятими тестами з використанням типових середовищ. Для виявлення грибкової

флори використовували середовище Сабуро. Інкубація чашок проводилась у термостаті за температури 22 ± 1 °С впродовж трьох днів, виявлялись типові колонії (непрозорі, молочного кольору), мікроскопія проводилась у фізіологічному розчині.

Хламідійну, цитомегаловірусну, мікоплазмену, уреоплазмену і герпетичну інфекції визначали за наявності діагностично значних титрів антитіл G у сироватках крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA), що виконуються на апараті EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина) з використанням комерційних тест-систем «Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG» (Німеччина). Генотипування мікроорганізмів *ПВІ 16/18 типу* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням аналізатора Ампліфікатор «Терцик» (ДНК-технологія, Росія), детермінуючий ампліфікатор Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралія) та детектора флуоресценції «Джин» (ДНК-технологія, Росія) для вилучення ДНК мікроорганізмів вмісту піхви.

Інструментальні методи обстеження

Ультразвукова діагностика

Визначення основних біометричних показників матки та додатків здійснювалися на ультразвуковому апараті «SAMSUNG SONOACE R-3-RUS» №13718 (2014 рік випуску) з конвексними датчиками з частотою від 3,5 до 7,5 МГц за загальноприйнятою методикою [94, 150]. Сонографічні дослідження проводилися в проліферативну (6-8 день) або секреторну (20-22 день) фази менструального циклу.

Оцінювали розміри тіла матки, відмічали рівність і чіткість зовнішніх контурів матки. Описували однорідність структури міометрія, при виявленні вогнищевої неоднорідності міометрія – виявляли її розміри, ступінь ехогенності, чи деформує вона М-ЕХО. При виявленні дифузної неоднорідності міометрія відмічали ступінь ехогенності, симетричність товщини передньої і задньої стінок матки. Особливу увагу приділяли оцінці

серединної маткової ехокамери (М-ЕХО), оскільки даний параметр відображає товщину і структуру ендометрія. Вимірювали товщину М-ЕХО, відзначали структуру, ехогенність, наявність включень, деформацію М-ЕХО. При оцінці стану ендометрію обов'язково враховувалася фаза менструального циклу (вказувався перший день менструального циклу). Вимірювали шийку матки, відзначали однорідність структури шийки матки, оцінювали хід і структуру цервікального каналу. Вимірювали по черзі яєчники, підраховували середній об'єм яєчника. При виявленні об'ємних утворень яєчників виміряли їхні розміри і функціональність. У подальшому, відзначали наявність або відсутність вільної рідини в малому тазу, при її наявності проводили вимір її об'єму по величині вільної кишені.

На підставі даних комплексного ультразвукового обстеження визначалась важкість даного випадку і об'єм лікувальних методів потрібних для його лікування. УЗ-дослідження зроблено всім хворим до початку лікування, після проведених діагностичних маніпуляцій як для верифікації діагнозу, так і для контролю (гістероскопії) в процесі лікування. Стан ендометрію і ефективність комплексної терапії також оцінювали за даними ультразвукового дослідження у динаміці. Термінами обов'язкового дослідження були 3, 6 і 12 місяці.

Пайпель-біопсія ендометрія

Іншим методом взяття матеріалу для морфологічного дослідження є вакуум-аспірація вмісту матки. Цей метод відрізняється простотою, не вимагає знеболювання і може застосовуватися в поліклінічних умовах. Він широко використовується для визначення функціонального стану ендометрія у жінок з регулярним менструальним циклом, які страждають на безпліддя, і для визначення реакції ендометрію на проведену гормональну терапію [207, 210].

Аспіраційна біопсія ендометрію (АБЕ) – мінімально інвазивний метод, який використовується з метою отримання зразків для цитологічного дослідження, а при використанні катетера Pipelle – для гістологічного

дослідження. Аспірацію з порожнини матки здійснювали за допомогою шприца Брауна з внутрішньою канюлею. «Пайпель» (Pipelle de Cornier) біопсія ендометрія проводилася жінкам контрольної групи, а також жінкам дослідної групи після лікування через 3, 6 та 12 місяців для оцінки досягнення атрофії ендометрія на тлі лікування у пацієток з ГПЕ.

Матеріал з порожнини матки отримували в такий спосіб: після визначення розміру та положення матки оголюють за допомогою дзеркал шийку матки, обробляють її спиртом, фіксують кульовими щипцями, в порожнину матки вводять катетер діаметром 2-4 мм і виробляють аспірацію вмісту порожнини матки за допомогою шприца Брауна; після вилучення катетера з порожнини матки отриманий матеріал наносять на предметне скло і готують тонкий мазок (як при дослідженні крові). Скло попередньо знежирене ефіром, маркіроване. Отримані мазки передаються в цитологічну лабораторію, відповідним чином оформляється направлення.

З урахуванням подальшого патоморфологічного дослідження ендометрію АБЕ має ряд переваг перед діагностичним вишкрібанням стінок порожнини матки. Канюлі є стерильними інструментами, що виключає можливість інфікування. Для їх введення в порожнину матки, як уже було сказано, не потрібно розширювати цервікальний канал, процедура малотравматична, безболісна. Отриманого матеріалу достатньо для повноцінного гістологічного аналізу ендометрія. Зіскрібки і аспірати ендометрія направляли на морфологічне, імуногістохімічне дослідження. Подальшу тактику лікувально-діагностичних заходів визначали з урахуванням результатів гістологічного і імуногістохімічного дослідження, а також результатів комплексного обстеження пацієток.

Гістероскопія

Гістероскопію проводили в умовах операційної зали набором ендоскопічного обладнання та хірургічного інструментарію. Обстеження та хірургічне лікування проводилось під внутрішньовенною анестезією з 6-го по 11-й день менструального циклу (при збереженому менструальному

циклі). Перед операцією всі пацієнтки підписували добровільну інформовану згоду на операцію і наркоз.

Операцію починали з обробки зовнішніх статевих органів і піхви антисептичними розчинами, після захоплення шийки матки кульовими щипцями виконували зондування порожнини матки, відмічалась довжина порожнини матки по зонду, напрям маткового зонда. За наявності умов гістероскопію прагнули виконувати без розширення цервікального каналу, якщо це було неможливо – проводили украй дбайливе розширення цервікального каналу розширювачами Гегара до № 7,0 – 7,5. Після цього проводили гістероскопію, на жорстко-волоконній оптиці фірми «KARL STORZ» (Німеччина). Як оптичне середовище використовували фізіологічний розчин хлориду натрію. Знеболення здійснювали шляхом внутрішньовенного наркозу, комбінованого ендотрахеального наркозу або регіонарної спінальної анестезії (за показами). Гістероскопію проводили при прямому візуальному контролі просування гістероскопа. Дослідження починали з цервікоскопії – відзначали колір, характер епітелію цервікального каналу, наявність об'ємних утворень в каналі, відзначали стан внутрішнього вічка, з врахуванням анатомічної форми внутрішнього вічка – гістероскоп проводили в нього поверненим на 90° для забезпечення максимального комфорту для пацієнтки. Після проведення гістероскопа в порожнину матки оцінювали її розміри, форму, наявність або відсутність деформації порожнини. Відзначали колір ендометрія, його товщину, відповідність картини – фазі менструального циклу, вираженість судинного рисунка, наявність об'ємних утворень. Відмічалась візуалізація і стан гирл маткових труб, візуалізація ендометріюїдних ходів. Враховуючи результати ультразвукового дослідження і даних гістероскопії, за допомогою резектоскопа, виконували повне видалення гіперпластичних осередків порожнини матки і цервікального каналу за стандартною методикою кюреткою №4. Операцію закінчували контрольною діагностичною гістероскопією, із встановленням остаточно гістероскопічного діагнозу,

шийку матки і зовнішні статеві органи повторно обробляли антисептичним розчином. Антибіотикотерапію в післяопераційному періоді застосовували виключно за показами.

Після повного видалення патологічно зміненої тканини ендометрія, отриманий матеріал відправлявся на гістологічне та гістохімічне дослідження.

Гісто-морфологічні методи обстеження

Морфологічному дослідженню піддавався операційний матеріал і тканина ендометрію, отримана при гістероскопії і аспіраційній біопсії ендометрія.

Матеріал вважався інформативним, тобто придатним для гістологічного дослідження, якщо в заключенні патоморфолога були названі структури ендометрія: залози, строма, признаки фізіологічних фаз цикла, проста чи атипова гіперплазії ендометрія, дегенеративні, запальні зміни ендометрія.

Методика дослідження: отриманий матеріал фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні згідно із загальноприйнятою методикою [98]. Процесінг тканини здійснювався в гістопроекторі закритого вакуумного типу Logos ONE. Готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 4-5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях x100, x200, x 400.

Гістологічні висновки формулювали відповідно до сучасних стандартів, викладених в загальноприйнятому фундаментальному керівництві, з врахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ 10) [167,168]

Імуногістохімічне дослідження

Під час імуногістохімічного дослідження орієнтувалися на результати дослідження препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином. Зрізи завтовшки 3-4 мкм наносили на спеціальне скло, проводили імуногістохімічні реакції з антитілами. Імуногістохімічні реакції включали наступні етапи: 1) демаскування антигенів; 2) інгібування ендогенної пероксидази; 3) обробка нормальною (неспецифічною) сироваткою; 4) вибір і розведення антитіл; 5) промивання; 6) візуалізація реакції за допомогою хромогену.

Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону та Ki-67 проводили із використанням первинних антитіл до естрогенів (DAKO, clone ER1), прогестерону (DAKO, clone PgR 636), Ki-67 (DAKO, clone MIB-1) [161].

Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали у плюсах за інтенсивністю коричневого забарвлення. При дослідженні експресії рецепторів естрогену та прогестерону визначають як кількісні так і якісні показники у ядрах. Ми використовуємо методику Allred (Quick score) згідно якої оцінюють 2 критерії: кількість позитивних клітин (PS-proportion score) та інтенсивність забарвлення (IS intensity score). Отримані бали складають в загальний бал (Total score) від 1 до 5 (враховуючи відсотки від 1 до 100). Оцінювання експресії Ki-67 здійснювали шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 100 клітин. Інтенсивність забарвлення (і.з.) оцінювали в балах (0) – відсутність забарвлення, (+) – слабе забарвлення, (++) – помірне забарвлення, (+++) – сильне забарвлення.

Електронно-мікроскопічне дослідження

Частина отриманого матеріалу була піддана електронно-мікроскопічному дослідженню [140]. Для верифікації ймовірного вірусного походження койлоцитів ендометрію проводили електронно-мікроскопічне дослідження зміненого епітелію ендометріальних залоз. Фрагменти тканини фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері. Подальша обробка проводилась згідно загальноприйнятої методики [159]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на

ультрамікротомі УМПТ-7, контрастували ураніацетатом, цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

2.3 Оцінка психосоматичного статусу у обстежуваних

Оцінка індивідуально-типологічних характеристик жінок досліджуваних груп проводилася експериментально-психологічним методом за допомогою шкали та опитувальника.

Оцінка психоемоційного стану у жінок з ГПЕ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, з метою поглибленого аналізу скарг у жінок проводилася за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т.І.Балашової» [90]. Шкала депресії розроблена для диференціальної діагностики депресивних станів і станів, близьких до депресії, для скринінг-діагностики при масових дослідженнях з метою попередньої, долікарської діагностики. Для кожної жінки за допомогою 20-ти тверджень (життєвих ситуацій) цієї шкали визначається наявність або відсутність депресивного стану і його ступінь по 4-ох бальній шкалі (якщо він має місце). Випробуваний зазначає відповіді на бланку, різні відповіді кодуються різними балами.

Таблиця 2.1 – Визначення рівня депресії (Зунге, Балашова Т.І., 1965)

Бали	Рівень депресії
<50	Стан без депресії
51-59	Легка депресія ситуативного або невротичного генезу
60-69	Субдепресивний стан або маскована депресія
>70	Справжній депресивний стан

За отриманими даними кожної людини визначали рівень депресії (РД) за формулою:

$РД = \Sigma_{ін.} + \Sigma_{обр.}$, де $\Sigma_{пр.}$ – сума закреслених цифр до «прямих» висловлювань № 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19; $\Sigma_{обр.}$ – сума цифр, «зворотних» закресленим, до висловлювань № 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

В результаті отримуємо РД, який коливається від 20 до 80 балів. Сума балів характеризує певний рівень депресії (див. табл. 2.1).

Для моніторингу змін у відповідь на терапію використовували шкалу оцінки важкості депресії Мантгомері-Айсберга, яка сконцентрована на психологічних симптомах депресії (печаль, внутрішня напруга, втома, песимістичні думки, суїцидальні ідеї). Шкала включає 10 пунктів, 9 з яких передбачає відповіді пацієнтки, та 1 пункт (печаль, що спостерігається) – потребує самостійної оцінки від лікаря. Кожен пункт оцінюється від 0 до 6 балів.

З метою поглибленого аналізу скарг жінок за період до і після оперативного лікування у всіх пацієнток визначали особливості особистості і характеру хворих із ГПЕ за опитувальником Клонінгера «Структура темпераменту і характеру» [228]. Опитувальник темпераменту і характеру (англ. Temperament and Character Inventory, скор. ТСІ) – особистісна психодіагностична методика, розроблена Робертом Клонінгером (Robert Cloninger) в рамках його власної психобіологічної моделі особистості. Російською мовою методика була адаптована С. Н. Еніколоповим і А. Г. Єфремовим в 2001 році у версії з 125 пунктами, О. М. Разумніковою в 2005 році у версії з 238 пунктами і Н. А. Алмаєва і Л. Д. Островської в 2005 році у версії з 140 пунктами.

Особливість тесту Клонінгера в реалізації дименціонального (лат. Dimensio – вимір, розмір, розміреність) підходу. Опитувальник являє собою список із 140 тверджень (ми використовували коротку версію опитувальника (ТСІ-140)), які складаються з 6 базових шкал (3 шкали темпераменту і 3 шкали характеру) і 18 субшкал, а також шкал валідності.

У ньому виділяються три базових вимірювання характеру: «Пошук нового», «Уникнення небезпеки» і «Залежність від заохочення». А три шкали характеру «Самостійність», «Кооперативність» і «Самотрансцендентність» дають додаткову інформацію про адаптивність особистості. Кожна з цих характеристик, в свою чергу, може бути розбита на кілька складових дрібнішого порядку. Самі ж характеристики, на думку Р. Клонінгера, мають переважно спадково-біологічну детермінацію, і обумовлені особливостями дофамінергічної системи ЦНС.

Відповіді піддослідних кодувалися як 1 (вірно) і 0 (не вірно) і оцінювали шляхом побудови порівняльних графіків.

Первинні дослідження неврологічного профілю в жінок проводилися на 2-3 день після надходження у стаціонар для того, щоб виключити додаткове психологічне навантаження у вигляді переїзду, адаптації в стаціонарі й у палаті, очікування результатів аналізів, УЗД, мометну постановки клінічного діагнозу і призначення терапії. Розроблений нами комплекс спрямований на зниження психоемоційного напруження, дослідній групі призначалася натуропатична седативна терапія. Контрольна група жінок проходили тестування під час первинного звернення.

2.4. Методи статистичної обробки результатів

Отримані дані оброблялися з використанням стандартних статистичних методів з використанням персонального комп'ютера HP PREMIER EXPERIENCE з програмою MicrosoftWord 2010, графіка була побудована з використанням Microsoft Excel. Статистична обробка проводилася програмою Statistica 10 та IBM SPSS Statistics 21. Для статистичної обробки визначалися якісні та кількісні змінні. Для якісних даних був проведений частотний аналіз виникнення ознак з визначенням помилки середнього і 95% довірчого інтервалу. Кількісні змінні перевірялися на нормальність розподілу з використанням описової статистики критеріїв

Колмогорова – Смирнова. Із метою виявлення чинників ризику та прогнозування ускладнень застосовували методику розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio, OR) та його 95% довірчого інтервалу (95% Confidential Interval, 95% CI). Для оцінки вірогідності різниці показників груп використовували параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу, вважаючи відмінності достовірними за $p < 0,05$.

При порівнянні ознак формулювали дві взаємовиключні гіпотези. Нульова гіпотеза (H_0) — ствердження про відсутність різниці, ефекту, змін і таке інше (зазвичай її збиралися спростовувати) та альтернативна гіпотеза (H_1) — її приймали, якщо вдавалося відкинути H_0 . Під час перевірки нульової гіпотези розраховували рівень статистичної значимості (p). Якщо $p < 0,05$, нульова гіпотеза відкидалася, отже знайдено статистично значиму різницю в порівнюваних групах.

Порівняння якісних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона (Pearson Chi-square). Критичне значення χ^2 залежало від ступенів свободи, які в тексті наведені у дужках. Щодо чотирипільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Йетса (Yates's correction).

Перевірку розподілу змінних проводили за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov) та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk).

Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні та параметричного t-критерію Стьюдента (нормальний розподіл) [209].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

3.1 Ретроспективний аналіз пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія (2017-2019 роки)

Протягом 2017-2019 років хірургічне втручання з приводу будь-яких причин у гінекологічному відділенні КНП «ТМКЛ №2» склало 2350 випадків, з них гістероскопій – 303 (12,89%). На першому етапі, для вирішення завдань наукового дослідження із врахуванням критерію включення та виключення, а також за результатами патогістологічного підтвердження наявності гіперпластичної патології ендометрія – відібрана медична документація 210 прооперованих пацієток. Вони і склали ретроспективну групу (n=210) дослідження, котрі порівнювалися із здоровими жінками (n=30), котрі звернулися на профілактичний огляд та з гістологічно підтвердженим заключенням відсутності ГПЕ.

З метою можливого врахування патогенетичних механізмів та особливостей перебігу гіперпластичних процесів ендометрія в роботі був проведений аналіз даних первинного огляду пацієток із даного контингенту хворих.

Аналіз результатів суб'єктивного обстеження виявив, що найбільш частими скаргами при поступленні у стаціонар у хворих з гіперпроліферативними процесами ендометрію були порушення менструального циклу, часті та значні менструації, больові відчуття (пов'язані та не пов'язані з менструальним циклом), непліддя, також жінок турбувала загальна слабкість, більшість пацієток котрі перебували на стаціонарному лікуванні відмічали поєднання скарг, без особливих скарг було тільки 7 пацієток (3,33%) з ГПЕ. Найчастішою скаргою у жінок з ГПЕ при зверненні у стаціонар було – порушення менструального циклу, котре

проявлялося скаргами на мажучі кров'янисті виділення між менструаціями чи після менструації, а також безперервними менструальними виділення, що становило 152 жінки (72,38%) ретроспективної групи. Тоді як, жінки контрольної групи у основному не висловлювали скарг.

Проведено підрахунок відношення шансів (ВШ) – OR – виникнення даних скарг при зверненні в стаціонар у пацієток ретроспективної групи з ГПЕ у порівнянні з контрольною групою (таб. 3.1).

Таблиця 3.1 – Оцінка виникнення скарг у хворих з ГПЕ

Скарги	Ретроспективна група – контрольна група		
	OR	95 % ДІ	<i>P</i>
Порушення менструального циклу	38,500	7,416 – 199,875	0,000
Біль	16,789	2,001 – 140,898	0,009
Часті та значні менструації	9,333	1,866 – 46,684	0,007
Непліддя	7,250	0,815 – 64,457	0,076
Загальна слабкість	6,000	1,172 – 30,725	0,032
Поєднання скарг жінок	18,308	3,674 – 91,229	0,000
Без особливих скарг	0,014	0,003 – 0,080	0,000

Отримані дані показують, що обстеження хворих з ГПЕ (ретроспективної групи) був виявлений частий больовий синдром, що в порівнянні з контрольною групою у 16,8 рази (OR-16,789; 95 % CI: (2,001 – 140,898), $p=0,009$) частіше. Також пацієтки з ГПЕ частіше скаржаться на порушення менструального циклу ($p=0,000$), що проявляється частими та явними менструаціями (OR-9,333; 95 % CI: (1,866 – 46,684), $p=0,007$) та

загальну слабкість у 6 (OR-6,000; 95 % CI: (1,172 – 30,725) $p=0,032$) рази більше відповідно. Тоді як, скарги на непліддя не мають істотної цінності відносного ризику ($p>0,05$). Крім того, значна кількість жінок з ГПЕ відзначали поєднання скарг, у той час коли обстежувані жінки контрольної групи у основному не висловлювали скарг ($p=0,000$).

Максимальна тривалість теперішнього захворювання складала 15 років, мінімальна – 2 тижні.

Після аналізу основних скарг жінок із ГПЕ при поступленні у стаціонар, можна дійти висновку, що найбільш часті клінічні прояви можна використовувати, як один із зручних діагностичних маркерів.

Основною характеристикою, котра відображає анамнез захворювання є характер менструальної функції.

Ювенільні маткові кровотечі мали місце у 14 пацієнок ретроспективної групи, що склало 6,67% ($p=0,000$). Порушення оваріально-менструального циклу у жінок даної групи представлені метрорагією – у 112 пацієнок (53,33%) ($p=0,000$).

Дисменорея та альгодисменорею спостерігали у 126 (60%) та 84 (40%) відповідно у жінок ретроспективної групи, тоді як у групі контролю – на дану скаргу вказували 2 (6,67%) та 4 (13,33%) пацієнтки ($p<0,05$) (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Порушення менструальної функції у групах обстеження

Порушення МЦ	Ретроспективна група n=210	Контрольна група n=30	P
Метрорагія	112 (53,33%)	-	0,000
Дисменорея	126 (60,00%)	2 (6,67%)	0,000
Альгодисменорея	84 (40,00%)	4 (13,33%)	0,019
Ювенільні маткові кровотечі	14 (6,67%)	-	0,155

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (t).

Таким чином, аналіз клінічної характеристики менструальної функції пацієнок дозволив дійти висновку, що наявність гіперпластичних процесів ендометрія частіше виникає на тлі порушень жіночого циклу. Найчастіше серед симптомів зустрічаються дисменорея та метрорагія, що достовірно відрізняється у порівнянні зі здоровими пацієнтками контрольної групи ($p=0,000$) [30].

Наявність альгодисменореї, поєднаної з метрорагіями, вказувала на необхідність проведення обов'язково ультразвукового дослідження даній групі пацієнок, яке дасть змогу вже на амбулаторному етапі встановити діагноз ГПЕ.

Оцінка відносного ризику виникнення ГПЕ враховуючи особливості гінекологічного анамнезу у порівнянні зі групою контролю відображена у таблиці 3.3. Нами були відібрані найбільш поширені гінекологічні захворювання, що порушують життя жінок і про які обов'язково йдеться у амбулаторній картці чи історії хвороби.

При уточненні гінекологічного анамнезу у обстежуваних пацієнок з ГПЕ у порівнянні зі здоровими жінками контрольної групи, статистично значущу ($p<0,05$) перевагу мали: ерозія шийки матки (OR-3,946; 95 % CI: (1,268 – 12,286), $p=0,018$), хронічні запальні захворювання додатків матки (OR-5,595; 95 % CI: (1,523 – 20,557), $p=0,010$), міома матки (OR-7,875; 95 % CI: (1,958 – 31,675), $p=0,004$). Дані, наведені вище, показують те, що найчастішою гінекологічною патологією у жінок із ГПЕ є наявність фіброміоми тіла матки, що зустрічається майже у кожній 5-ї жінки, що може призводити до більш вираженої клініки та невдалого консервативного лікування даної когорти пацієнок.

Крім того, знахідкою була вагома перевага періодичного герпетичного висипання на слизових оболонках (OR-9,110; 95 % CI: (2,821 – 29,353), $p=0,000$) у пацієнок з ГПЕ у порівнянні із контрольною групою. Слід зазначити, що вплив вірусних інфекцій розглянуті у літературі лише у поодиноких працях, що обумовлює проведення більш глибоких досліджень

для встановлення чи спростування взаємозв'язку даної ознаки із гіперпластичною патологією ендометрія.

Таблиця 3.3 – Відношення шансів виникнення ГПЕ у пацієток з супутньою гінекологічною патологією у порівнянні зі здоровими пацієнтами

Гінекологічний анамнез	Ретроспективна група – Контрольна група		
	OR	95 % ДІ	<i>P</i>
Ерозія шийки матки	3,946	1,268 – 12,286	0,018
Кісти яєчників	1,556	0,295 – 8,215	0,603
Хронічні запальні захворювання додатків матки	5,595	1,523 – 20,557	0,010
Позаматкові вагітності	1,000	0,087 – 11,490	1,000
Патологія молочної залози	1,273	0,232 – 6,979	0,781
Поліпи цервікального каналу	1,526	0,152 – 15,329	0,719
Міома матки	3,500	1,077 – 11,377	0,037
Герпетичні висипання на слизових оболонках	9,100	2,821 – 29,353	0,000
Поєднана патологія	2,857	1,019 – 8,014	0,046

Кісти яєчників, поліпи цервікального каналу в анамнезі, позаматкові вагітності, а також патологія молочної залози була задокументована в медичних картах всіх обстежуваних жінок, достовірної різниці між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Також відмічалася поєднана гінекологічна патологія (OR-2,857; 95 % CI: (1,019 – 8,014), $p = 0,046$).

Також, провели порівняльний аналіз наявності екстрагенітальної патології з оцінкою ризиків у жінок з ГПЕ (ретроспективної групи) – та контрольною групою жінок по різних системах організму (табл 3.4).

Таблиця 3.4 – Оцінка ризиків по системах організму у жінок з ГПЕ у порівнянні з контрольною групою

Супутня екстрагенітальна патологія	Ретроспективна групи / контрольна група		
	OR	95 % ДІ	<i>P</i>
Хвороби серцево-судинної системи	1,556	0,317 – 7,638	0,586
Хвороби нервової системи	1,197	0,362 – 3,964	0,768
Патологія шлунково-кишкового тракту	1,349	0,145 – 12,561	0,793
Хвороби сечовидільної системи	0,659	0,058 – 7,538	0,737
Системи органів дихання	0,824	0,151 – 4,483	0,822
Ендокринопатії	1,000	0,191 – 5,241	1,000
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	0,326	0,020 – 5,376	0,433
Офтальмологічна патологія	0,659	0,058 -7,538	0,737
Поєднана патологія	2,800	0,602 – 13,034	0,189

При аналізі оцінки ризиків виникнення супутньої екстрагенітальної патології по отриманих результатах статистичної різниці між обстежуваними групами виявлено не було ($p > 0,05$). Поєднана екстрагенітальна патологія відмічалася (OR-2,800; 95 % СІ: (0,602 – 13,034), $p=0,189$).

В анамнезі жінок мали місце такі оперативні втручання як апендектомія, тонзилектомія, холецистектомія, їх частка у групах не перевищувала 15%, значимої статистичної різниці між групами не було ($p > 0,05$) [267].

Отже, підсумовуючи ретроспективне дослідження, можна зазначити, що гіперпластичні процеси ендометрія займають важливе місце (12,89%) у структурі хірургічної гінекологічної патології.

Актуальність розглянутої проблеми, як однієї із основних у сучасній гінекології витікає у проблему «гіперпроліферативного синдрому» із своїми найпоширенішими скаргами: частий больовий синдром ($p=0,009$), порушення менструального циклу ($p=0,000$), та загальна слабкість ($p=0,032$).

Встановлено, що наявність супутньої гінекологічної патології (ерозія шийки матки, хронічні запальні захворювання додатків матки, міома матки та періодичні герпетичні висинання на слизових оболонках) є достовірним фактором, що збільшує ризик розвитку ГПЕ ($p<0,05$).

Саме тому, дану медико-соціальну проблему потрібно вирішувати комплексно та патогенетично обґрунтовано, із залученням сучасних досліджень, що і стало обґрунтуванням подальшої тактики даної наукової роботи.

3.2 Аналіз клініко-анамнестичних особливостей у обстежуваних хворих

На другому етапі, згідно плану дисертаційної роботи було більш детальне обстеження жінок з ГПЕ із вивченням можливих предикторів розвитку ГПЕ для подальшого порівняння ефективності тактики ведення пацієнток.

Результати анамнестичних даних, аналіз гістологічних досліджень, визначення показників гомеостазу та клінічного перебігу ГПЕ у пацієнток досліджували відповідно до сформованих клінічних груп: 30 жінок – основна група (I) – пацієнтки з ГПЕ, що у подальшому дослідженні отримували запропоновану терапію, групу порівняння (II), склали 30 жінок з ГПЕ, котрі отримували загальноприйнятту терапію згідно нормативних документів, до III групи увійшли 30 пацієнток з ГПЕ, котрі не отримували лікування, спрямоване на профілактику рецидивів захворювання та контрольна група (IV) – 30 здорових жінок, без патогістологічно підтвердженого діагнозу ГПЕ.

Результати порівняння груп за допомогою критерію Краскела-Уолліса вказують, що статистично значимої різниці між групами не було ($p=0,6439$). Пацієнтки обстежених груп не розрізнялися по середньому віку (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Середній вік пацієток (n=90)

Показник	Вік				<i>P</i>
	Група I (n=30)	Група II (n=30)	Група III (n=30)	Група IV (n=30)	
Середній вік	35,13±1,31	34,81±0,80	33,92±1,13	33,33±1,03	0,6439

У всіх групах більшість жінок були мешканками міста (табл. 3.6).

За професійною діяльністю половина жінок були службовками, біля третини – не працювали, решта обстежених жінок були робітницями, тобто за даною характеристикою обстежувані групи були однорідними ($p>0,05$). Жодна жінка не вказала на виробничі шкідливості.

Абсолютна більшість жінок перебувала у зареєстрованому шлюбі (табл. 3.6). Також були жінки із повторним шлюбом. Статистично значущої різниці між групами за цим показником не було ($p>0,05$).

За місцем мешкання, професійною зайнятістю та сімейним станом групи жінок також були однорідними ($p>0,05$) (див. табл. 3.6).

Під час визначення соціального статусу усі жінки вказали на задовільні побутові й матеріальні умови. При аналізі наявності шкідливих звичок таких, як: паління, зловживання алкоголем та вживання наркотиків заперечували всі жінки, які увійшли до дослідження.

Проведеними антропометричними дослідженнями визначено, що статистично значущої різниці між групами за масою тіла, зростом та ІМТ не відмічалось (табл. 3.7): ІМТ у I групі склав $21,88\pm 0,41$ кг/м² (21,39 (18,99-24,34)); у II групі – $21,88\pm 0,41$ (21,16 (19,05-23,79)); у III групі – $21,91\pm 0,54$ (21,63 (18,97-24,34)); а у IV групі – $21,88\pm 0,54$ (21,63 (18,97-24,34)) ($p=0,965$).

Таблиця 3.6 – Місце мешкання, професійна зайнятість і сімейний стан

Показник		Група I (n=30)	Група II (n=30)	Група III (n=30)	Група IV (n=30)	χ^2	<i>P</i>
Місце мешкання	Місто	25 (83,33 %)	26 (86,67%)	25 (83,33 %)	25 (83,33%)	0,08	0,994
	Село	5 (16,67 %)	4 (13,33%)	5 (16,67 %)	5 (16,67%)	0,45	0,930
Профе- сійна зайнятість	Службов- ка	14 (46,67 %)	15 (50,00%)	14 (46,67 %)	15 (50,00%)	0,14	0,987
	Робітниця	7 (23,33 %)	6 (20,00%)	6 (20,00%)	5 (16,67%)	1,33	0,954
	домогос- подарка	9 (30,00%)	9 (30,00%)	10 (33,33%)	10 (33,33%)	0,42	0,936
Шлюб	зарее- стрований	27 (90,00%)	26 (86,67%)	27 (90,00%)	27 (90,00%)	0,08	0,994
	Цивіль- ний	3 (10,00%)	4 (13,33%)	3 (10,00%)	3 (10,00%)	0,58	0,900
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.							

Таблиця 3.7 – Антропометричні показники, $M \pm SE$, Me (Q1-Q3)

Показник	I Група (n=30)	II Група (n=30)	III Група (n=30)	IV Група (n=30)	<i>P</i>
Маса тіла, кг	59,41 \pm 1,21 58,50 (50,25- 67,00)	59,03 \pm 1,49 58,00 (51,50- 66,00)	59,05 \pm 1,65 58,00 (51,40- 66,54)	59,79 \pm 1,72 60,00 (50,75- 68,00)	0,392
Зріст, м	1,65 \pm 0,01 1,64 (1,614- 1,70)	1,64 \pm 0,01 1,64 (1,62- 1,67)	1,64 \pm 0,02 1,65 (1,63- 1,67)	1,65 \pm 0,01 1,65 (1,60- 1,71)	0,896
ІМТ, кг/м ²	21,88 \pm 0,41 21,39 (18,99- 24,34)	21,88 \pm 0, 54 21,16(19, 05-23,79)	21,91 \pm 0,54 (21,63 (18,97- 24,34)	21,88 \pm 0,54 21,63(18,97- 24,34)	0,965
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.					

Пацієнтки обстежених груп статистично значимо не розрізнялися по особливостях анамнезу життя, такими як ускладнений алергологічний анамнез, частота гемотрансфузій, обтяжена спадковість ($p>0,05$). Проте, у I, II та III групах пацієнток з гіперплазією ендометрія частота гормональної терапія у минулому була вища ($p=0,120$), проте достовірної різниці між групами не було (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Особливості анамнезу життя, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	χ^2	<i>P</i>
Обтяжений алергоанамнез	6 (20,00)	5 (16,67)	5 (16,67)	4 (13,33)	0,40	0,940
Гемотрансфузія в анамнезі	3 (10,00)	3 (10,00)	4 (13,33)	3 (10,00)	0,58	0,900
Гормональна терапія в анамнезі	11 (36,67)	11 (36,67)	11 (36,67)	2 (6,67)	5,83	0,120
Обтяжена спадковість	4 (13,33)	5 (16,67)	4 (13,33)	4 (13,33)	0,45	0,930
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.						

Аналіз паритету у пацієнток I-III груп дослідження у порівнянні зі групою контролю (IV) показав, що менархе жінок переважно встановилося у віці 13 – 14 років – у $76,6 \pm 2,4\%$ осіб, достовірної різниці між групами виявлено не було ($p>0,05$).

Схожий характер розподілу був відмічений нами при аналізі характеру становлення менструальної функції у пацієнток обстежених груп. Цикл встановився відразу у $63,34 - 70,0\%$ пацієнток, без значимих відмінностей між групами ($p=0,992$). У поодиноких пацієнток на момент проведення

обстеження цикл так і не встановився, проте кількість даних пацієнок по групах достовірно не розрізнялася ($p > 0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Особливості становлення менструальної функції, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	χ^2	<i>P</i>
Цикл встановився одразу	20 (66,67)	19 (63,34)	20 (66,67)	21 (70,00)	0,10	0,992
Цикл встановився через рік	9 (30,00)	10 (33,33)	8 (26,67)	9 (30,00)	0,17	0,974
Цикл не встановився	1 (3,33)	1 (3,33)	2 (6,67)	-	1,50	0,572
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.						

Нами не було виявлено достовірних відмінностей в тривалості менструації у пацієнок I, II та III груп. Більше половина пацієнок із ГПЕ мали тривалість менструації більше 7 днів (53,3 – 56,67%) без статистично значимих відмінностей між обстеженими (I – III) групами ($p > 0,05$). Тоді як, у жінок IV групи у 93,33% тривала від 3 до 7 днів, що виявляє статистично значущі відмінності при порівнянні з пацієнтками із ГПЕ (I – III груп) ($p = 0,000$). Украв незначна кількість пацієнок всіх обстежених груп мали тривалість менструації менше 3-х днів, проте ці показники не були статистично достовірні ($p > 0,05$) (табл. 3.10).

При вивченні тривалості менструального циклу було відмічено, що тривалість менструального циклу більше 35 днів достовірно частіше зустрічалася в групах пацієнок (I, II та III) з ГПЕ у порівнянні із контрольною групою ($p = 0,000$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.10 – Тривалість менструації, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	<i>p</i>
Тривалість менструації < 3 днів	2 (6,67)	1 (3,33)	1 (3,33)	2 (6,67)	$p_{1-2} = 0,561$ $p_{1-3} = 0,561$ $p_{1-4} = 1,000$ $p_{2-3} = 1,000$ $p_{2-4} = 0,561$ $p_{3-4} = 0,561$
Тривалість менструації 3-7 днів	12 (40,00)	13 (43,33)	11 (36,67)	28 (93,33)	$p_{1-2} = 0,795$ $p_{1-3} = 0,793$ $p_{1-4} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,602$ $p_{2-4} = 0,000$ $p_{3-4} = 0,000$
Тривалість менструації > 7 днів	16 (53,33)	16 (53,33)	17 (56,67)	-	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,793$ $p_{1-4} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,795$ $p_{2-4} = 0,000$ $p_{3-4} = 0,000$
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>).					

При обстеженні характеру менструальної функції було відмічено, що у пацієнок I – III груп з ГПЕ менструальні дні були більш хворобливі з рясними виділення у порівнянні з здоровими жінками контрольної III групи ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.11 – Тривалість менструального циклу, n (%)

Показники	ГГрупа I n n =30	Група II n=30	ГГрупа III n n =30	Група IV n=30	<i>P</i>
Менше 21 дня (поліменорея)	1 (3,33)	-	1 (3,33)	-	$p_{1-2}= 0,321$ $p_{1-3}= 1,000$ $p_{1-4}=0,321$ $p_{2-3}= 0,321$ $p_{3-4}= 0,321$
21-35 днів	12 (40,00)	12 (40,00)	11 (36,67)	28 (93,33)	$p_{1-2}= 1,000$ $p_{1-3}= 0,795$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}= 0,795$ $p_{2-4}= 0,000$ $p_{3-4}= 0,000$
Більше 35 днів (більше 42 дні олігоменорея)	17 (56,67)	18 (60,00)	18 (60,00)	2 (6,67)	$p_{1-2}= 0,798$ $p_{1-3}= 0,798$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}= 1,000$ $p_{2-4}= 0,000$ $p_{3-4}= 0,000$
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>).					

Регулярний менструальний цикл до початку захворювання мав місце практично у всіх здорових жінок IV групи, тоді як у пацієток з ГПЕ спостерігали ті, або інші порушення менструального циклу (36,67 – 40%).

Аналіз менструальної функції у обстежуваних групах виявив, що у пацієток з ГПЕ (I – III групи) менструальні дні були більш хворобливі з обільними виділеннями ($p<0,05$), з тривалістю циклу більше 35 днів ($p<0,05$) та тривалістю менструацій – більше 7-ми днів ($p=0,000$) у порівнянні зі

здоровими жінками IV групи у котрих дані порушення зустрічалися у поодиноких випадках.

Таблиця 3.12 – Характер менструації, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	χ^2	<i>P</i>
Хворобливі (болючі, дисменорея)	23 (76,67)	22 (73,33)	22 (73,33)	4 (13,33)	13,11	0,004
Безболісні	7 (23,33)	8 (26,67)	8 (26,67)	26 (86,67)	17,75	0,000
Мізерні	3 (10,00)	3 (10,00)	2 (6,67)	3 (10,00)	0,83	0,841
Помірні	10 (33,33)	9 (30,00)	10 (33,33)	25 (83,33)	9,28	0,025
Рясні	17 (56,67)	18 (60,00)	18 (60,00)	2 (6,67)	12,24	0,007
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.						

Попереднє лікування з приводу ГПЕ отримували 38 пацієнтки I, II та III груп – 12 (40,00%), 13 (43,33%) та 13 (43,33%) відповідно. Вони отримували гормональну ($p < 0,05$) та протизапальну терапію ($p > 0,05$). На фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання (ФЛДВ) в анамнезі вказували близько 63% з цих пацієнток. У контрольній групі жінок даних за попереднє лікування стосовно ГПЕ виявлено не було, 3 жінок даної групи використовували гормональну терапію з метою контрацепції (табл. 3.13).

Детальне дослідження репродуктивної функції показало, що 48 жінок мали в анамнезі 1 пологи (40%), 26 народжували 2 і більше разів (21,67%). Жінки, які не народжували складали 40% (36 хворих) всіх досліджуваних жінок. Відзначено, що у пацієнток з ГПЕ кількість вагітностей та пологів у анамнезі було менше, у порівнянні зі здоровими пацієнтками (табл. 3.14). Проте, статистичної різниці між групами не було ($p > 0,05$). В анамнезі жінок

з ГПЕ зареєстровано у тричі більше штучних абортів (20 – 23,33%) – у порівнянні із групою здорових пацієнток, де даний показник виявлений у 2 (6,67%) осіб ($p>0,05$).

Таблиця 3.13 – Попереднє лікування з приводу гіперпластичних процесів ендометрія

Отримане лікування		Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	<i>P</i>
Гормональна терапія		4 (13,33%)	6 (23,33%)	4 (13,33%)	-	$p_{1-2}= 0,497$ $p_{1-3}= 0,723$ $p_{1-4}=0,039$ $p_{2-3}= 0,744$ $p_{2-4}= 0,009$ $p_{3-4}= 0,019$
Протизапальна терапія		3 (6,67%)	3 (10,00%)	2 (6,67%)	-	$p_{1-2}= 1,000$ $p_{1-3}= 0,647$ $p_{1-4}=0,078$ $p_{2-3}= 0,647$ $p_{2-4}= 0,078$ $p_{3-4}= 0,155$
ФЛДВ	1 раз	4 (13,33%)	2 (13,33%)	5 (16,67)	-	$p_{1-2}= 0,398$ $p_{1-3}= 0,723$ $p_{1-4}=0,039$ $p_{2-3}=0,235$ $p_{2-4}= 0,155$ $p_{3-4}= 0,019$
	2 і більше разів	2 (6,67%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	-	$p_{1-2}= 1,000$ $p_{1-3}= 1,000$ $p_{1-4}=0,155$ $p_{2-3}= 1,000$ $p_{2-4}= 0,155$ $p_{3-4}= 0,155$
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>).						

Таблиця 3.14 – Репродуктивна функція, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	χ^2	<i>P</i>
Вагітність в анамнезі	18 (60,00)	17 (56,67)	18 (60,00)	25(63,33)	3,57	0,312
Пологи в анамнезі	17 (56,67)	17 (56,67)	17 (56,67)	23 (70,00)	2,75	0,432
Штучні переривання в анамнезі	6 (20,00)	7 (23,33)	7 (20,00)	2 (6,67)	1,33	0,721
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.						

З метою контрацепції 17 пацієток (14,17%) носили ВМС, 9 обстежуваних жінок застосовували гормональні контрацептивні засоби (7,5%). Достовірної різниці розподілу по групах відмічено не було ($p > 0,05$).

Частота виявлення уrogenітальної інфекції була, в цілому, низькою 7,5% і статистично не розрізнялася між групами ($p > 0,05$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Уrogenітальні інфекції, n (%)

Показники	Група I n=30	Група II n=30	Група III n=30	Група IV n=30	χ^2	<i>P</i>
Хламідіоз	2 (6,67)	3 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	0,67	0,841
Уреоплазмоз	2 (6,67)	2 (6,67)	2 (6,67)	1 (3,33)	0,83	1,000
Мікоплазмоз	2 (6,67)	2 (6,67)	1 (3,33)	2 (6,67)	0,00	1,000
Токсоплазмоз	3 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	2 (6,67)	0,00	1,000
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.						

Частота виявлення урогенітального хламідіозу, мікоплазмозу, уреоплазмозу та токсоплазмозу статистично не розрізнялася у пацієнок обстежених груп і складала від 3,33 до 10,0 % ($p>0,05$).

Розподіл жінок обстежених груп за частотою носійства вірусів простого герпесу (ВПГ) I і II типу був виражений: виявлений значно більша частота носійства ВПГ I типу в I – III групах, у пацієнок з ГПЕ, у порівнянні з контрольною групою – здоровими пацієнтами ($p<0,05$), тоді як наявність ВПГ II типу не показав достовірних результатів ($p>0,05$). Частота носійства вірусу Папіломи людини 16/18 тип складала 6,67 % у всіх обстежених груп ($p>0,05$). Носійство цитомегаловірусної інфекції у пацієнок досліджуваних груп виявлялося з частотою від 10 до 13,33 % ($p>0,05$) (табл. 3.16).

Було встановлено, що частота виявлення ВПГ I типу була достовірно вище в групах з ГПЕ (I, II та III група), що очевидно не являється випадковістю, саме тому в порушенні репаративних властивостей ендометрія з подальшим розвитком його гіперплазії не можна виключати роль персистенції мікробного агента.

У 74 досліджуваних жінок (61,7%) була виявлена екстрагенітальна патологія, з них у 22,86% – поєднана. В структурі супутніх захворювань виявлено: зміни серцево-судинної системи, хвороби нервової системи, патологія шлунково-кишкового тракту, хвороби сечовидільної системи, дихальної системи, ендокринопатії, варикозна хвороба нижніх кінцівок, офтальмологічна патологія, проте статистичної різниці встановлено не було ($p>0,05$).

В анамнезі жінок мали місце такі оперативні втручання як апендектомія, тонзилектомія, холецистектомія, їх частка у групах не перевищувала 15%, значимої статистичної різниці між групами не було ($p>0,05$).

Таким чином, досліджувані групи I, II та III були гомогенні за віком, місцем мешкання, професійною зайнятістю, за перебуванням у шлюбі, побутовими й матеріальними умовами, шкідливими звичками,

антропометричними даними, репродуктивними планами чи виконаною репродуктивною функцією, наявністю екстрагенітальної патології, видом та частотою оперативних втручань.

Таблиця 3.16 – Вірусні інфекції, n (%)

Показники	Група I n=30 (основна група ГПЕ)	Група II n=30 (порівняння ГПЕ)	Група III n=30 (основна група ГПЕ)	Група IV n=30 (контрольна група)	<i>P</i>
Вірус простого герпесу, I тип	28 (93,33)	27 (90,00)	27 (93,33)	16 (53,33)	$p_{1-2}= 0,647$ $p_{1-3}= 0,647$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}=1,000$ $p_{2-4}= 0,001$ $p_{3-4}= 0,001$
Вірус простого герпесу, II тип	16 (53,33)	17 (56,67)	18 (60,00)	13 (43,33)	$p_{1-2}= 0,780$ $p_{1-3}= 0,610$ $p_{1-4}=0,447$ $p_{2-3}=0,797$ $p_{2-4}= 0,310$ $p_{3-4}= 0,203$
Цитомегало вірус	4 (13,33)	3 (10,00)	4 (13,33)	4 (13,33)	$p_{1-2}= 0,694$ $p_{1-3}= 1,000$ $p_{1-4}=1,000$ $p_{2-3}=0,694$ $p_{2-4}= 0,694$ $p_{3-4}= 1,000$
Вірус папіломи 16/18 тип	2 (6,67)	2 (6,67)	1 (3,33)	2 (6,67)	$p_{1-2}= 1,000$ $p_{1-3}= 0,561$ $p_{1-4}=1,000$ $p_{2-3}=0,797$ $p_{2-4}= 1,000$ $p_{3-4}= 0,561$
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>).					

Отже, на підставі клінічної характеристики жінок досліджуваних груп можна дійти висновку про високий ступінь однорідності анамнестичного, соматичного статусу обстежених пацієнток, необхідного для здобуття клінічно-значимих і статистично достовірних результатів дослідження, що проводиться, але в клінічній характеристиці виявлені певні особливі притаманні для кожної обстеженої групи пацієнток особливості.

За результатами описаного розділу можна зробити ряд важливих наукових висновків.

Модифікація чинників ризику ГПЕ, до яких можна віднести штучне переривання вагітностей у анамнезі, часте виявлення ВПГ I типу – мають більш профілактичне значення і не дозволяють вирішити проблему профілактики ГПЕ в цілому. Тому, сучасні наукові дослідження доцільно направити на вивчення патоморфологічних основ ГПЕ, пошук предикторів її формування, рецидивування і прогресування. Вказаний напрямок наукових досліджень є перспективним, що послужило підґрунтям для виконання наступних досліджень даної роботи.

3.3 Лабораторні та візуальні методи діагностики і їх роль при ГПЕ

Під час оцінки гонадотропних гормонів визначено, що їхній вміст по групах не відрізнявся. Середні рівні статевих стероїдів у сироватці периферичної крові жінок усіх порівнюваних груп не виходили за межі референтної норми.

Візуалізаційні методи діагностики

Одним з важливих і часто використовуваних методів візуалізації при постановці діагнозу ГПЕ є ультразвукове дослідження. Ультразвукове дослідження для виявлення маркерів ГПЕ проводиться або напередодні менструації або відразу після неї. Порівняння ехоструктури та розмірів матки у різні фази менструального циклу виявило максимальні зміни протягом менструації та безпосередньо перед менструацією (за 3-5 днів), проте далі

ультразвукові ознаки значно зменшуються. Саме тому, це зумовило терміни обстеження пацієнток – 3-6 день циклу (у I фазу менструального циклу).

Нами не було виявлено будь-яких статистично значимих відмінностей при аналізі даних ультразвукової діагностики у пацієнток I, II та III груп, тому ми вирішили провести порівняльний аналіз даних показників ультразвукової діагностики з оцінкою ризиків у жінок з ГПЕ (I, II та III групи) – та контрольною групою жінок (IV група).

Аналіз даних, наведених у таблиці 3.17, свідчить про достовірне збільшення розмірів тіла матки порівняно з контролем ($p < 0,05$) у групі пацієнток із ГПЕ, що також підтверджувалося під час біманульного обстеження – знаходили побільшені розміри матки від 8 до 12 тижнів вагітності у даних групах пацієнток. Найбільш значущими ехографічними ознаками гіперпластичних процесів ендометрія були такі: збільшення довжини ($p = 0,001$), ширини ($p = 0,000$) та передньо-заднього розміру ($p = 0,000$), неоднорідність внутрішньої структури – асиметрія товщини ($p = 0,86$), нечіткість і нерівність зовнішнього контуру М-ехо (візуалізація) ($p = 0,000$), також розмитість межі ендометрія і міометрія, збільшення ендометріального-маточного індексу (рис. 3.1, 3.2).

Слід відмітити збільшення асиметрії товщини передньої та задньої стінок матки (таб. 3.17) у 2-3 рази чи $2,3 \pm 0,8$ в групах жінок із ГПЕ (I-III) порівняно з показниками контрольної групи ($p = 0,086$).

М-ехо візуалізувалось більш ніж у 80% пацієнток I, II та III групи (до 6 мм). Досить часто навколо М-еха відзначалась ехонегативна зона шириною 0,18-0,24 мм (див. рис. 3.1).

Також, характерними ознаками є наявність однорідних і неоднорідних ділянок підвищеної ехогенності (діаметром 1,5-3,5 мм) у 36,67 і 46,67% відповідно пацієнток із ГПЕ, тоді як у жінок з контрольною групою ділянки однорідної підвищеної щільності виявлялися лише у кожної 5 жінки ($p < 0,05$).



Рисунок 3.1 - Ультразвукове зображення неоднорідності ендометрія з ехонегативною зоною (пацієнтка I групи, 5-й день менструального циклу).



Рисунок 3.2 - Ультразвукове зображення гетерогенного ендометрія (пацієнтка II групи, 7-й день менструального циклу).

Не виявлено статистично значущих відхилень в I-III групах дослідження в об'ємі яєчників (див. табл. 3.17), кількості і діаметрі фолікулів ($p>0,05$).

Таблиця 3.17 – Результати ехографічного обстеження в обстежених пацієнток

Ехографічні ознаки	I-III Група (n=90)	IV (контрольна) група (n=30)	<i>P</i>
Довжина	93,9±7,6	63,4±5,06	0,001
Ширина	60,1±4,31	39,8±2,52	0,000
Передньозадній розмір	68,0±6,52	36,1±4,11	0,000
Асиметрія товщини передньої та задньої стінок матки	0,68±0,21	0,29±0,08	0,086
Візуалізація М-еха	75 (83,3%)	0 (0%)	0,000
Ділянки підвищеної ехогенності в міометрії :			
- немає	15 (16,67%)	26 (86,67%)	0,000
- однорідні	33 (36,67%)	4 (13,3%)	0,016
- неоднорідні	42 (46,67%)	0 (0%)	0,000
Об'єм правого яєчника (см3)	7,45 ± 4,55 (1,6-24,7)	7,88 ± 3,05 (2,7-16,0)	0,937
Об'єм лівого яєчника (см3)	8,3±6,95 (2,6-36,2)	7,41±3,7 (0,45-16,5)	0,910
Примітка: <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Ст'юдента (<i>t</i>)			

УЗД органів малого тазу вказувало на наявність ГПЕ у 73 (81,11%) пацієнток досліджуваних груп. У інших 17 пацієнток (18,9%) ендометрій відповідав фазі менструального циклу. Середня товщина ендометрія в I групі

склала $10,3 \pm 0,6$ мм, у II – $10,9 \pm 0,3$ мм, III – $10,7 \pm 0,4$ мм, тоді як у контрольній IV групі – $6,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

При проведенні УЗД відмічено, що у пацієток із ГПЕ наявна дифузна неоднорідність міометрія, яка була відсутня в контрольній групі. Крім того, у пацієток даної когорти мали місце ехопозитивні включення в міометрії, звертало на себе увагу їх округла або овоїдна, без чітких контурів, «розмита» форма. Вони не мали акустичної тіні, а ось щільність їх була підвищеною. Наявність гетерогенних структур виглядає, як «пористий» міометрій, які визначалися практично у всіх пацієток I-III груп.

Характеристика доплерографічних показників відповідала морфологічним змінам ендометрія: посилена васкуляризація, зростання швидкості кровотоку до $13,2 \pm 1,3$ см/с і зниження індексу резистентності до $0,61 \pm 0,1$ у ендометрії пацієток I та II груп із ГПЕ.

Результати бактеріоскопічного і бактеріологічного обстеження піхви у пацієток з ГПЕ.

Для визначення біоценозу піхви у пацієток із гіперпластичними процесами ендометрія ми обстежили шляхом забору матеріалу для бактеріоскопічного і бактеріологічного обстеження, яке здійснювали під час первинного звертання. Умовою для забору матеріалу була відсутність статевих контактів, спринцювань протягом 3-х діб, а також прийому антисептичних і антибактеріальних препаратів протягом 2-х – 3-х тижнів. За результатами бактеріоскопічного дослідження вагінальних мазків ми виявили II-й і III-й ступінь чистоти вагінальної флори у всіх пацієток (табл. 3.18).

Мікрофлора піхвового вмісту (якісний склад) у обстежених пацієток I, II та III груп мали дисбіотичні порушення мікробіоценозу близько 63,33%, тоді коли у жінок контрольної групи – 9 (30%) ($p = 0,250$).

Крім того, мікробіологічні дослідження показали підвищення рН вагінального вмісту до 5,7-5,9 з ГПЕ. Статистичної різниці між досліджуваними групами не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.18 – Особливості біоти піхви у жінок досліджуваних груп, n (%)

Ступінь чистоти	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	Контрольна група (n=30)	χ^2	<i>P</i>
I (нормоценоз піхви)	1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,33)	2 (6,67)	1,50	0,682
II (проміжний тип мазка)	10 (33,33)	9 (30,00)	10 (33,33)	17 (56,67)	1,78	0,620
III (бактеріальний вагіноз і кандидозний вагініт)	19 (63,33)	18 (60,0)	19 (63,33)	9 (30,00)	4,11	0,250
IV (інфекції, що передаються статевим шляхом)	1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,33)	2 (6,67)	1,50	0,682

Примітка. *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.

Таким чином, проведене бактеріологічне обстеження хворих I-III досліджуваних груп дозволило виявити у 2 рази вище порушення ступеня чистоти піхви, що може призводити до руйнування епітелію клітин слизової оболонки статевих шляхів. Отримані дані свідчать, про необхідність контролю мікробіоценозу - і за потреби проведення санації у жінок із ГПЕ [34].

Гістероскопія виконувалась в умовах операційної під внутрішньовенною анестезією на жорстко волоконній оптиці фірми «KARL STORZ». При панорамному огляді стінок порожнини матки оцінювали величину і форму порожнини матки, рельєф стінок, стан слизової оболонки,

її забарвлення, товщину, характер складчастості, ехогенність, ехоструктура гіперплазованих ділянок в ендометрії, ступінь виразності і рівномірність судинного малюнка, та доступність і стан вічок маткових труб. Проводили біопсію слизової цервікального каналу та порожнини матки.

Враховуючи результати ультразвукового дослідження і даних гістероскопії, за допомогою резектоскопа у пацієток I- , II- та III-ї груп, виконували повне видалення гіперпластичних осередків порожнини матки і цервікального каналу з наступним контрольним обстеженням.

Гістероскопічна картина гіперплазії ендометрія характеризувалася нерівністю поверхні ендометрія, спостерігали його нерівномірну товщину, різко виражену складчастість, складки з широкою основою та тонкою вершиною. При зміні тиску проточної рідини визначався позитивний симптом «підводних рослин» – хвилеподібне коливання слизової оболонки при зміні інтенсивності руху проточної рідини (рис. 3.3). Дана гістероскопічна ознака визначалася майже стовідсотково, що надає підставу вважати її патогномонічною для гіперплазії ендометрія. Висота ендометрія складала 16-24 мм, товщина ендометрія визначалась по співвідношенню визначених розмірів петлі гістерорезектоскопу (рис. 3.4). Колір слизової оболонки був різним, від блідо-рожевого до темно-червоного.

Крім того, під час гістероскопії у групах пацієток із ГПЕ (I-III) візуалізувалися залозисті і залозисто-кістозні розростання різної форми і величини, часто сипучої консистенції по всій порожнині матки, або на одній із стінок; подекуди визначалися множинні кістозні порожнини (симптом «пастки») розміром 2-3,5 мм з великою кількістю судин, крововиливами, на окремих ділянках – зі значними гіперплазованими залозами. Також спостерігали деформацію форми порожнини матки різного ступеня вираженості без візуалізації маткових труб, ендометрій при цьому був розділений борознами, блідо-рожевий, іноді блідо-жовтий, подібний на міхурці.



Рисунок 3.3 - Гістероскопічна картина – симптом «підводних рослин»



Рисунок 3.4 - Гістероскопічна картина гіперпластичного процесу ендометрія.

У поєднанні з гіперплазією ендометрія у I – III групах без статистично достовірної різниці спостерігалися (визначалися): у 24 (11,43%) поліпи, 21 (10%) лейоміома матки та синехії порожнини матки у 7 (3,33%) пацієнток, що і визначало діагностичні труднощі. Крім того, у 17 (8,1%) пацієнток досліджуваних груп спостерігався вогнищевий аденоміоз.

Саме тому, для уточнення характеру патологічного утворення та визначення оперативної тактики особливе значення мало передопераційне обстеження хворої, особливо використання УЗД.

Критерієм здорового стану порожнини матки в середині секреторної фази вважали правильну форму порожнини матки і нормальний стан ендометрія – білісувато-жовтий, рівномірно розподілений на всьому протягу стінок порожнини матки з щілиноподібною, округлою або овальною форми вічками маткових труб і повну відсутність будь-яких анатомічних патологічних включень.

Після повного видалення патологічно зміненої тканини ендометрія, матеріал було відправлено на гістологічне та гістохімічне дослідження. Кінцевий діагноз ГПЕ встановлювали після результатів гістологічного дослідження біоптатів. Забір матеріалу проводили з патологічних ділянок за наявності вогнищених патологічних змін слизової порожнини матки та за відсутності патології. У випадку виявлення багатофакторної патології слизової дослідженню піддавали декілька біоптатів, отриманих з різних патологічних ділянок. За тотального ураження ендометрія патологічним процесом проводили діагностичне вишкрібання порожнини матки під гістероскопічним контролем.

В цілому гістероскопічна картина відповідала очікуваній для обстежуваних груп внутрішньоматковій патології, на підставі яких проводилася рандомізація обстежуваних пацієнток.

Необхідно нагадати, що формування груп відбувалося ретроспективно на підставі отриманих гістологічних висновків, і таким чином значна частка

пацієнок, яким в подальшому була діагностовано ГПЕ до гістологічного висновку мали діагноз поліп ендометрія, майже 46,7% обстежених пацієнок діагноз ПЕ був замінений на ГЕ. Дана складність в кореляції гістероскопічного і гістологічного діагнозів, можливо обумовлена великою товщиною гіперплазованого слизового шару матки. Це зайвий раз підкреслює важливість гістологічної діагностики отриманих зразків ендометрія через можливість неправильної інтерпретації ультразвукової діагностики та гістероскопічної картини.

Іншим методом взяття матеріалу для морфологічного дослідження є вакуум-аспірація вмісту матки – «Пайпель» (Pipelle de Cornier) біопсія ендометрія, яку ми застосовували при обстеженні контрольної групи жінок, а також всім обстежуваним жінкам у динаміці під час спостереження для контролю ефективності від проведеної терапії через 3, 6 та 12 місяців.

Аспіраційний зонд в порожнину матки вводиться в зібраному вигляді до області дна і виробляють аспірацію вмісту шляхом потягування за поршень. В результаті створюється ефект «присмоктування» до стінок порожнини матки і через наявне перфораційні отвір матеріал потрапляє в зонд. Шляхом виконання 2-3 потягують рухів, виймання провідник, зонд видаляється з порожнини матки. Подальшу тактику лікувально-діагностичних заходів визначали з урахуванням результатів гістологічного і імуногістохімічного дослідження, а також результатів комплексного обстеження пацієнок.

Таким чином, на підставі лабораторних та візуальних методів діагностики пацієнок обстежених груп можна дійти висновку, що за результатами бактеріоскопічного дослідження вагінальних мазків у пацієнок I-III груп були виявлені дисбіотичні порушення мікробіоценозу – 63,33% (III-ступінь чистоти).

Ультразвукове дослідження є золотим стандартом для неінвазійної діагностики та проведення скринінгу внутрішньоматкової патології. При аналізі даних УЗД у пацієнок з ГПЕ (I – III груп) спостерігалось: достовірне

збільшення розмірів тіла матки ($p < 0,05$), неоднорідність внутрішньої структури – асиметрія товщини ($p = 0,000$), нечіткість і нерівність зовнішнього контуру М-ехо ($p = 0,000$), асиметрії товщини передньої та задньої стінок матки ($p = 0,086$), розмитість межі ендометрія і міометрія ($p = 0,000$), а також збільшення ендометріального-маточного індексу у порівнянні із жінками контрольної (IV) групи.

Діагностичні характеристики ультразвукового дослідження при діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія дозволяє зменшити відсоток хибних результатів, підвищити діагностичну чутливість до 89,6%.

Включення в діагностичний алгоритм гістероскопії дозволяє візуалізувати патологію ендометрія, взяти прицільну біопсію, визначити тактику та етапність ведення хворих і оптимальне лікування (консервативне, хірургічне), провести органозберігаюче оперативне лікування, що особливо важливо для хворих в репродуктивному віці. Ми відзначили візуальні підтвердження наявності гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток I – III груп. Крім того, доповнення ультразвукових методів дослідження гістероскопією дозволяє підвищити діагностичну чутливість УЗ-дослідження при діагностиці ГПЕ до 95,5% [144].

Таким чином, застосування комплексного підходу в діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія з залученням ультразвукових методик та ендоскопічних методів дослідження (гістероскопія) дозволяє провести ретельну оцінку та діагностику патології матки, підвищити точність передопераційної диференціальної діагностики патології ендометрія, визначити тактику ведення і характер оперативного лікування відповідної категорії жінок, і є, на сьогоднішній день, методом вибору в діагностиці патології ендометрія.

3.4 Діагностика морфологічних змін при гіперплазії ендометрія різних типів

Надлишкова проліферація нормальних клітин ендометрія погіршує трофіку тканини, а у сукупності із якимисьь ендогенними і / чи екзогенними факторами може спочатку призводити до розвитку гіперпроліферації, а в подальшому і до атипії і РЕ [1, 7, 37]. В останні роки відбувається значний ріст доброякісної та злоякісної патології ендометрія, а вивчення нових патогістологічних маркерів із достатньою чутливістю для використання їх як прогностичних критеріїв при ГПЕ являється в теперішній час одним із пріоритетних напрямків діагностики [27, 38, 55].

Для порівняльного гістологічного дослідження використовували гістологічні препарати функціонального шару матки 90 жінок репродуктивного віку, згідно групового поділу. Дослідження ендометрія в першу половину менструального циклу вважають малоінформативним, оскільки складно встановити, чи є даний цикл двофазним, овуляторним чи спостерігається ановуляція, частота якої зростає з віком жінки. В основному забір матеріалу проводиться в фолікулярній фазі циклу при ГПЕ, оскільки 8-11 дні менструального циклу характеризуються найнижчим вмістом лімфоцитів у стромі функціонального шару матки.

Для диференціації гіперпластичних процесів ендометрія використана класифікація розроблена субкомітетом з тіла матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена ВООЗ (1994), яка включає: просту неатипову гіперплазію, комплексну неатипову гіперплазію, просту атипову гіперплазію, комплексну атипову гіперплазію, аденокарциному.

Згідно з вищезазначеною класифікацією у пацієток I, II та III груп, було виявлено: 48 жінок із простою неатиповою гіперплазією ендометрія (ПНГЕ), 4 пацієтки із простою атиповою гіперплазією ендометрія (ПАГЕ), 36 жінок із комплексною гіперплазією без атипії ендометрія (КНГЕ) та 2 жінки із комплексною атиповою гіперплазією ендометрія (КАГЕ). Крім того

обстежувалася група контролю (30 жінок) для підтвердження морфологічно незміненого ендометрія.

Дослідження ендометрія контрольної групи обстежень встановило, що ендометрій представлений переважно цитогенною стромою та помірною кількістю залоз без ознак патологічної проліферації. В окремих полях зору візуалізувались прояви, зумовлені різним функціональним станом ендометрію у вигляді незначного збільшення ядер в клітинах епітелію без порушення їх локалізації та помірний клітинний поліморфізм стромального компонента (рис. 3.5 - 3.6).

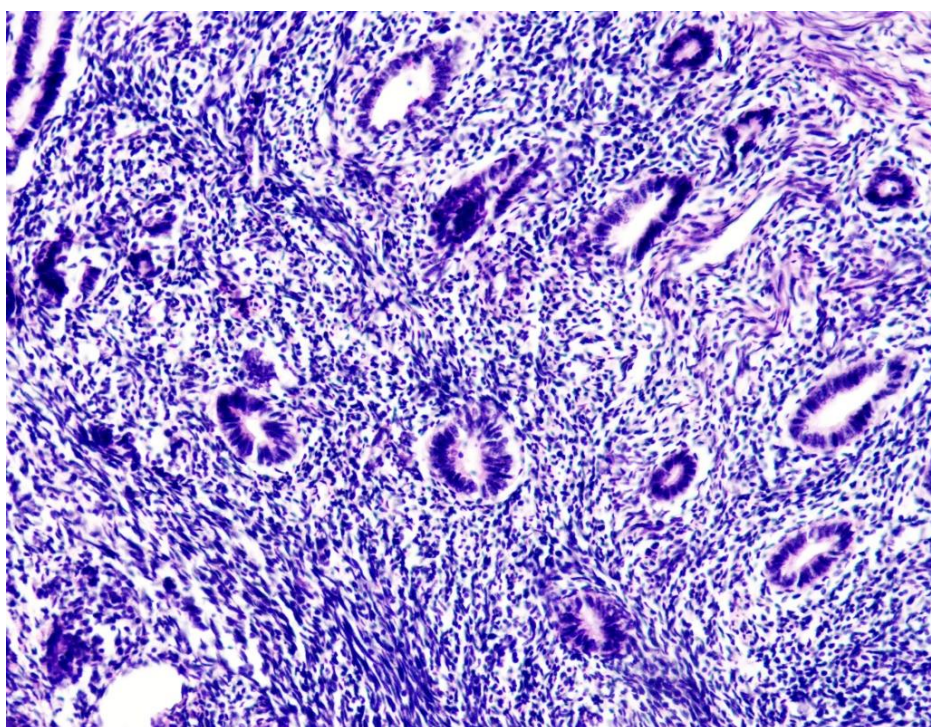


Рисунок 3.5 – Структура ендометрію при відносній нормі.

Помірний клітинний поліморфізм цитогенної строми ендометрія (1).

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 100.

За даними літератури [101, 139, 184] гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) – це прояви патологічної проліферації ендометріальних залоз, які проявляються спектром атипових морфологічних, архітектурних і цитологічних порушень, які призводять до збільшення залозисто – стромального співвідношення в ендометрії.

За допомогою морфологічного дослідження ендометрія були виявлені особливості різних типів гіперпластичних процесів ендометрію.

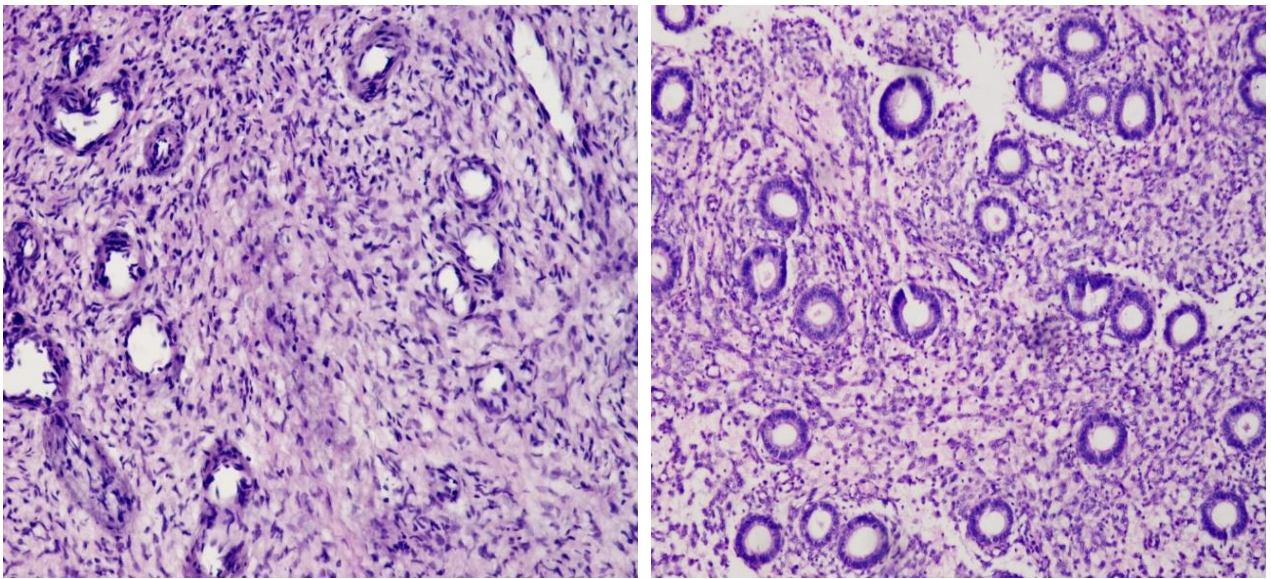


Рисунок 3.6 - Структура ендометрію при відносній нормі.

Залози невеликих розмірів, округлої форми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 100.

За простої неатипової гіперплазії ендометрія (ПНГЕ) слизова оболонка тіла матки характеризувалася численними залозами (збільшення кількості) різної форми і величини, які були нерівномірно розподіленні, включаючи кістозно-розширені, на окремих ділянках зі слабо вираженими складками у напрямку просвіту залоз. За структурою залозистий епітелій мало відрізнявся від епітелію залоз ендометрія в стадії проліферації, проте визначалася значна кількість цитогенної строми з рідкою лімфоцитарною інфільтрацією (ознака запалення слизової оболонки матки). Розширені капіляри і венули спостерігали у поверхневих відділах на окремих ділянках ендометрія (рис. 3.7).

Проста гіперплазія ендометрія без атипії, також відома як кістозна. Слабо виражена дисплазія візуалізувалась у залозах, які мали різні розміри і форми та частково були кістозно розширеними. Відмічалось помірне співвідношення площі залоза/строма, яке незначно перевищувало 1. Характер

росту епітелію та його цитологічні особливості подібні ендометріальному епітелію фази проліферації, хоча кількість мітозів є мінімальною.

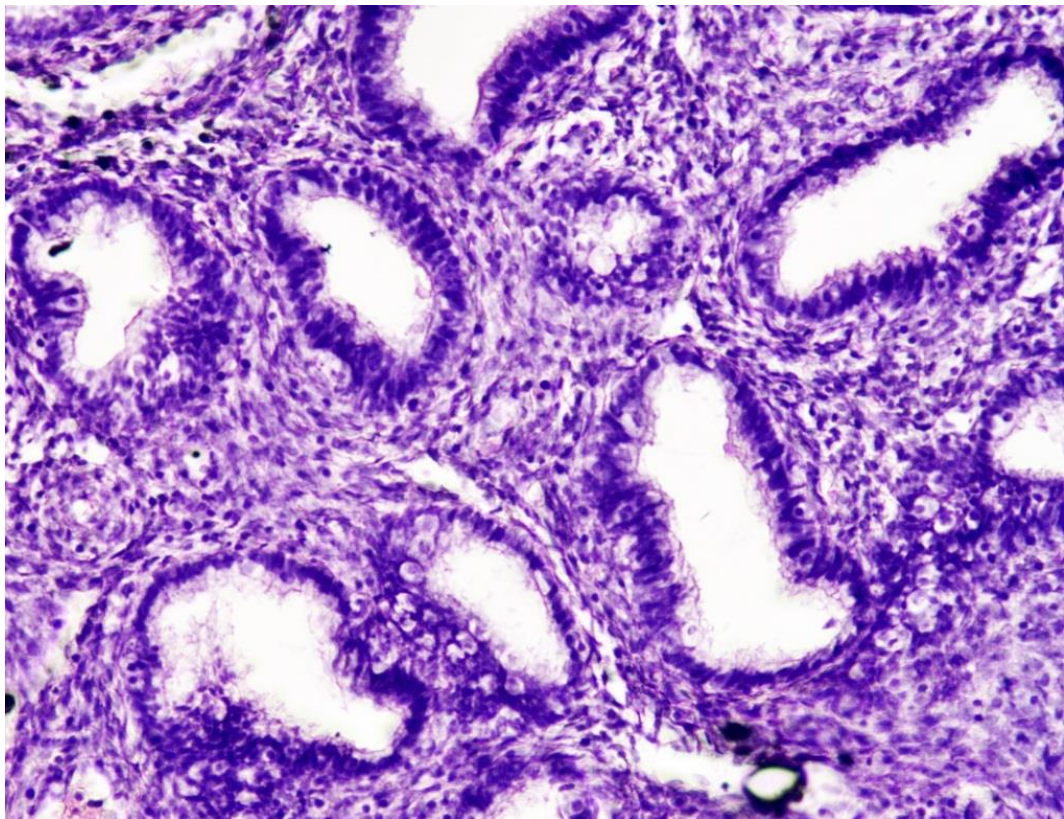


Рисунок 3.7 - Проста гіперплазія ендометрію без атипії (ПНГЕ).

Цитоплазматична вакуолізація епітелію залоз, цитогенна строма з рідкою лімфоцитарною інфільтрацією.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 400.

При простій атиповій гіперплазії ендометрія (ПАГЕ) ендометрій схожий на просту ГЕ без атипії, але присутні ознаки атипії залозистого епітелію у вигляді втрати клітинної полярності. В клітинах спостерігалась наявність везикулярних ядер з вираженими ядерцями. Епітелій залоз округлий з втраченою нормальною перпендикулярною орієнтацією по відношенню до базальної мембрани (рис. 3.8).

Структурно-функціональні особливості епітелію при простій і комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія морфологічно можуть бути схожими, проте відрізняються залозами, а саме їхньою конфігурацією.

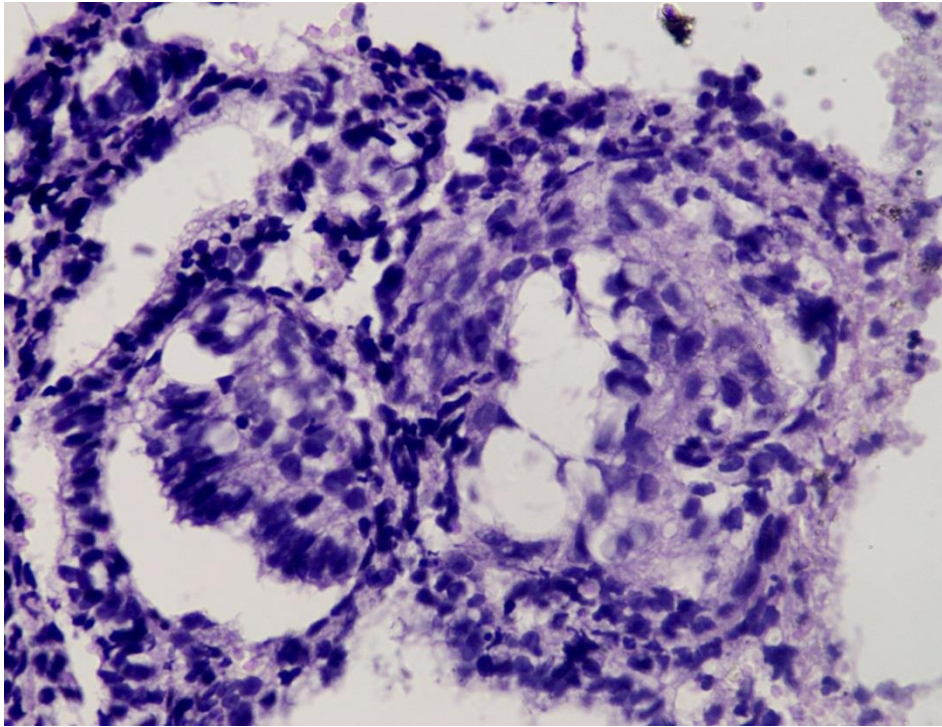


Рисунок 3.8 - Проста гіперплазія ендометрію з атипією.

Атипія клітин залозистого епітелію та зміною їх текторіальних властивостей, гіперхроматоз ядер. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 400.

Комплексна гіперплазії ендометрія без атипії (КНГЕ) характеризувалася збільшенням кількості та розмірів залоз ендометрія, їх тісним розташуванням і розгалуженням окремих залоз. Гістоструктура проявлялась атипією у вигляді значного зменшення стромального компонента і надзвичайно складної комплексної конфігурації залоз. Залози збільшувалися в кількості, зазвичай розташовувались «спинка до спинки», із мінімальною кількістю розділяючої їх строми (у деяких випадках строма скорочена до тонких смужок з подовжених клітин), а фігури мітозів були багаточисельними. Залози мали химерну, розгалужену форму із складною архітектонікою, проте інвазія епітелію в підлеглу строму була відсутня. Залози чітко відмежовувались одна від одної. Просвіт ряду залоз звужувався до неправильної форми. В окремих випадках спостерігались багатоядерні сосочкові структури типу «залоза в залозі» (рис. 3.9). Однак залози не зливаються, а епітеліальні клітини є цитологічно нормальними.

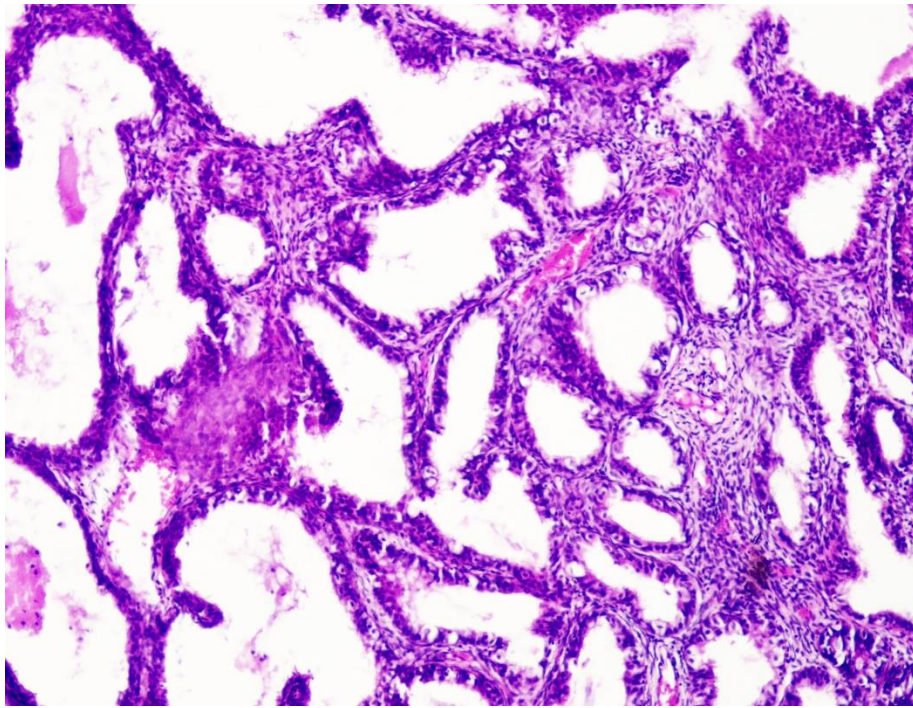


Рисунок 3.9 - Комплексна гіперплазія ендометрію без атипії епітелію (КНГЕ). Надмірне розростання залозистого компонента. Цитоплазматична вакуолізація клітин ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

У пацієнок з атиповою ГЕ (аденоматоз) ендометрій має більш виражену структурну перебудову залозистого компонента у порівнянні з простою ГЕ: переважають розгалужені залози зі складчастістю, яка направлена у просвіт залози на фоні численних компактно розміщених залоз. Також фіксується багат шаровий залозистий епітелій з різною мітотичною активністю. Строма містить значну кількість фібробластів, помірну інфільтрацію лімфоцитами, а також на окремих ділянках спостерігається набряк. У поверхневих шарах ендометрію залози мають розширені просвіти з явищами стазу, в кровоносних судинах візуалізуються фібринові тромби.

При атиповій гіперплазії – ендометрій характеризується надмірним розростанням залозистого компонента і його переважання над стромою, компактним розміщенням залоз, атипією клітин залозистого епітелію та зміною їх текторіальних властивостей (рис. 3.10). У деяких залозах спостерігається тенденція до формування «епітеліальних перетинок».

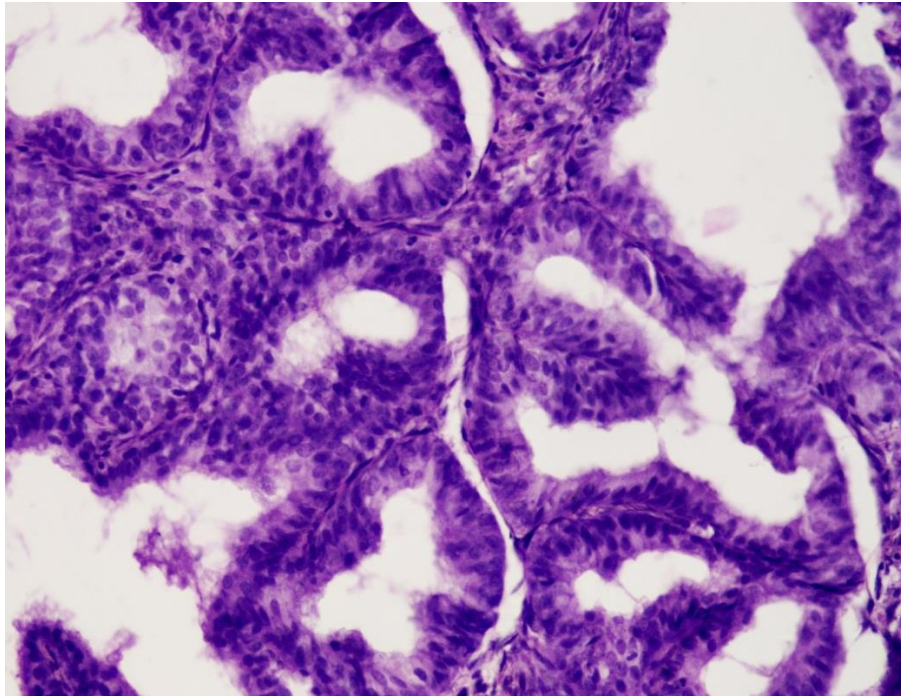


Рисунок 3.10 - Комплексна гіперплазія ендометрію з клітинною атипією. Клітинна атипія без інвазії базальної мембрани залозистих структур. Звивисті залози. Цитоплазматична вакуолізація окремих епітеліальних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400.

Має місце гіперхроматоз ядер, збільшується ядерно-цитоплазматичний індекс. У залозистому епітелії зберігається багат шарова структура з базальною мембраною. Епітеліальна вистілка залоз має нерівний внутрішній контур, стратифікована з втратою полярності. Мітотична активність клітин варіабельна, спостерігаються патологічні мітози. В більшості випадків залози звивисті з багаточисельними розгалуженнями, розташування їх значно щільне, місцями витісняючи строму. Просвіти окремих залоз розширені, мають сосочкові вирости в напрямку до просвіту. Кровоносні судини переважно тонкостінні, бувають із фібриновими тромбами. Комплексна гіперплазія ендометрія з атипією (КАГЕ) має велику морфологічну подібність з високодиференційованою ендометріальною аденокарциномою. Визначаються округлі везикулярні ядра з добре вираженими ядерцями (див. рис. 3.10).

Проста атипова залозиста гіперплазія ендометрія (ПАГЕ) відрізняється від простої і комплексної неатипової гіперплазії (ПНГЕ та КНГЕ) наявністю атипії клітин залоз, що проявляється втратою полярності розташування і незвичайною конфігурацією ядер, які часто набувають округлу форму. Ядра клітин при даному виді гіперплазії – поліморфні, в і них нерідко виділяються великі ядерця.

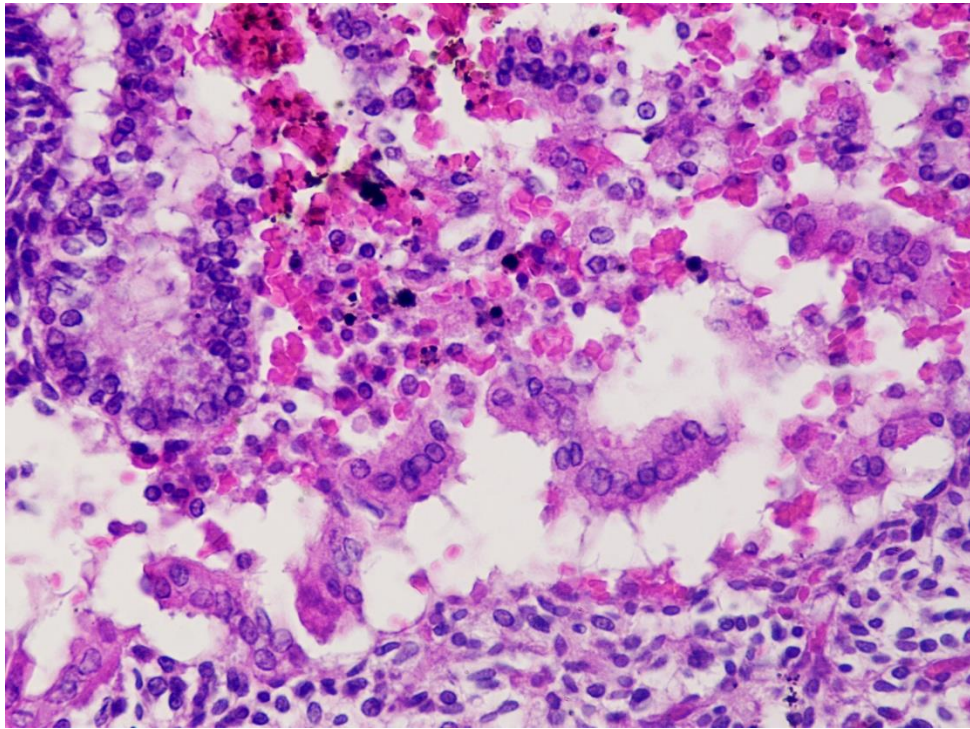


Рисунок 3.11 - Комплексна гіперплазія ендометрію без клітинної атипії. Відсутня інвазія епітелію в підлеглу строму, складна архітектоніка залоз. Цитоплазматична вакуолізація окремих епітеліальних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400.

Комплексна атипова гіперплазія ендометрія (КАГЕ) характеризується вираженою проліферацією епітеліального компонента, яка поєднується з тканинною і клітинною атипією без інвазії базальної мембрани залозистих структур (див. рис. 3.11). Залози втрачають звичайну для нормального ендометрія регулярність розташування, вони видимо різноманітні по формі і розмірах. Епітелій, що вистилає залози складається із великих клітин з

поліморфними, округлими чи витягнутими ядрами з порушеною полярністю і багаторядністю їх розташування.

Пацієнтки обстежених I, II та III груп статистично значимо не розрізнялися за кількістю пацієнток стосовно певного виду гіперпластичних процесів ендометрію – тобто вони були однорідними ($p > 0,05$) (табл. 3.19), що говорить про однорідність досліджуваних груп.

Таблиця 3.19 – Розподіл пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія за особливостями морфологічної структури

Тип гіперпроліферативних процесів ендометрія	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	<i>P</i>
Проста неатипова гіперплазія ендометрія	16 (53,33%)	15 (50%)	17 (56,67%)	0,899
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія	12 (40%)	13 (43,33%)	11 (36,67%)	1,000
Проста атипова гіперплазія ендометрія	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	0,857
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія	1 (3,33%)	0 (0%)	1 (3,33%)	1,000
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.				

У наших спостереженнях при гістологічному дослідженні різних видів гіперплазій ендометрію у значної кількості випадків був виявлений плоскоклітинний компонент (ознаки метаплазії) (див. рис. 3.6 – 3.11). Цитоплазматична вакуолізація епітелію часто характерна для койлоцитів, які формуються при впливі вірусу герпесу в ектоцервікальному епітелії. Зважаючи на це, ми досліджували різні прояви гіперплазії ендометрію, отримані лабораторією морфологічних досліджень і намагалися встановити наявність вірусних елементів у хворих на різні види гіперплазії.

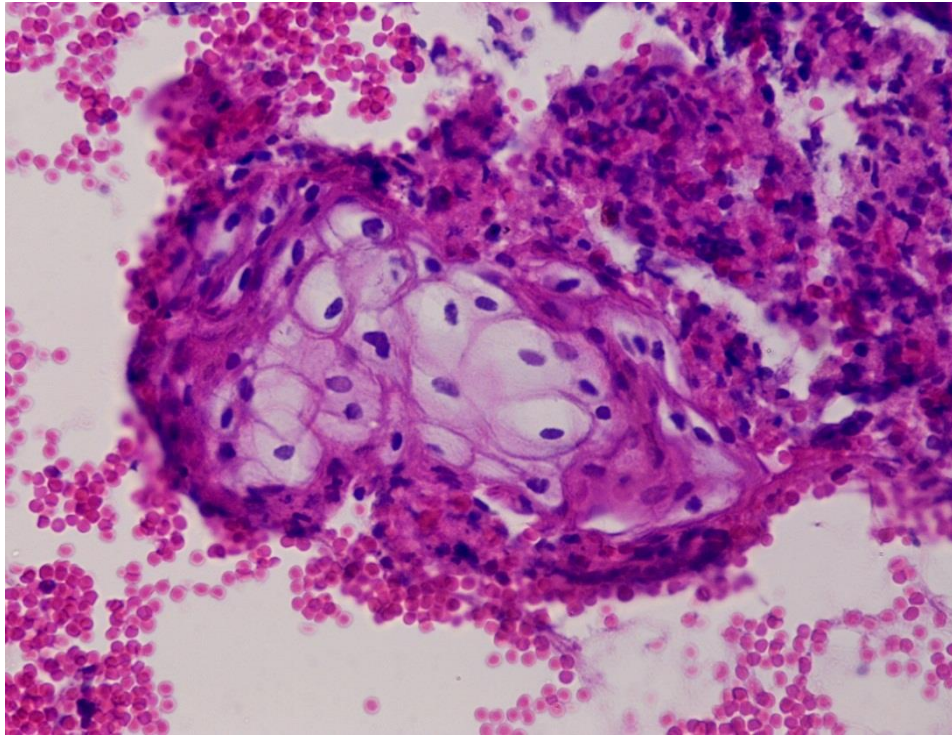


Рисунок 3.12 - Вогнищева плоскоклітинна метаплазія – великі піністі клітини серед ендометріальних залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 400.

Паралельно досліджувався епітелій шийки матки на предмет плоскоклітинної метаплазії. Койлоцитоподібні зміни багатошарового плоского неороговіваючого епітелію були присутні в 81% спостережень, аналогічні прояви верифікувались і в ендометріальних залозах (див. рис. 3.6 - 3.12).

Ультраструктурне дослідження епітеліальних койлоцитоподібних клітин залоз ендометрію показало ознаки, які свідчать про наявність вірусної інфекції. Ядерні включення склалися з волокнистого і зернистого матеріалу, товщина фібрил сягала не більше 10 нм та відбувалось периферійне витіснення ядерного хроматину (рис. 3.13). Внутрішньоядерні вірусні частинки не були ідентифіковані, проте багато комірок містили перинуклеарні агрегати електронно-щільні, не пов'язані мембраною, розмірами до 55 нм в діаметрі (рис. 3.14). Звичайно, такі структурні прояви

не є достатніми для точної верифікації процесу, проте дуже характерні для вібріонів герпесу [267].

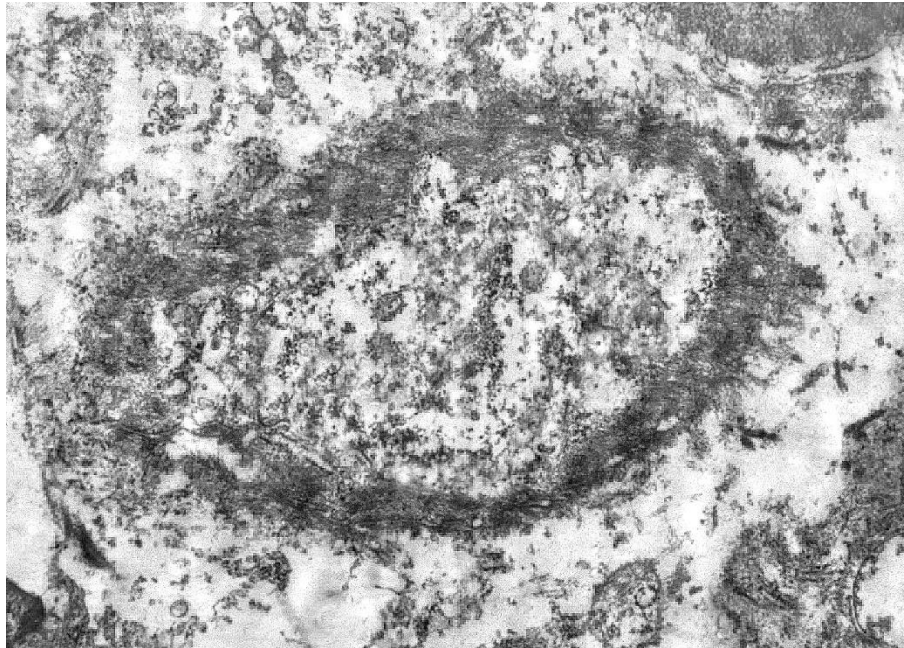


Рисунок 3.13 - Електронно- мікроскопічне дослідження койлоцита залозистого епітелію ендометрію. Ядерні включення з волокнистого і зернистого компоненту. Зб. 21 000

За даними літературних джерел [37, 42, 58] метапластичні процеси найчастіше проявляються у зміненому ендометрії, включаючи гіперплазію, ендометрит, атипову гіперплазію або поєднану патологію. Папілярна синцитіальна метаплазія – це екзофітна проліферація еозинофільних клітин, що утворюють невеликі синцитії або мікропапілярні відростки на поверхні ендометрію або всередині залоз і часто асоціюється з залозистим та стромальним розладом. Для еозинофільних і війчастих клітинних метаплазій характерні епітеліальні клітини з насиченою густо еозинофільною цитоплазмою або численними війками на поверхні. Муциозна метаплазія відображає наявність блідої, базофільної цитоплазми, яка є або вакуолізованою, або зернистою. Плоскоклітинна метаплазія складається із значної маси полігональних клітин з щільною еозинофільною цитоплазмою

та ознаками ороговівання. Секреторна метаплазія характеризується наявністю клітин, які містять суб- або надядерні вакуолі, що нагадують ранній секреторний ендометрій.

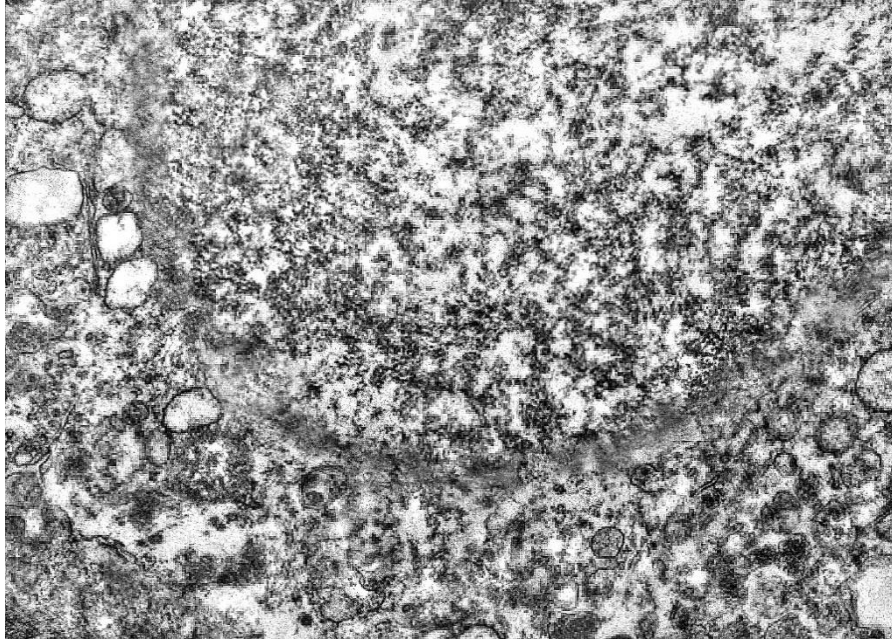


Рисунок 3.14 - Електронно- мікроскопічне дослідження койлоцита залозистого епітелію едометрію. Перинуклеарні електроннощільні агрегати. Зб. 21 000.

Джерело плоскоклітинного епітелію при гіперплазіях ендометрію незрозуміле, проте клітини, швидше за все, виникають як результат метаплазії або через плоскоклітинне диференціювання загальної стовбурової клітини або залозистої клітини і, можливо, стимулюються естрогенами.

Ураження епітеліоцитів вірусом при гіперплазії ендометрію можливо двома шляхами – пряме поширення з шийки матки, або інфікування через кров, проте обидва шляхи пов'язані ядерним ушкодженням.

Відомо, що віруси сприяють розвитку пухлин, як у людей так і у тварин, і як відомо часто інфікує ектоцервікальний епітелій і тісно пов'язаний із розвитком карциноми шийки матки [52, 65, 74]. Однак навряд чи вірус бере участь у патогенезі усіх гіперплазій ендометрію. Цілком

ймовірно, що він існує в епітеліюцитах як «пасажир», а не етіологічна причина.

Отримані дані, заставляють задуматися чи впливає вірус якимось чином на розвиток гіперплазії ендометрія – це стане наступним завданням дослідження гіперплазій.

3.5 Визначення імуногістохімічного стану ендометрія з визначенням рецепторної системи за різних видів патології ендометрія

При простій неатиповій гіперплазії ендометрію переважаючий в залозах епітелій проліферативного типу характеризувався високим вмістом в ядрах естрогенів та прогестерону (рис. 3.15). При дослідженні експресії естрогену в залозистому епітелії виявлено, що ядра 95% клітин мали інтенсивне забарвлення (3+) та 50% ядер клітин цитогенної строми мали забарвлення інтенсивне та помірної інтенсивності (3+) та (2+) (рис. 3.16 - 3.17), (табл. 3.20).

Таблиця 3.20 – Експресія естрогену (DAKO, clone ER1) в епітеліальних та стромальних компонентах ендометрія (%)

Стан ендометрія	Експресія естрогена (в%)	
	Епітелій залоз	Цитогенна строма
Контрольна група (n-30)- відносна норма ендометрія	98,0±6,5 (3+)	65,0±4,0 (3+)
Проста неатипова гіперплазія ендометрія (n-48)	95,0±2,1 (3+)	50,0±2,6 (3+) (2+)
Проста атипова гіперплазія ендометрія (n-4)	75,0±2,4 (3+) (2+)	8,0±0,6 (1+)
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (n-26)	90,0±3,1 (3+)	28,0±1,9 (2+)
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія (n-2)	60,0±9,4 (2+)(1+)	20,0±0,5 (2+)

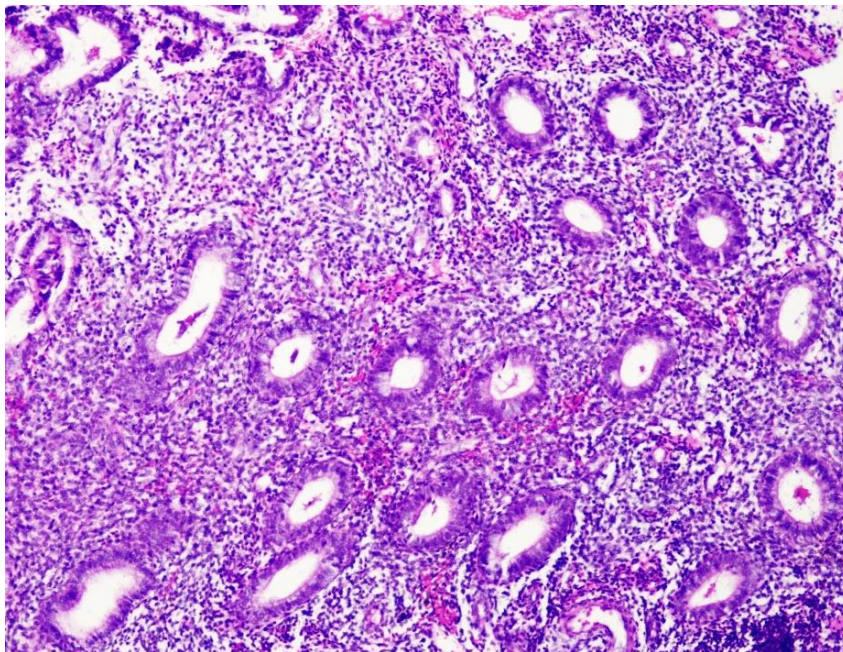


Рисунок 3.15 - Ендометрій при простій неатиповій гіперплазії ендометрія.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 100.

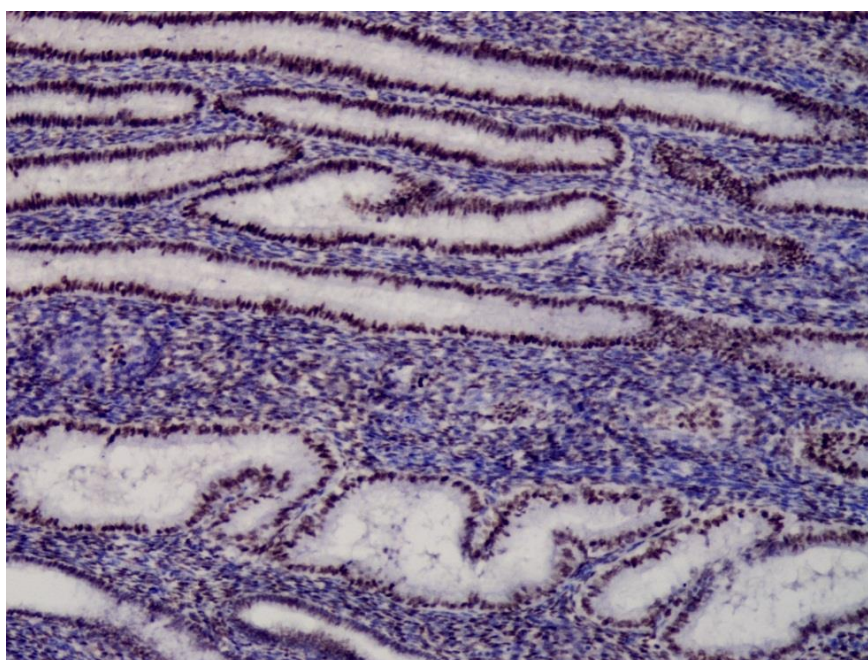


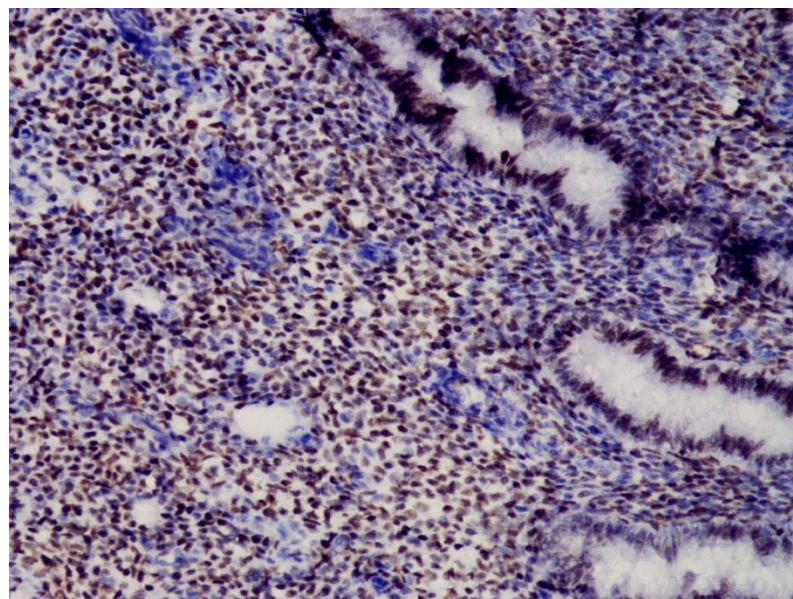
Рисунок 3.16 - Виражена експресія естроген рецептора α (ДАКО, clone ER1) ядер залоз ендометрію при простій гіперплазії без атипії. X 200.

Експресія прогестерону в даній групі досліджень встановила, що ядра 80% залозистого епітелію візуалізувались переважно із високою

інтенсивністю (3+) (рис. 3.16), а в цитогенній стромі позитивна реакція спостерігалась значно менше – у 24% клітин помірної інтенсивності (2+), (рис. 3.18), (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 - Експресія прогестерон рецептора (ДАКО, clone PgR 636) в епітеліальних та стромальних компонентах ендометрія (%)

Стан ендометрія	Експресія Pr (в %)	
	Епітелій залоз	Цитогенна строма
Контрольна група (n-30)- відносна норма ендометрія	85,0±4,2 (3+) (2+)	26,0±3,1 (3+)
Проста неатипова гіперплазія ендометрія (n-48)	80,0±6,1 (3+) (2+)	24,0±1,2 (3+)(2+)
Проста атипова гіперплазія ендометрія (n-4)	75,0±4,0 (3+)	6,0±0,5 (1+)
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (n-26)	70,0±4,5 (3+)	10,0±1,3 (2+)
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія (n-2)	60,0±3,2 (3+)	2,0±0,1 (2+)



Рисинок 3.17 - Виражена експресія естроген рецептора α (ДАКО, clone ER1) ядер клітин цитогенної стромі ендометрію при простій гіперплазії без атипії. Зб. \times 200.

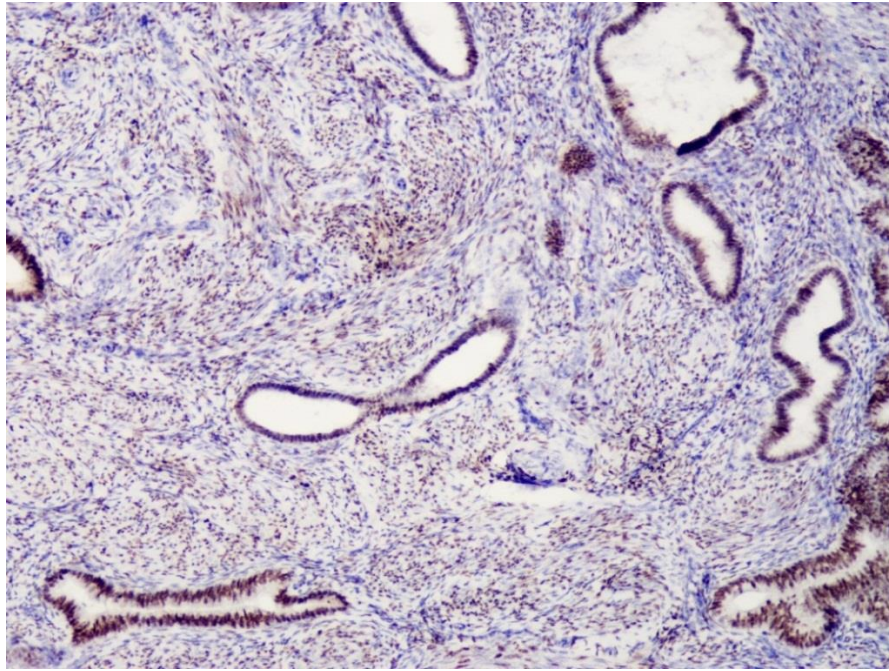


Рисунок 3.18 - Виражена експресія прогестерон рецептора (ДАКО, clone PgR 636) в ендометрії при простій гіперплазії без атипії. Зб. $\times 100$.

Експресія Ki-67 антигена в епітеліальних клітинах залоз становила була незначною і становила $3,0 \pm 0,7$ високої інтенсивності сприйняття барвника, проте в окремих клітинах спостерігались ознаки помірно-слабкої інтенсивності (табл. 3.22). Клітини цитогенної строми також були малочутливими, і відсоток клітин, який сприйняв барвник був $0,4 \pm 0,5$ (табл. 3.22, рис. 3.19) переважно помірної інтенсивності (2+).

ПГХ дослідження ендометію пацієнток із простою атиповою гіперплазією встановило, що при помірній дисплазії епітелію залоз експресія рецепторів естрогену знижувалась на 21% (в порівнянні із ПНГЕ) високої та середньої інтенсивності забарвлення (3+; 2+) (рис. 3.20, 3.21). В цитогенній стромі чутливість клітин різко знижувалась до $8,0 \pm 0,6$, що на 84% менше ніж в порівнювальній групі.

В епітелії залоз чутливість до прогестерону зменшувалась лише на 6% і становила $75,0 \pm 4,0$ (табл. 3.21 – 3.22), була переважно високої інтенсивності (3+) (рис. 3.22).

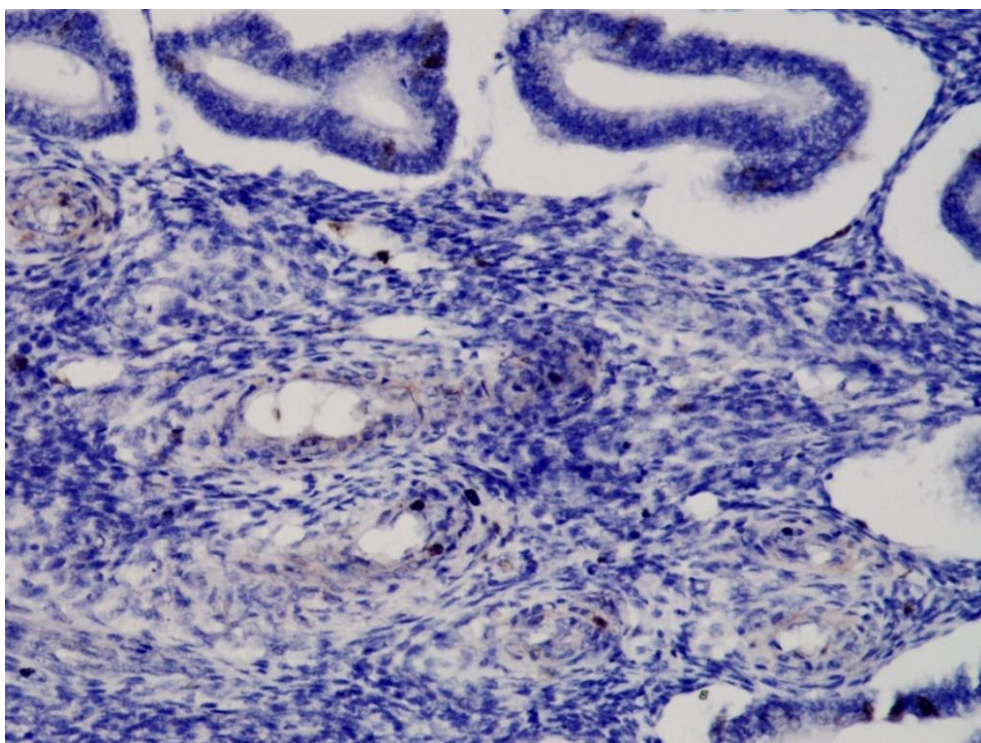


Рисунок 3.19 - Експресія Ki-67 антиген (ДАКО, clone MIB-1) ендометрії при простій гіперплазії без атипії. Зб. $\times 200$.

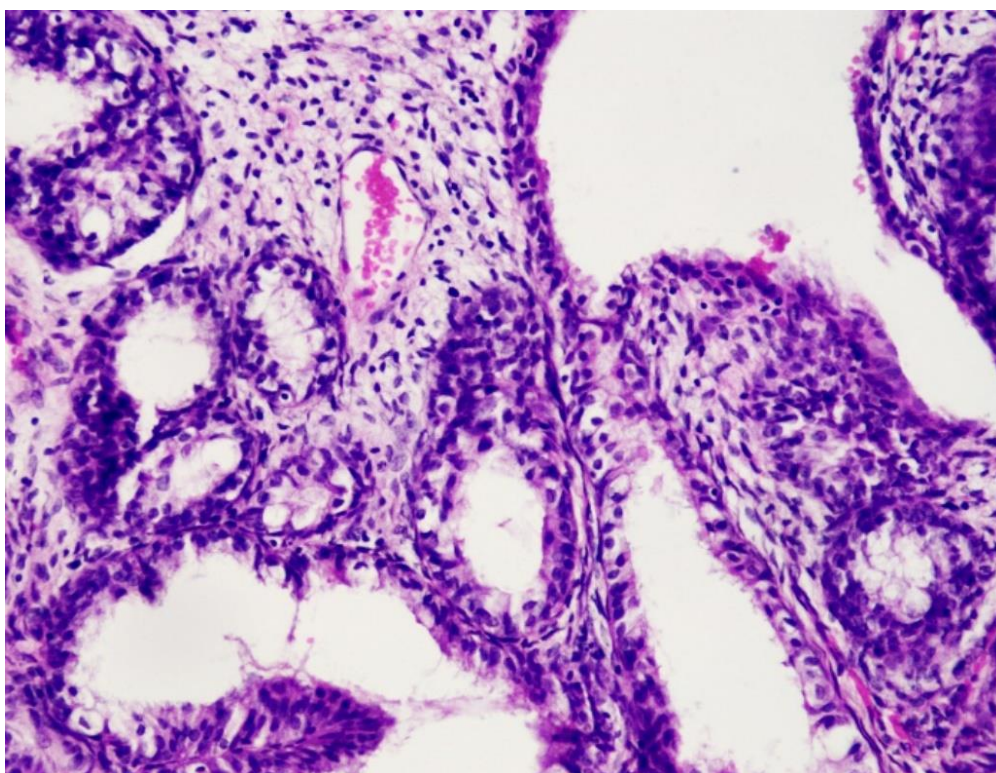


Рисунок 3.20 - Залози ендометрію із ознаками цитологічної атипії та метаплазії епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X200.

Таблиця 3.22 – Експресія Ki-67 антигена (DAKO, clone MIB-1) в епітеліальних та стромальних компонентах ендометрія (%)

Види	Експресія Ki-67 антигена (в %)	
	Епітелій залоз	Цитогенна строма
Контрольна група (n-30) - відносна норма ендометрія	2,0±0,3 (3+)	0,5±0,1 (3+)
Проста неатипова гіперплазія ендометрія (n-48)	3,0±0,7 (3+)	0,4±0,5 (3+)
Проста атипова гіперплазія ендометрія (n-4)	30,0±6,0 (3+)	20,0±4,5 (2+)
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (n-36)	8,0±0,9 (3+)	1,0±0,5 (1+)
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія (n-2)	45,0±3,5 (3+)	4,0±0,2 (2+)

В цитогенній стромі чутливість знижувалась на 75% і становила $6,0 \pm 0,5$ слабкої інтенсивності (1+) (рис. 3.21). Можливо, таке пригнічення вмісту рецепторів пов'язано не тільки із наростанням атипії епітелію, а й появою вогнищ метаплазії. Ядра клітин метаплазованого епітелію відрізнялись зниженим вмістом рецепторів статевих гормонів.

Експресія Ki-67 ядерного білка епітеліального компоненту залоз різко збільшувалась і становила $30,0 \pm 6,0$, становила високу інтенсивність сприйняття барвника (3+). В цитогенній стромі також зростав відсоток позитивних клітин до $20,0 \pm 4,5$ переважно із помірною інтенсивністю (2+) (табл. 3.22) (рис. 3.23 - 3.24).

ІГХ дослідження ендометрію пацієнток із комплексною гіперплазією без цитологічної атипії встановило, що в епітелії залоз експресія рецепторів естрогену становила $90,0 \pm 3,1$ високої інтенсивності сприйняття (3+), що майже відповідало показникам досліджень з ПЗГБА (див. рис. 3.25).

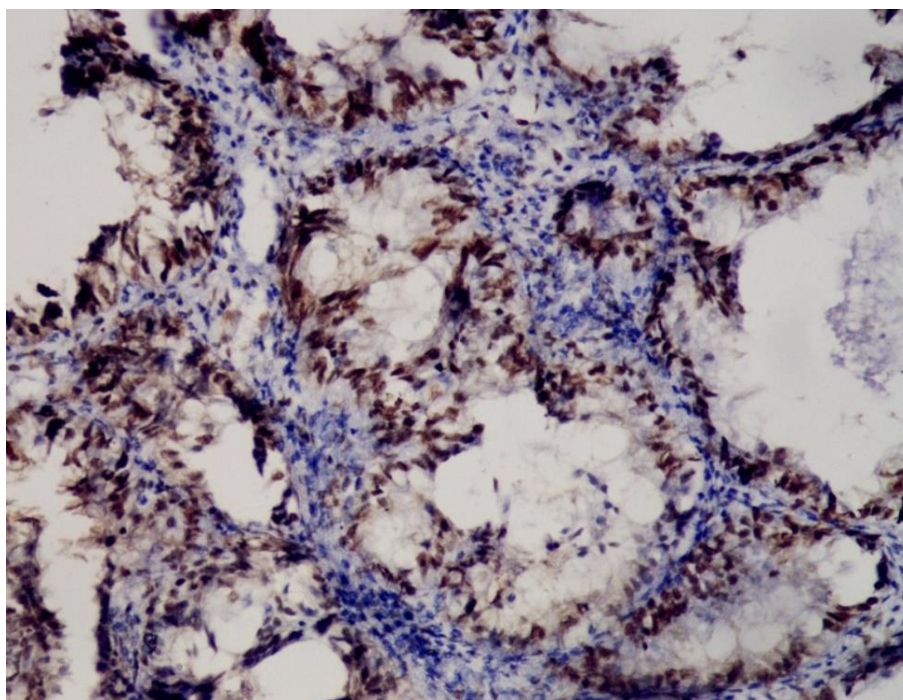


Рисунок 3.21 - Інтенсивна та помірна (3+)(2+) експресія естроген рецептора α (DAKO, clone ER1) в епітелії залоз та цитогенній стромі ендометрію жінок при простій гіперплазії із клітинною атипією. Зб. \times 200.

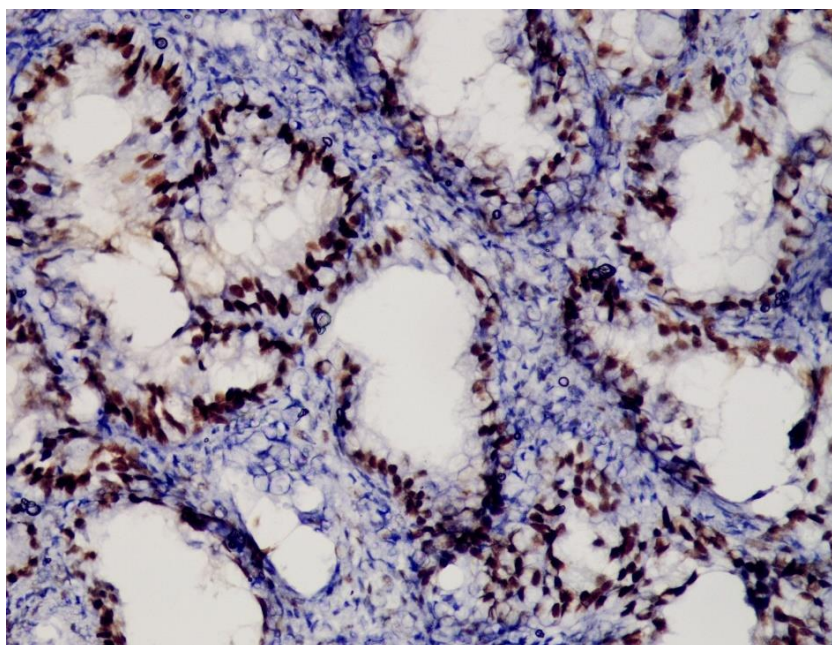


Рисунок 3.22 - Інтенсивна (3+) експресія прогестерон рецептора (DAKO, clone PgR 636) в епітелії залоз та слабка (1+) в цитогенній стромі ендометрію із простою гіперплазією з цитологічною атипією. Зб. \times 200.

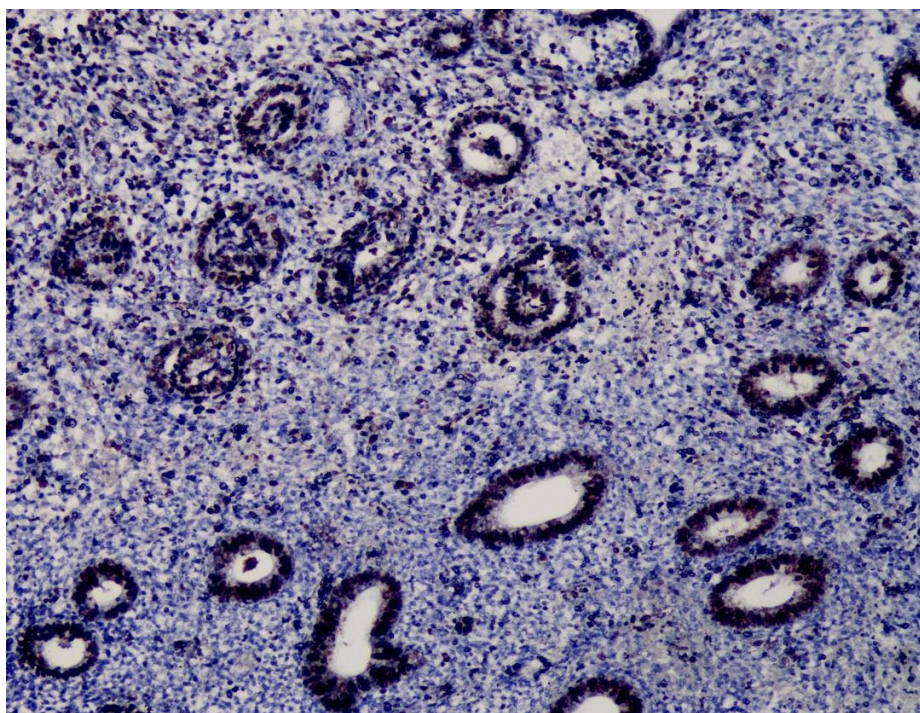


Рисунок 3.23 - Експресія Кі-67 антиген (ДАКО, clone MIB-1) в епітелії залоз та цитогенній стромі ендометрію при простій гіперплазії з цитологічною атипією. Зб. \times 200.

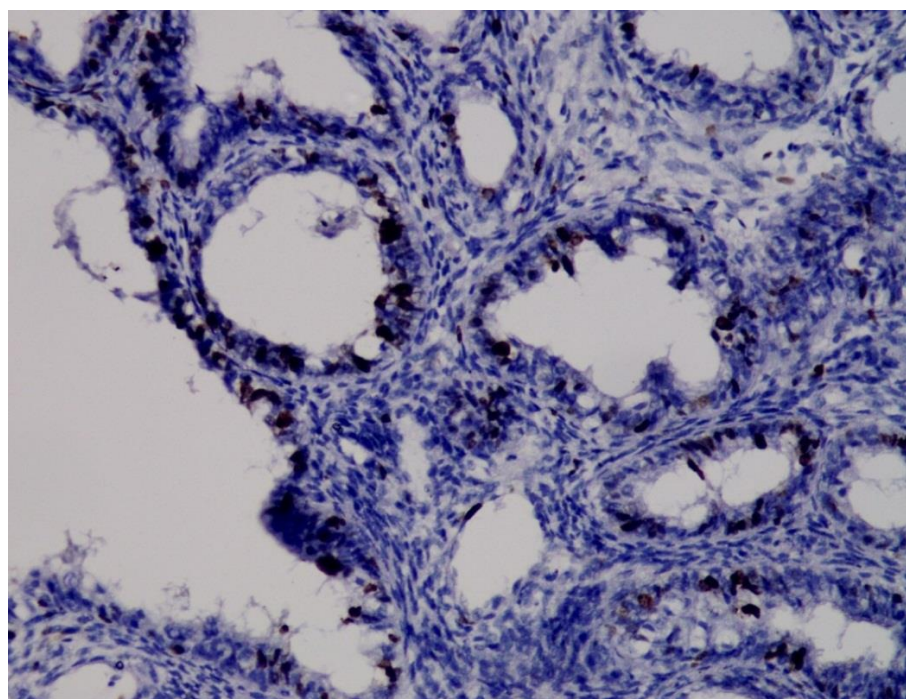


Рисунок 3.24 - Експресія Кі-67 антиген (ДАКО, clone MIB-1) в епітелії залоз ендометрію при простій гіперплазії з цитологічною атипією. Зб. \times 400.

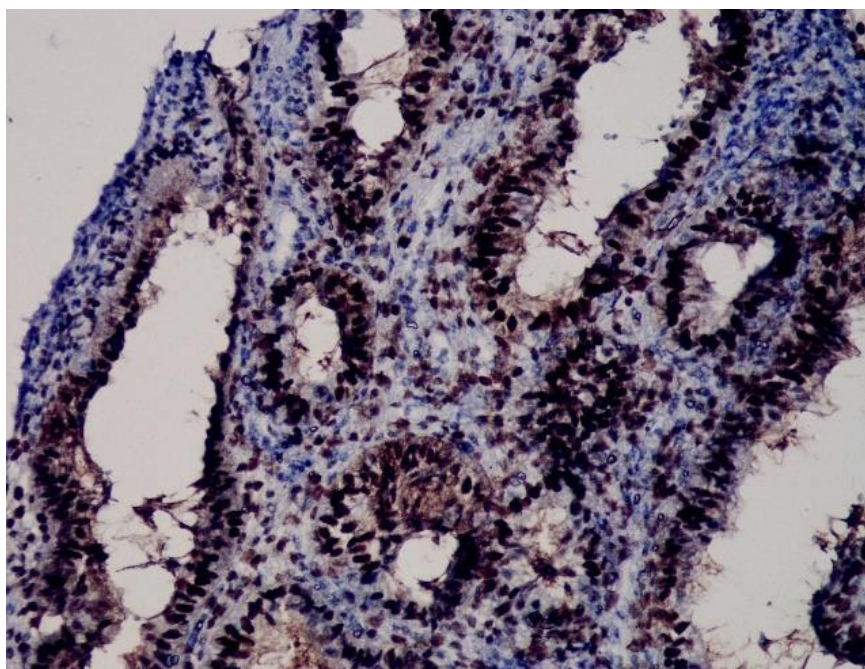


Рисунок 3.25 - Експресія естроген рецептора α (ДАКО, clone ER1) значної інтенсивності (3+) в епітелії залоз та помірної інтенсивності (2+) в цитогенній стромі в ендометрії при складній залозистій гіперплазії без цитологічної атипії. Зб. $\times 200$.

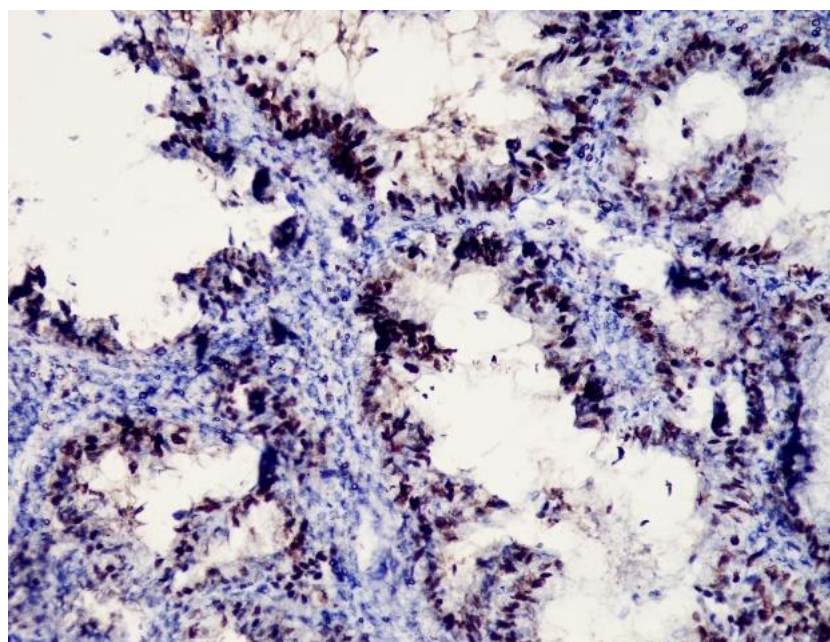


Рисунок 3.26 - Експресія прогестерон рецептора (ДАКО, clone PgR 636) значної інтенсивності (3+) в епітелії залоз та помірної інтенсивності (2+) в цитогенній стромі в ендометрії при складній залозистій гіперплазії без цитологічної атипії. Зб. $\times 200$.

В цитогенній стромі чутливість клітин була достатньо високою $28,0 \pm 1,9$, переважно помірної інтенсивності (2+), проте на 44% меншою ніж при простій залозистій гіперплазії без атипії (ПНБА) (див. табл. 3.20).

В епітелії залоз чутливість до прогестерону становила $70,0 \pm 4,5$ високої інтенсивності (3+), що на 12% менше ніж при ПНГЕ (табл. 3.21) (див. рис. 3.26). В цитогенній стромі чутливість становила $10,0 \pm 1,3$ помірної інтенсивності (2+), що на 58% нижче ніж при ПНГЕ.

Експресія Ki-67 ядерного білка епітеліального компоненту залоз була незначною, становила $8,0 \pm 0,9$, мала високу інтенсивність сприйняття барвника (3+) (табл. 3.22). В порівнянні із ПНГЕ цей показник зріс на 62%. В цитогенній стромі кількість прореагованих клітин зросла на 60% і становила $1,0 \pm 0,5$ із слабкою інтенсивністю (2+) (табл. 3.22) (рис. 3.27).

ІГХ дослідження ендометрію жінок із комплексною атиповою гіперплазією встановило, що в епітелії залоз експресія рецепторів естрогену становила $60,0 \pm 9,4$ переважно середньої та слабкої інтенсивності сприйняття (2+) (1+), що на 20% менше, ніж при дослідженні гіперплазії при ПНГЕ (рис. 3.28). В цитогенній стромі чутливість клітин була достатньо високою, становила $20,0 \pm 0,5$, переважно помірної інтенсивності (2+), проте на 60% вищою ніж при ПНГЕ (табл. 3.20)

В епітелії залоз чутливість до прогестерону становила $60,0 \pm 3,2$ високої інтенсивності (3+), що на 20% менше ніж при ПНГЕ (табл. 3.21) (рис. 3.29). В цитогенній стромі чутливість становила $2,0 \pm 0,1$ помірної інтенсивності (2+), що на 67% нижче ніж при ПНГЕ.

Експресія Ki-67 ядерного білка епітеліального компоненту залоз була високою, становила $45,0 \pm 3,5$, мала високу інтенсивність сприйняття барвника (3+) (табл. 3.22). В порівнянні із ПНГЕ цей показник зріс на 34%. В цитогенній стромі кількість прореагованих клітин зменшилась на 80% і становила $4,0 \pm 0,2$ із слабкою інтенсивністю (2+) (табл. 3.22) (див. рис. 3.30), очевидно через мізерну кількість стромального компонента.

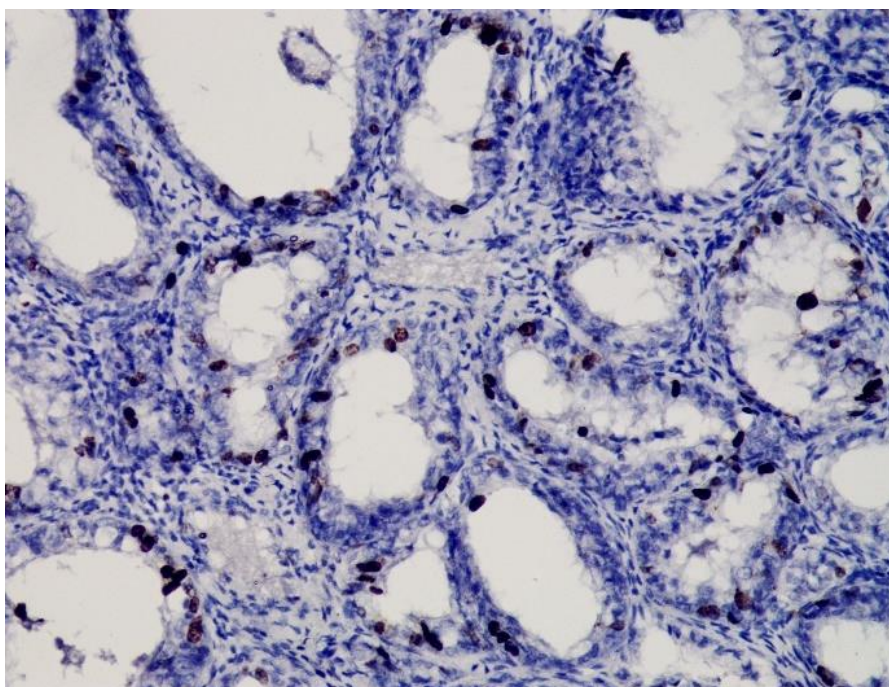


Рисунок 3.27. Експресія Ki-67 антиген (ДАКО, clone MIB-1) значної інтенсивності (3+) в епітелії залоз та слабкої інтенсивності (1+) в цитогенній стромі в ендометрії при складній залозистій гіперплазії без цитологічної атипії. Зб. \times 200.

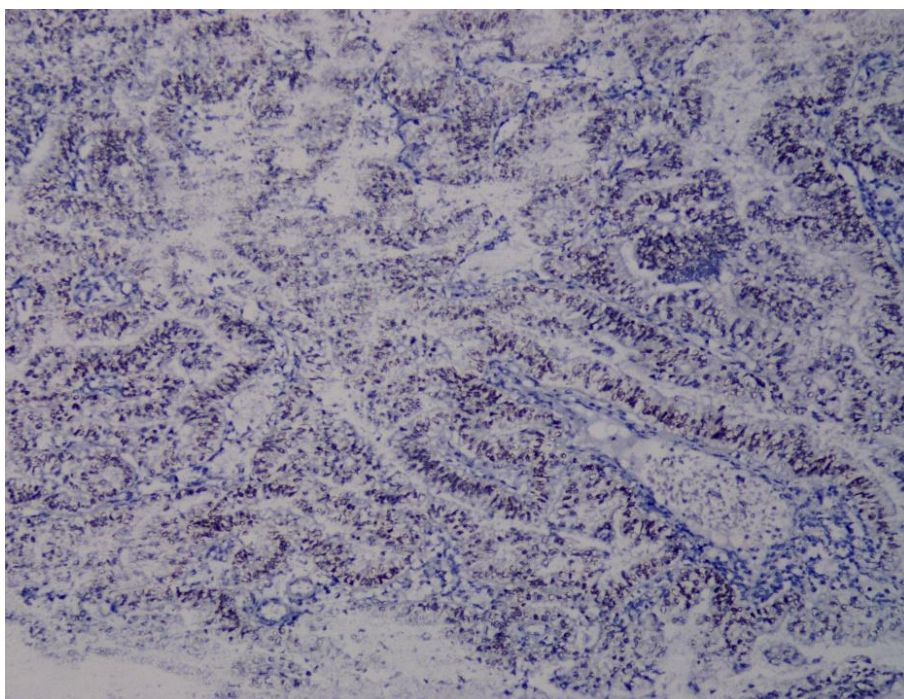


Рисунок 3.28 - Експресія естроген рецептора α (ДАКО, clone ER1) в епітелії залоз та цитогенній стромі ендометрію при складній гіперплазії з атипією. Зб. \times 100.

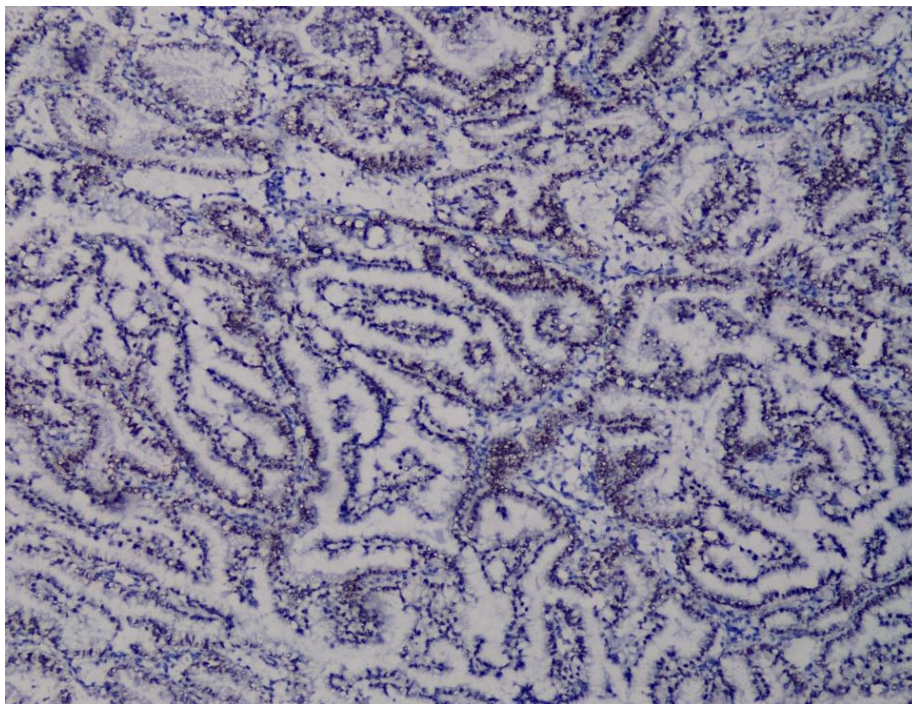


Рисунок 3.29 - Експресія прогестерон рецептора (ДАКО, clone PgR 636) в епітелії залоз та цитогенній стромі ендометрію при складній гіперплазії з атипією. Зб. $\times 100$.

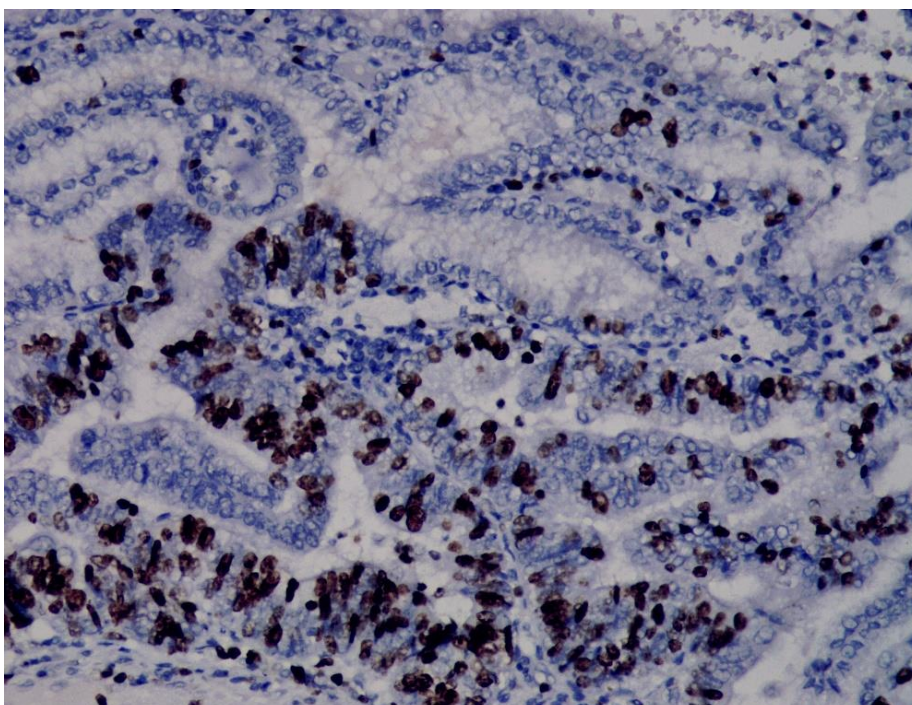


Рисунок 3.30 - Експресія Ki-67 антиген (ДАКО, clone MIB-1) в епітелії залоз та цитогенній стромі ендометрію при складній гіперплазії з атипією. Зб. $\times 200$.

У контрольній групі пацієнтів рівень експресії ендометрія відповідав фазі менструального циклу (I фазі). Результати дослідження показали, що експресії білка Ki-67 в залозах ендометрія була нижчою за будь-якого типу ГПЕ, порівняно зі зразками ендометрія жінок контрольної групи у стадії проліферації ($p < 0,05$). У фазі проліферації індекс проліферативної активності в епітелії ендометрія в середньому склав $73,5 \pm 11,8$, в стромі – $8,2 \pm 6,7\%$.

Міжгруповий аналіз експресії рецепторів стероїдних гормонів у досліджуваних групах показав, що приблизно у 80% клітин являється високий ступінь активності (інтенсивності забарвлення в ядрах) і була нижчою при всіх видах ГПЕ, ніж у незмінній слизовій оболонці матки контрольної групи.

Порівняльний аналіз стану рецепторів естрадіолу та прогестерону в досліджуваних групах показав, що експресія рецепторів у залозах та стромі слизової оболонки матки у досліджуваних знижується у міру прогресування гіперпластичного процесу від норми (епітелій залоз – $98,0 \pm 6,5$ (3+) та $85,0 \pm 4,2$ (3+)(2+), цитогенна строма – $65,0 \pm 4,0$ (3+) та $26,0 \pm 3,1$ (3+)) – до комплексної атипової гіперплазії ендометрія (епітелій залоз – $60,0 \pm 9,4$ (2+) (1+) та $60,0 \pm 3,2$ (3+), цитогенна строма – $20,0 \pm 0,5$ (2+) та $2,0 \pm 0,1$ (2+)).

Ki-67 є об'єктивним показником темпу росту епітеліальних клітин ендометрія, який можна використовувати як уточнюючу характеристику при визначенні інтенсивності проліферативних процесів у хворих на ГПЕ. Крім того, було відмічено, що зі збільшенням експресії маркера проліферації Ki-67 (епітелій залоз від $3,0 \pm 0,7$ (3+) до $45,0 \pm 3,5$ (3+) та цитогенна строма від $0,4 \pm 0,5$ (3+) до $4,0 \pm 0,2$ (2+)) – рівень експресії естрогену (епітелій залоз від $95,0 \pm 2,1$ (3+) до $60,0 \pm 9,4$ (2+)(1+) та цитогенна строма від $50,0 \pm 2,6$ (3+)(2+) до $20,0 \pm 0,5$ (2+)) та прогестерону (епітелій залоз від $80,0 \pm 6,1$ (3+)(2+) до $60,0 \pm 3,2$ (3+) та цитогенна строма від $24,0 \pm 1,2$ (3+)(2+) до $2,0 \pm 0,1$ (2+)) знижується, що означає більшу ймовірність переходу у злоякісну форму, а саме у рак ендометрія.

Таким чином, в міру зростання ступеню дисплазії епітелію залоз посилюється проліферативна активність клітин. Порухення співвідношення процесів проліферації при низькому рівні естрогену і прогестерону вказує на можливість переходу клітин атипового ендометрія до автономного росту, що характерно для пухлин. Отримані дані свідчать про необхідність визначення ступеню дисплазії і рівня рецепторної активності при ГПЕ для призначення адекватної патогенетично обгрунтованої терапії.

Можемо підсумувати, що результати дослідження щодо пошуку етіологічного фактора у розвитку ГПЕ у гормональному плані, і він полягає у вигляді збільшення рівня експресії Ki-67 із проліферацією ендометрія і недостатності естрогену та прогестерону, що призводить до прогресування процесу. Дані зміни, у сукупності із зміною чутливості ендометрія до дії гормональних стимулів, призводять до порушення гормонального гомеостазу. Показники експресії естрогену та прогестерону можуть бути використані в якості характеристик для оцінки шляхів регуляції проліферативного потенціалу при гіперпластичних процесах ендометрія.

3.6 Оцінка психосоматичного статусу у обстежуваних

Сучасність – це вік стресів та перевантажень, переважно психічних та емоційних, внаслідок чого очікується збільшення поширеності психоемоційних розладів та станів в популяції в усьому світі.

Взаємозв'язок захворювань психоемоційної та соматичної сфер особливо актуальний та в теперішній час все більше привертає увагу лікарів. До недавнього часу значення психологічного стану при соматичній патології недооцінювалося. Однак багаточисельні дослідження останніх років доводять, що суттєву частку в структурі захворюваності останніх років складають психосоматичні розлади.

Психосоматика – направлення в медицині, яке вивчає роль психологічних факторів в етіології та патогенезі функціональних і

органічних розладів організму людини. Предметом дослідження психосоматики є психосоматичні розлади, в відношення яких погляди різних дослідників також неоднозначні. Різні автори розглядають психосоматичні розлади в більш широкому, або навпаки, більш вузькому значення, тобто відносять до цієї групи або всі порушення в фізіологічних функціях організму, які виникають під впливом психічного стресу, або тільки ті, які супроводжуються органічними змінами.

Важливо пам'ятати про те, що об'єктом лікувальної діяльності в гінекології є статеві органи жінки, і цей зв'язок із процесом статевого життя ускладнює роботу гінеколога, переплітаючись із безліччю психологічних, соціальних та етичних проблем. Для більшості жінок матка – символ жіночності, сексуальної молодості і здоров'я [244].

Одним з найважливіших аспектів виникнення патологічних розладів репродуктивної системи жінки є стан центральної та вегетативної нервової системи, а також індивідуальні психологічні особливості. Поширеними в теперішній час є психопатологічні симптоми, які не досягають ступеню виразності, оцінюються як тимчасові та не лікуються, однак призводять до зниження індивідуальної психічної адаптації, що негативно впливає як на особисте та професійне життя, так і на становлення репродуктивної функції жінки. Тому саме, виявлення підпорогових психопатологічних симптомів у жінок, зв'язок між маніфестацією патологічного процесу та психологічним станом має надзвичайно велике значення не тільки для встановлення індивідуально-типологічних особливостей пацієнтки, але і для оцінки ступеню її адаптованості, вираженості емоційних розладів.

Жінки звертаються до лікаря з соматичними скаргами, але крім цього гінекологу доводиться стикатися з безліччю психологічних проблем: проблемами жіночої особистості в цілому, почуттями хворих, їх бажаннями і страхами (в даному випадку -можливість переродження в злоякісний процес). Щоб задовольнити всі ці вимоги, були сформульовані правила ведення гінекологічних хворих («гінагогія»). Шетцінг розуміє під цим

психотерапевтичний підхід до практичних проблем, до проблем неврозу, одним словом: психологічний підхід у застосуванні до гінекології [196, 214].

У дослідженнях у жінок, які звернулись по допомогу, важливо контролювати консультаційну поведінку, що сама по собі пов'язана із психологічним стресом. Виникає необхідність в обґрунтованому диференційованому підході до лікування хворих з цією патологією й у можливості оцінювання ефективності призначеної терапії.

3.6.1 Індивідуальна характеристика жінок за допомогою опитувальника Клонінджера

Для розвитку психосоматовегетативних порушень необхідні певні конституційні відповідні психологічні особливості характеру та типи особистості жінок, які забезпечують їх реакцію на патологічний стан, тому в процесі комплексного обстеження ми вивчали структурну психологічну характеристику пацієнток за допомогою опитувальника Клонінджера «Структура темпераменту і характеру», котрий допомагає провести поглиблений аналіз скарг жінок до, а також після лікування. Даний опитувальник допоміг у виявленні змін дезадаптивних якостей особистості жінок з ГПЕ (I, II та III група) та контрольній групі пацієнток.

Результати в жінок, які пройшли обстеження на при первинному огляді, представлені на рисунку 3.31. Підраховуючи отриманні результати за допомогою опитувальника Клонінджера маємо, що групи пацієнток з ГПЕ (I-III) характеризуються як завбачливі, тривожно-турботливі, невпевнені у собі, боязкі. Інтерпретація даних жінок із ГПЕ асоціюється з низьким рівнем тривожності, безтурботністю, сміливістю і впевненістю в собі. Жінок об'єднує інтернальний локус контролю, особистісна зрілість – вони вважають себе відповідальними за свої установки і поведінку, здатні довіряти іншим людям (83%) ($p < 0,05$).

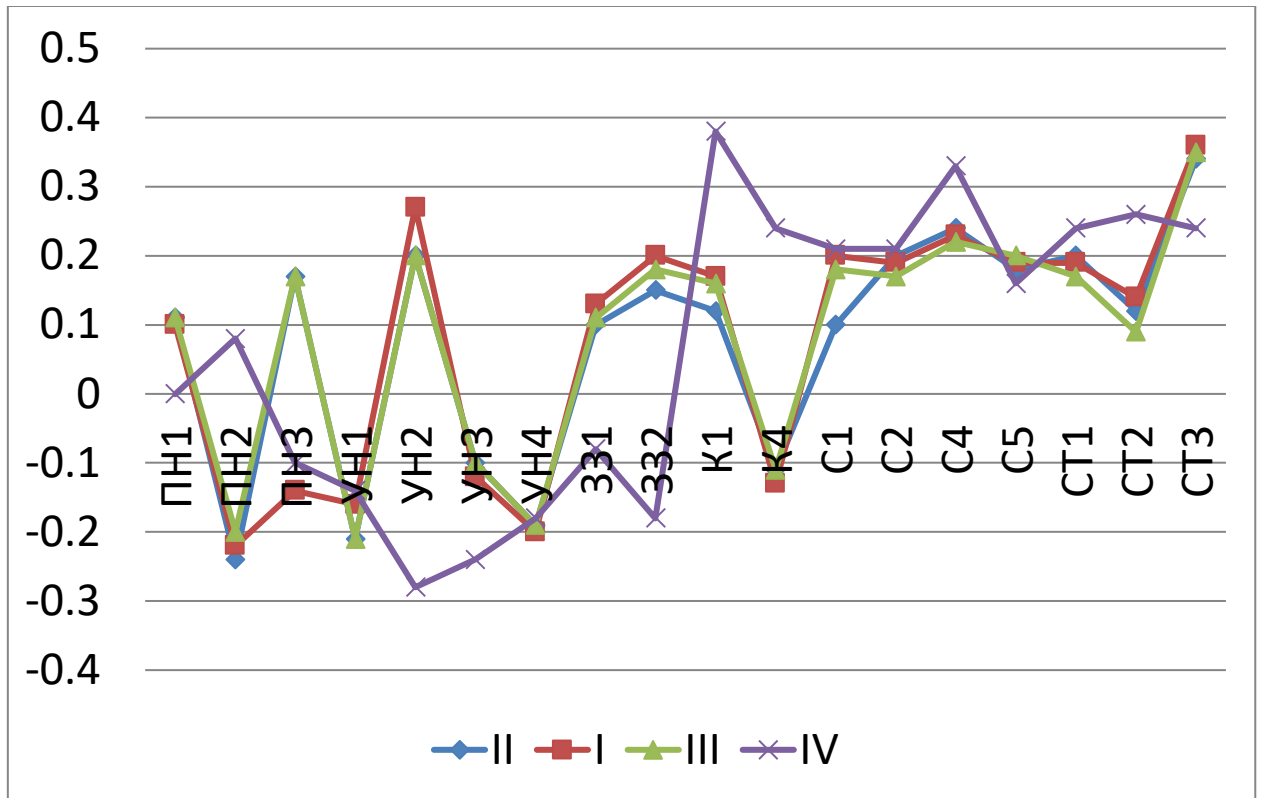


Рисунок 3.31 – Особливості особистості та характеру при первинному зверненні у досліджуваних групах.

3.6.2 Оцінка депресивних станів та станів близьких до депресії за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т.І. Балашової»

Одним з наступних етапів дослідження психологічного статусу пацієнток виділених груп стало орієнтовна оцінка депресивних станів та станів, що близькі до депресії у жінок досліджуваних груп за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т. І. Балашової».

Нами не було виявлено будь-яких статистично значимих відмінностей в диференційній оцінці депресивних станів та станів, що близькі до депресії у пацієнток I, II та III груп ($p > 0,05$), тому ми вирішили провести порівняльний аналіз рівня депресії у жінок з ГПЕ (I -III групи) – та контрольною групою жінок (IV група). По отриманих даних у 37 (41,11%) пацієнток з ГПЕ мала місце легка депресія ситуативного або невротичного генезу ($p = 0,010$), у 13 (14,44%) – субдепресивний стан або маскована депресія ($p = 0,048$). У той

час, слід зазначити, що у пацієток контрольної групи 90% пацієток не мали ознак депресивного стану ($p=0,005$) (табл. 3.23).

Таблиця 3.23 – Особливості особистості та характеру перед хірургічним лікуванням у досліджуваних групах.

Рівень депресії	I -III група (n=90)	IV контрольна група (n=30)	χ^2	<i>P</i>
Стан без депресії (<50 балів)	40 (44,44)	27 (90,00)	7,88	0,005
Легка депресія ситуативного або невротичного генезу (50-59 балів)	37 (41,11)	3 (10,00)	6,53	0,010
Субдепресивний стан або маскована депресія (60-69 балів)	13 (14,44)	-	3,90	0,048
Справжній депресивний стан (>70 балів)	-	-	-	-
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.				

Отже, психоемоційний стан жінок, яким проводилося обстеження, відрізняється різноманітністю залежно групового розмежування. Особливості особистості та характеру хворих із гіперпластичними процесами ендометрія за опитувальником Клонінджера, при первинному зверненні, характеризують жінок контрольної групи (IV група) більшою стійкістю порівняно з жінками, з гіперпластичними процесами ендометрія (I, II та III група) [29].

Крім того, діагностика психо-емоційних станів і властивостей особистості за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т.І.Балашової» показав, що психологічний стан жінок контрольної групи був задовільний, виникнення помітних психо-депресивних розладів не виявлено в порівнянні

суттєвими розладами психічного стану обстежених хворих до лікування у пацієнок з ГПЕ (I -III група).

Отримані дані обстеження показують, що до комплексної терапії потрібно додати лікування спрямоване на покращення психологічного профілю пацієнок з гіперплазією ендометрія з корекцією психо-емоційного стану, що було враховано у подальшому нашому дослідженні.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ СПЕЦІАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ ТРАДИЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ТА УДОСКОНАЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ

Гіперпластичні процеси ендометрія являють собою серйозну медико-соціальну проблему, головними характеристиками якої є прояви болю та обильні кровотечі, котрі виснажують фізичну і емоційну складову здоров'я жінки, знижують працездатність, а також зумовлюють значні витрати охорони здоров'я на діагностику та лікування цього контингенту хворих. Частота ГПЕ у жінок дітородного віку, як показують різні міжнародні дослідження, становить від 14 – 24 % [12, 30, 101]. Певні складнощі в діагностиці та лікуванні ГПЕ дітородного віку зумовлені патофізіологічною та морфологічною структурою ГПЕ, який включає поєднання вірусного та гормонального чинників, що відображують порушення функціонування різних систем жіночого організму, які можуть бути етіологічними факторами розвитку ГПЕ.

Отже, для успішного лікування ГПЕ у жінок дітородного віку необхідно давати оцінку можливого внеску кожного з цих компонентів в його формуванні [139, 146]. Попри значну кількість досліджень присвячених різним аспектам проблеми ГПЕ дітородного віку, проте терапія даного захворювання продовжує представляти помітні труднощі особливо у зв'язку з виникненням рецидивів [70, 134].

Ретельне вивчення анамнезу, результатів обстеження хворих з ГПЕ показало, що комплексне обстеження відповідно до алгоритмів надання гінекологічної допомоги дозволяє попередньо верифікувати можливі чинники виникнення ГПЕ, підготувати пацієток до проведення інвазивних методів обстеження та звести до мінімуму можливі інфекційні ускладнення

внутрішньоматкових втручань, а також провести профілактику рецидивування ГПЕ.

Так, в нашій роботі був проведений аналіз та були узагальнені дані морфологічних і імуногістохімічних досліджень, а також психоемоційного статусу, як складових компонентів у формуванні ГПЕ.

Труднощі лікування пацієток з ГПЕ полягають саме у відсутності терапії, яка б ефективно і довготривало впливала на всі патогенетичні ланки при формуванні даної гінекологічної патології. Саме тому, є виправданою необхідність пошуку патогенетичної діагностично-лікувальної тактики з урахуванням патофізіологічних механізмів виникнення у пацієток з ГПЕ.

Крім того, метою нашого дослідження було створення патогенетично зумовленого системного підходу для поліпшення психоемоційного стану жінки при ГПЕ, шляхом удосконалення лікувально-реабілітаційної тактики на підставі вивчення психо-особистісних характеристик хворих з даною гінекологічною патологією.

Для вирішення поставленої мети були вивчені особливості клініко-анамнестичних характеристик пацієток з ГПЕ; виявлено чинники ризику розвитку ГПЕ, визначено гормональний профіль ендометрія; вивчена морфологія гіперплазованого ендометрія з наявністю у ній вірусного компонента; виявлено характерні імуногістохімічні маркери, що впливають на формування ГПЕ.

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз комплексного обстеження та лікування 210 жінок у репродуктивному віці, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку з ГПЕ.

Проведено підрахунок відношення шансів (ВШ) – OR – виникнення скарг при зверненні у стаціонар у пацієток I, II та III груп з ГПЕ у порівнянні з контрольною IV-ю групою. Отримані дані показують, що найчастішими скаргами у пацієток з ГПЕ при зверненні у стаціонар – скарги на порушення менструального циклу, що являється достовірно частіше, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$), також достовірність висока при порівнянні цих груп

жінок у наявності скарг на біль ($p=0,009$), часті та рясні менструації ($p=0,007$), загальну слабкість ($p=0,032$), а також поєднання скарг зустрічалося зі значною достовірністю ($p<0,05$) [32].

При оцінці відносних шансів (ВШ) виникнення аналіз релътатів суб'єктивного обстеження хворих на ГПЕ (I, II та III групи) був виявлений частий больовий синдром, що в порівнянні з контрольною групою у 16,8 (OR-16,789; 95 % CI: (2,001 – 140,898), $p=0,009$) разів частіше. Також пацієнтки з ГПЕ частіше скаржаться на порушення менструального циклу ($p<0,05$), що проявляється частими та рясними менструаціями (OR-9,333; 95 % CI: (1,866 – 46,684), $p=0,007$) та загальну слабкість у 6 (OR-6,000; 95 % CI: (1,172 – 30,725) $p=0,032$) разів більше. Тоді як, скарги на непліддя при оцінці відносних шансів (ВШ) не мають істотної цінності відносного ризику ($p=0,076$).

Беручи до уваги дані скарг звертає на себе увагу те, що у жінок з ГПЕ відмічається збільшення різноманітних скарг у 2,39 (OR=2,71, ДІ-0,88:8,33) рази вища у порівнянні зі здоровими пацієнтами.

Порушення оваріально-менструального циклу у жінок із ГПЕ представлені метрорагією – у 53,33% пацієток ($p<0,05$). Дисменорею та альгодисменорею спостерігали у 60,00% та 40,00% жінок із даною патологією ($p<0,05$).

Таким чином, аналіз клінічної характеристики пацієток з ГПЕ дозволив дійти висновку, що найчастіше серед симптомів зустрічаються порушення менструальної функції, які частіше виникають на тлі порушеного, а ніж за регулярного менструального циклу у порівнянні зі здоровими жінками.

Оцінка відносного ризику виникнення (відношення шансів) ГПЕ враховуючи особливості гінекологічного анамнезу (з супутньою гінекологічною патологією) у порівнянні зі групою контролю показала, що значущу ($p<0,05$) перевагу мали: ерозія шийки матки (OR-3,946; 95 % CI: (1,268 – 12,286), $p=0,018$), хронічні запальні захворювання додатків матки

(OR-5,595; 95 % CI: (1,523 – 20,557), $p=0,010$), міома матки (OR-7,875; 95 % CI: (1,958 – 31,675), $p=0,004$), крім того мали місце періодичні герпетичні висипання на слизових оболонках – (OR – 9,110; 95 % CI: (2,821 – 29,353), $p=0,000$) $p=0,000$). Поєднана патологія відмічалася (OR-2,857; 95 % CI: (1,019 – 8,014), $p=0,046$) [35].

Отже, жінки з хронічними запальними захворюваннями додатків матки у анамнезі, ерозією шийки матки та міомою матки мають ризики виникнення ГПЕ відповідно у 5,6 рази, 3,95 рази та 3,5 рази вищі ніж у контрольній групі.

Цікавим виявився факт зростання ймовірності виникнення ГПЕ у жінок з перенесеними герпетичними висипаннями на слизових оболонках у 9,1 рази при порівнянні зі здоровими жінками IV групи. Отримані дані співпадають із думкою багатьох авторів, що саме за рахунок тривалої дії біологічних (а саме вірусних) факторів запалення – може служити підґрунтям для надмірного росту ендометріальної тканини з подальшим розвитком ГПЕ. Результати проведених досліджень доводять тригерну роль наявності вірусного компоненту у ендометрія, а також дозволяють розширити уявлення про етіологію та патогенез ГПЕ.

При аналізі частоти хронічних запальних захворювань органів малого тазу, нами було встановлено, що у анамнезі частота виявлення була достовірно вище в групах I, II та III ($p=0,010$), що є сповна логічним і зайвий раз вказує на латентний перебіг даного патологічного процесу, не зважаючи на проведені раніше методи лікування і реабілітації.

В анамнезі у обстежених жінок також спостерігалися різні екстрагенітальні захворювання у хронічній формі. У більшості випадків відзначалися поєднання двох і більше (у I – III групах) перенесених хронічних соматичних захворювань (OR-2,800; 95 % CI: (0,602 – 13,034), $p=0,189$), що провівши оцінку ризиків виникнення у порівнянні зі здоровими жінками (IV групи) не показав достовірних результатів ($p=0,189$).

Аналіз анамнестичних даних і клінічної картини ГПЕ виявив ряд загальних особливостей характерних для всіх груп пацієток з ГПЕ. Отже,

анамнестичні дані про ерозію шийки матки, міому матки, хронічні запальні захворювання органів малого тазу та епізоди герпетичних висипань на слизових оболонках можна розцінюватися як специфічні і використовувати для формування груп ризику. Це підтверджується результатами відношення шансів (ВШ) – OR – виникнення, згідно з яким оцінюється статистична значимість відношення шансів виходячи із 95% довірчого інтервалу (ДІ) ($p < 0,05$).

З огляду на складність діагностики, лікування ГПЕ і високий ризик рецидиву, додатково (на другому етапі) було проаналізовано клініко-анамнестичні дані, психоемоційний стан, отриманне лікування до стаціонару та результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження в обстежуваних групах.

Результати проведеного клінічного проспективного дослідження жінок основних груп із ГПЕ було розподілено згідно заздалегідь спланованого групового поділу (методом випадкової вибірки) та порівняння із контрольною групою жінок.

Основну групу (I) склали 30 жінок з ГПЕ розробленою удосконаленою терапією, II групу (групу порівняння №1) – 30 пацієток з ГПЕ, з загальноприйнятою проти рецидивною терапією, а до III групи (порівняльна №2) увійшли 30 жінок із ГПЕ котрі відмовилися від лікування, спрямованого на профілактику рецидивів захворювання. Контрольну групу пацієток склали 30 здорових жінок – добровольців. Направлений розподіл жінок у групи порівняння з ГПЕ показав відсутність статистично значущих розбіжностей за обстежуваними критеріями ($p > 0,05$). Визначено наявність статистично значущих розбіжностей між I, II, III групами з IV контрольною групою пацієток за багатьма характеристиками ($p < 0,05$).

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік обстежених жінок склав $34,53 \pm 0,58$ (6,34) ($M \pm m$ (SD)) років. В цілому групи не відрізнялися ($p = 0,6439$) за віком.

Аналіз соціально-демографічних характеристик обстежених хворих жінок у досліджуваних групах показав, що за місцем мешкання та сімейним

станом групи жінок також були однорідними ($p>0,05$). Крім того, було визначено, що за професійною діяльністю половина всіх жінок були службовками, біля третини – не працювали, решту обстежених жінок були робітницями. Тобто за даною характеристикою обстежувані групи були однорідними ($p>0,05$).

Проведеними антропометричними дослідженнями визначено, що статистично значущої різниці між групами за масою тіла, зростом та ІМТ не відмічалось ($p>0,05$).

Пацієнтки обстежених груп статистично значимо не розрізнялися по особливостях анамнезу життя, такими як ускладнений алергологічний анамнез, частота гемотрасфузій, обтяжена спадковість ($p>0,05$). Проте, у I, II та III групах пацієнток з гіперплазією ендометрія у порівнянні з контрольною IV групою пацієнток частота гормональної терапія у минулому була вища, проте без статистично значущої різниці ($p=0,120$).

Аналіз паритету у досліджуваних жінок показав, що менархе переважно встановилося у віці 13 – 14 років – у $76,6 \pm 2,4\%$ осіб, достовірної різниці між групами виявлено не було ($p>0,05$).

Аналіз характеристики менструальної функції у обстежених жінок було відмічено, що у пацієнток з ГПЕ (I – III групи) менструальні дні були більш хворобливі з рясними виділеннями у порівнянні з здоровими жінками контрольної групи жінок ($p<0,05$). При вивченні тривалості менструального циклу було відмічено, що більше 35 днів достовірно частіше зустрічалася в групах пацієнток (I, II та III) з ГПЕ ($p<0,05$).

При оцінці тривалості менструації у пацієнток I – III груп – більше половина пацієнток мали тривалість менструації більше 7 днів (53,3 – 56,6%) без статистично значимих відмінностей між даними групами ($p>0,05$). Тоді як, у жінок IV групи у 93,33% тривала від 3 до 7 днів, що виявляє статистично значущі відмінності при порівнянні з пацієнтками із ГПЕ (I-III групи) ($p<0,05$).

Попереднє лікування з приводу ГПЕ отримували 33 пацієнтки I – III груп: фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання (ФЛДВ) в анамнезі

вказували близько 50% з цих пацієток ($p > 0,05$). У контрольній групі жінок даних за попереднє лікування стосовно ГПЕ виявлено не було. Вищевказані дані ілюструють, що гіперпластичні процеси ендометрія частіше виникають на тлі хронічного запального процесу, що чітко вказує на одну із провідних етіологічних функцій при виникненні даної патології.

Детальне дослідження репродуктивної функції показало, що у пацієток з ГПЕ кількість вагітностей та пологів у анамнезі було менше, у порівнянні зі здоровими пацієтками, проте статистичної різниці між групами не було ($p > 0,05$). В анамнезі жінок з ГПЕ зареєстровано більше штучних абортів – у 6 (20%), 7 (20,00%), та 7 (20,00%) ($p > 0,05$) – у пацієток I, II та III груп відповідно, тоді як у групі здорових пацієток даний показник виявлений у 2 (6,67%) осіб ($p = 0,721$).

Аналіз особливостей репродуктивної функції дозволив встановити, що хірургічні втручання (діагностичні вишкрібання порожнини матки, артифіціальні аборти) сприяли виникненню у пацієток порушень репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя) і створювали передумови до патології ендометрія і міометрія, що узгоджується з даними багатьох дослідників [45].

Серед етіологічних причин ГПЕ в I, II і III групах слід виділити урогенітальні інфекції при порівняльному аналізі зі здоровими пацієтками. Частота виявлення урогенітальної інфекції була, в цілому, низькою 7,5% і статистично не розрізнялася між досліджуваними групами ($p > 0,05$), зокрема: хламідіоз ($p = 0,841$), уреоплазмоз ($p = 1,000$), мікоплазмоз та токсоплазмоз ($p = 1,000$).

Частота носійства вірусу Папіломи людини 16/18 тип складала 3,33 – 6,67 % у всіх обстежених груп ($p > 0,05$). Носійство цитомегаловірусної інфекції у пацієток обстежених груп виявлялося з частотою від 10 до 13,33 % ($p > 0,05$). Розподіл пацієток обстежених груп по частоті носійства вірусів простого герпесу (ВПГ) I -II типу був виражений: виявлена значно більша частота носійства ВПГ I тип ($p < 0,05$) та II тип ($p > 0,05$) у пацієток з

ГПЕ (I – III група), у порівнянні з контрольною групою – здоровими пацієнтами (рисунок 4.1).

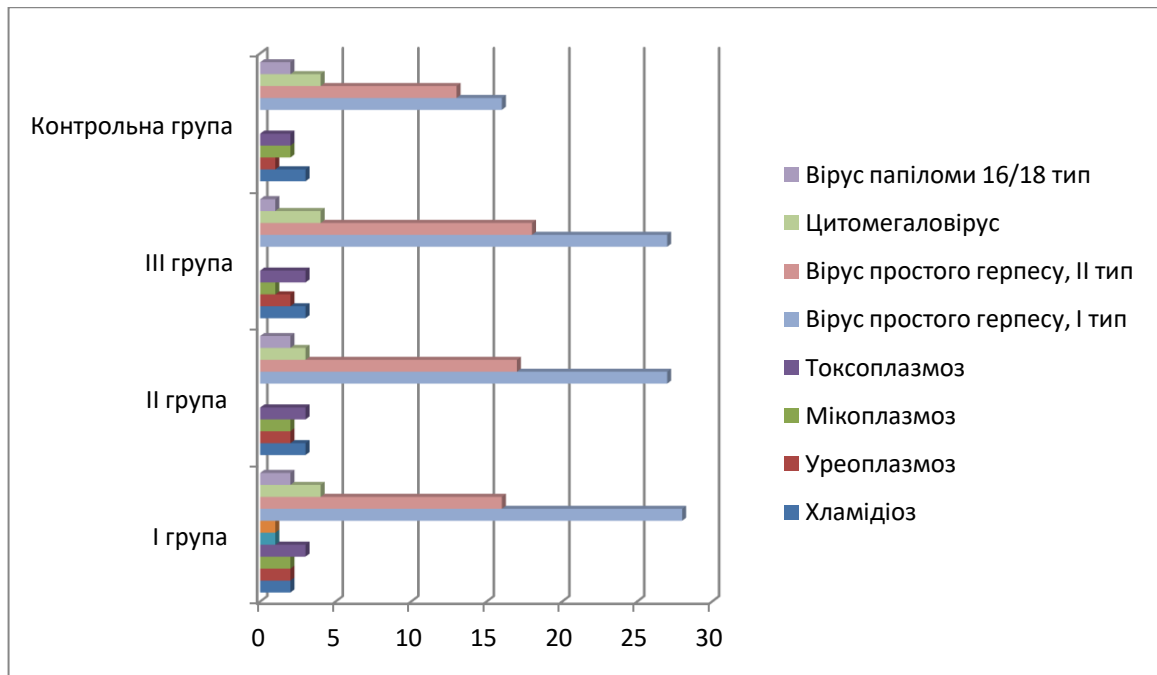


Рисунок 4.1 - Структура сексуально-трансмисивних інфекцій обстежених жінок.

Було встановлено, що частота виявлення ВПГ I типу була достовірно вище в жінок з ГПЕ (I, II та III група), що очевидно не являється випадковістю, саме тому в порушенні репаративних властивостей ендометрія з розвитком його гіперплазії не можна виключати роль персистенції мікробного агента (див. рис. 4.1).

Отримані нами результати, також збігаються з рядом літературних даних, що гострі та хронічні вірусно-бактеріальні та урогенітальні захворювання несприятливо впливають на інші органи і системи жіночого організму [37, 74, 97]. Внаслідок недостатньої або неадекватної імунної та запальної відповіді із тривалою дією інфекційного агента – виникає рецидив ГПЕ, що збігається з даними інших дослідників [74, 115].

Отже, результати оцінки преморбідних станів у хворих на ГПЕ вимагають проведення своєчасних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо виникнення даної патології.

При оцінці психологічних особливостей характеру із врахуванням типу особистості жінок, за допомогою опитувальника Клонінджера «Структура темпераменту і характеру» показало їхню реакцію на патологічний стан, який допоміг у виявленні змін дезадаптивних якостей особистості при первинному огляді. Підраховуючи отриманні результати отримали, що I, II та III група пацієнок (жінки з ГПЕ) у 83% характеризуються як більш тривожно-турботливі та невпевнені у собі, тоді як жінки контрольної IV групи асоціюється з низьким рівнем тривожності, безтурботністю, сміливістю і впевненістю в собі.

Аналіз і психоемоційного статусу за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т. І.Балашової» у пацієнок з ГПЕ у порівнянні зі здоровими жінками виявив – підвищені рівні особистісної тривожності та депресивних розладів, що можливо було пов'язано з тривалістю та рецидивами захворювання ($p < 0,05$). Висока ступінь особистісної тривожності, теж корелює з рівнем депресивних порушень чи станів близьких до депресії, найвищі коефіцієнти кореляції спостерігалися у зазначених показників. По отриманих даних у 37 (41,11%) пацієнок з ГПЕ мала місце легка депресія ситуативного або невротичного генезу ($p = 0,010$), у 13 (14,44%) – субдепресивний стан або маскована депресія ($p = 0,048$). У той час, слід зазначити, що у пацієнок контрольної групи 90% пацієнок не мали ознак депресивного стану ($p = 0,005$).

При даних психо-соматичних проблемах у пацієнок ГПЕ ускладнюється діагностика та ефективність від подальшого лікування. Отже, на основі отриманих даних ми побачили, що у пацієнок з ГПЕ психосоматичні розлади зустрічаються у більше ніж 2 рази частіше, ніж у здорових жінок, що проявляється статистичною різницею між групами

($p < 0,05$), саме це обґрунтовувало розробку та провення удосконаленого комплексного лікування.

УЗД органів малого тазу вказувала на наявність ГПЕ у 73 (81,11%) пацієток досліджуваних груп. У інших 17 пацієток (18,9%) ендометрій відповідав фазі менструального циклу. Однак треба пам'ятати, що ГПЕ у 12-25% може бути УЗД-негативним [16, 30]. Середня товщина ендометрія в I групі склала $10,3 \pm 0,6$ мм, у II – $10,9 \pm 0,3$ мм, III – $10,7 \pm 0,4$ мм, тоді як у контрольній IV групі – $6,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Вищенаведені дані, щодо поєднання патологічних процесів ендометрія та міометрія, відзначаються у даних різних авторів.

Найбільш значущими ехографічними ознаками гіперпластичних процесів ендометрія в репродуктивному віці пацієток I – III груп у порівнянні зі здоровими пацієтками IV групи були такі: збільшення довжини ($p = 0,001$), ширини ($p < 0,05$) та передньо-заднього розміру ($p < 0,05$), неоднорідність внутрішньої структури – асиметрія товщини ($p = 0,086$), нечіткість і нерівність зовнішнього контуру М-ехо (візуалізація) ($p < 0,05$), наявність однорідних і неоднорідних ділянок підвищеної ехогенності (діаметром 1,5 – 3,5 мм) ($p < 0,05$).

Доплерографічні показники відповідали морфологічним змінам ендометрія, спостерігалася посилена васкуляризація, зростання швидкості кровотоку до $13,2 \pm 1,3$ см/с і зниження індексу резистентності до $0,61 \pm 0,1$.

Мікробіологічні дослідження мікрофлори піхвового вмісту показали, що близько 63,33% обстежених пацієток з ГПЕ у порівнянні із контрольною групою – 9 (30%) мали місце дисбіотичні порушення мікробіоценозу ($p = 0,250$) разом із підвищенням рН вагінального вмісту до 5,7-5,9 ($p > 0,05$).

Гістероскопічна картина гіперплазії ендометрія характеризувалася нерівністю поверхні ендометрія: нерівномірною товщиною, різко вираженою складчастістю, складки з широкою основою та тонкою вершиною. При зміні тиску проточної рідини визначався позитивний симптом «підводних рослин» – хвилеподібне коливання слизової оболонки при зміні інтенсивності руху

проточної рідини. Дана ознака визначалася майже стовідсотково, що надає підставу вважати її патогномонічною для гіперплазії ендометрія.

У поєднанні з гіперплазією ендометрія у I, II та III групах спостерігалися (визначалися): у 11 (12,22%) поліпи, 8 (8,88%) лейоміома матки та синехії порожнини матки у 3 (3,33%) пацієнток, що і визначало діагностичні труднощі. Крім того, у 7 (7,78%) пацієнток I та II груп спостерігався вогнищевий аденоміоз.

Критерієм здорового стану порожнини матки в середині секреторної фази вважали правильну форму порожнини матки і нормальний стан ендометрія і повну відсутність будь-яких анатомічних патологічних включень.

Іншим методом взяття матеріалу для морфологічного дослідження є вакуум-аспірація вмісту матки – «Пайпель» (Pipelle de Cornier) біопсія ендометрія, яку ми застосовували при обстеженні контрольної групи жінок.

Таким чином, застосування комплексного підходу в діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія з залученням ультразвукових методик та ендоскопічних методів дослідження (гістероскопія) дозволяє провести ретельну оцінку та діагностику патології матки, підвищити точність передопераційної диференціальної діагностики патології ендометрія, визначити тактику ведення і характер оперативного лікування відповідної категорії жінок, і є, на сьогоднішній день, методом вибору в діагностиці патології ендометрія.

У всіх досліджуваних випадках діагноз був верифікований морфологічно, для чого у 90 пацієнток (пацієнтки I – III груп) застосовувалася гістероскопія і у 30 обстежуваних контрольної групи (IV група) – ПАП-біопсія стінок порожнини матки.

За допомогою морфологічного дослідження ендометрія були виявлені особливості різних типів ГПЕ. Пацієнтки обстежених I, II та III груп статистично значимо не розрізнялися за кількістю пацієнток стосовно певного виду гіперпластичних процесів ендометрію – тобто вони були однорідними ($p > 0,05$). Тоді як у пацієнток IV групи був структура

ендометрію відповідала відносній нормі, змін притаманних гіперпроліферативним процесам ендометрія виявлено не було.

При гістологічному дослідженні різних видів гіперплазій ендометрію у 81% проведених гістоморфологічних досліджень був виявлений плоскоклітинний компонент (ознаки метаплазії) та цитоплазматична вакуолізація епітелію часто характерна для койлоцитів, які формуються при впливі вірусів в ектоцервікальному епітелії. Зважаючи на це, ми досліджували різні прояви гіперплазії ендометрію і намагалися встановити наявність вірусних клітин у хворих на різні види гіперплазії. Ультраструктурне дослідження епітеліальних койлоцитоподібних клітин залоз ендометрію показало ознаки, які свідчать про вірусну інфекцію.

Джерело плоскоклітинного епітелію при гіперплазіях ендометрію незрозуміле, ураження епітеліоцитів вірусними клітинами при гіперплазії ендометрія можливо двома шляхами – пряме поширення з шийки матки, або інфікування через кров, проте обидва шляхи пов'язані ядерним ушкодженням.

Цілком ймовірно, що вірус бере участь у патогенезі гіперплазій ендометрію, можливо він існує в епітеліоцитах не як «пасажир», а не етіологічна причина. Проте у наших дослідженнях ми спостерігали переважання плоскоклітинної метаплазії залозистого епітелію у 81% досліджуваних випадків.

Наявність вірусних компонентів у гіперплазованому ендометрії, а також такі морфологічні та структурні прояви не є достатніми для точної верифікації інфекційного процесу, проте є досить об'єктивним критерієм доцільності детального морфологічного дослідження у хворих з ГПЕ, у якості моніторингу в процесі лікування.

Припускаючи, що відбувається зміни рецепторного апарату гіперплазованої слизової оболонки матки, що необхідні для реалізації тканинної гіперестрогенії, з цією метою були досліджені експресія рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR) в ендометрії у пацієток з ГПЕ (I-III група (n=90)), а також у здорових пацієток (n=30).

Експресія рецепторів статевих гормонів у жінок із ГПЕ залежить від морфологічних і функціональних властивостей залозистого епітелію, тобто від виду у залежності від особливостей морфологічної структури. При наявності великої кількості кістозно-змінених залоз з сплосченим індиферентним епітелієм рівень рецепторів був нижче, ніж в ділянках ендометрія з морфологічно нормальною будовою залозистого компонента. Ця тенденція зберігалася у міру прогресування у складніший вид ГПЕ. Таким чином, звертала на себе увагу мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів, як клітинами епітелію залоз, так і клітинами строми.

Однією з головних імуногістохімічних характеристик проліферації ендометрія є експресія антитіл до рецепторів стероїдних гормонів естрогенових, прогестеронових рецепторів та індексу проліферації – Ki-67, котрі визначалися серед досліджуваних пацієток із різним типом гіперплазії ендометрія (згідно діагностичних критерій класифікацій пухлин та передпухлинних процесів ендометрія ВООЗ) (рис. 4.2).

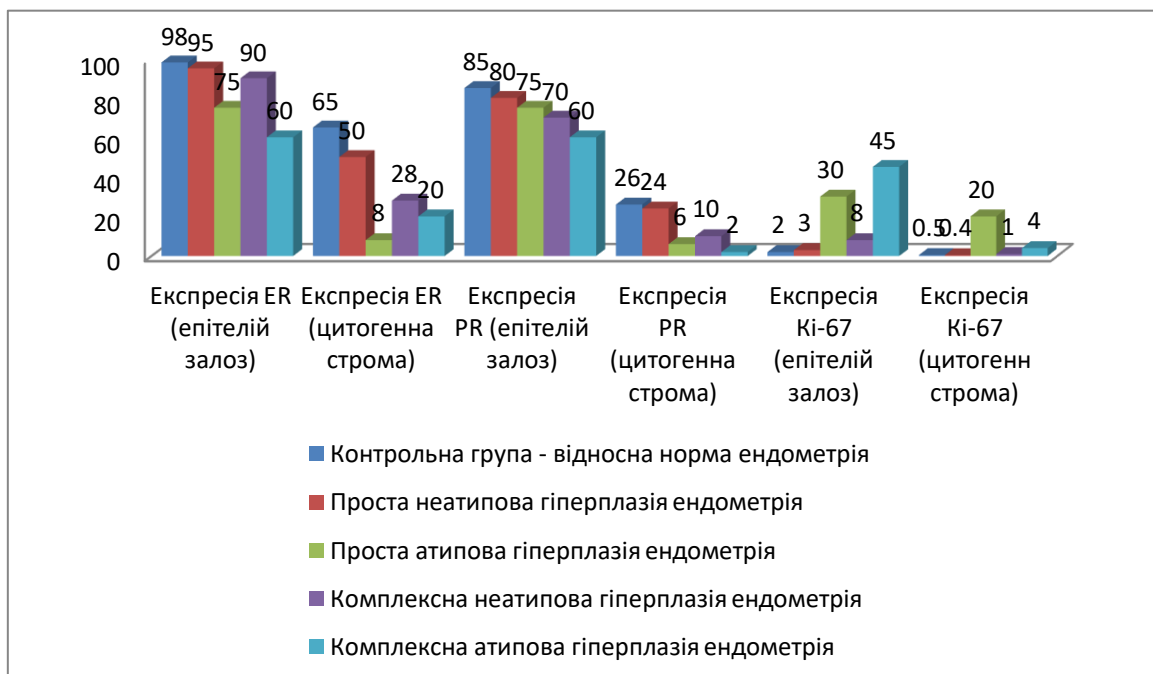


Рисунок 4.2 - Експресія естрогену, прогестерону та Ki-67 в епітеліальних та стромальних компонентах ендометрія у досліджуваних групах.

Таким чином, ми можемо зазначити, що гіперпластичні зміни ендометрія із порушеною проліферацією ендометрія, асоціюються із експресією ER і PR у залозах та стромі. Спостерігався різний відсоток позитивних епітеліальних клітин при різному типі ГПЕ [39].

Рецептори естрогенів, прогестерону та Ki-67 визначались в різних кількостях: значної (3+), помірної (2+) та навіть слабо позитивної (1+) реакції.

Рівень експресії естрогенів у залозах та стромі знижується по мірі прогресування процесу від здорових (жінок контрольної групи) ($98,0 \pm 6,5$ (3+) та $65,0 \pm 4,0$ (3+) відповідно) до комплексної атипової гіперплазії ендометрія ($60,0 \pm 9,4$ (2+)(1+) та $20,0 \pm 0,5$ (2+) відповідно).

Аналіз експресії прогестерону в при гіперплазії ендометрія був високим, у 70% клітин значної інтенсивності (3+), хоча зустрічались ділянки із помірною та слабкою інтенсивністю. Проте, теж спостерігалася закономірність зниження показників від норми ($85,0 \pm 4,2$ (3+) (2+) та $26,0 \pm 3,1$ (3+)) до КНГЕ ($60,0 \pm 3,2$ (3+) та $2,0 \pm 0,1$ (2+)) у залозах та стромі відповідно.

За результатами імуногістохімічного дослідження рівень експресії естрогенів у залозах та стромі залежав від виду морфологічної структури: при простій та комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія показники (епітелій залоз $95,0 \pm 2,1$ (3+) та $90,0 \pm 3,1$ (3+), цитогенна строма $50,0 \pm 2,6$ (3+) (2+) та $28,0 \pm 1,9$ (2+)) не були достовірно нижчими у порівнянні із контрольною групою ($98,0 \pm 6,5$ (3+) та $65,0 \pm 4,0$ (3+) відповідно), тоді як при простій та комплексній атиповій гіперплазії ендометрія (епітелій залоз $75,0 \pm 2,4$ (3+) (2+)) та $60,0 \pm 9,4$ (2+) (1+), цитогенна строма $8,0 \pm 0,6$ (1+) та $20,0 \pm 0,5$ (2+) відповідно) відзначалися достовірні відмінності.

Отже, однією з головних характеристик експресії PR у залозах та стромі ендометрія є подібне співвідношення із розподілом за експресією ER. Така ж закономірність спостерігалася при аналізі рівня експресії прогестерону проте, достовірних відмінностей ми не отримали: у контрольній групі пацієток (епітелій залоз $85,0 \pm 4,2$ (3+) (2+) та цитогенна

строма $26,0 \pm 3,1$ (3+)), при простій неатиповій гіперплазії ендометрія (епітелій залоз $95,0 \pm 2,1$ (3+) та цитогенна строма $50,0 \pm 2,6$ (3+) (2+)), КНГЕ (епітелій залоз $90,0 \pm 3,1$ (3+) та цитогенна строма $28,0 \pm 1,9$ (2+)), ПАГЕ (епітелій залоз $75,0 \pm 2,4$ (3+) (2+) та цитогенна строма $8,0 \pm 0,6$ (1+)) до КАГЕ ($60,0 \pm 3,2$ (3+) та $2,0 \pm 0,1$ (2+)) у залозах та стромі відповідно.

Спираючись на дані порівняльного аналізу, ми можемо прийти до висновку, що важливим фактором для розповсюдження ендометрія поза внутрішній шар матки є функціональна активація рівня експресії PR і ES у залозах епітелія та цитогенній стромі у відносно рівномірній частці.

Експресія Ki-67 ядерного білка, який бере участь у мітотичному поділі клітин, збільшувалась паралельно до степені важкості дисплазії епітелію. У великих кількостях Ki-67 виявлявся в ядрах епітеліальних клітин проліферативного типу в сосочкових структурах. В метаплазованих клітинах плоского епітелію експресія різко знижувалась. В центрах плоскоклітинних вогнищ специфічне забарвлення не виявилось. Постійно високий рівень експресії Ki-67, сягаючий 25% спостерігався в резервних клітинах.

Говорячи про проліферативну активність строми, ми спостерігали осередкову більшу експресію: мінімальне та максимальне значення Ki-67 у стромі при ГПЕ становив 0,4 % та 20, 0 %, середній рівень – $6,35 \pm 1,43$ (3+) (2+) (1+) %. Тоді, як середні значення Ki-67 у залозах були вищими і склали $14,75 \pm 2,78$ (3+) (3,0-45,0) %.

Також, при аналізі результатів отриманих даних ми бачимо пряму залежність: чим більше значення Ki-67, тим більша експресія ER та експресія PR у залозах та стромі при ГПЕ. Крім того, було відмічено, що зі зменшенням рівня експресії естрогену та прогестерону (епітелій залоз – від $95,0 \pm 2,1$ (3+) до $60,0 \pm 9,4$ (2+) (1+), цитогенна строма – від $50,0 \pm 2,6$ (3+) (2+) до $8,0 \pm 0,6$ (1+)) та ((епітелій залоз – від $80,0 \pm 6,1$ (3+) (2+) до $60,0 \pm 3,2$ (3+), цитогенна строма – від $24,0 \pm 1,2$ (3+) (2+) до $2,0 \pm 0,1$ (2+)) відповідно – рівень експресії маркера проліферації Ki-67 зростає і становить: при простій неатиповій гіперплазії ендометрія (епітелій залоз – від $3,0 \pm 0,7$ (3+) цитогенна

строма – від $0,4 \pm 0,5$ (3+)), комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія (епітелій залоз – від $8,0 \pm 0,9$ (3+)) цитогенна строма – від $1,0 \pm 0,5$ (1+)), простій атиповій гіперплазії ендометрія – (епітелій залоз – від $30,0 \pm 6,0$ (3+)) цитогенна строма – від $20,0 \pm 4,5$ (2+)), комплексній атиповій гіперплазії ендометрія – (епітелій залоз - $45,0 \pm 3,5$ (3+)) цитогенна строма – від $4,0 \pm 0,2$ (2+)), що говорить про достовірні відмінності при всіх видах гіперпластичного процесу ендометрія.

Таким чином, морфологічна характеристика гіперплазованого ендометрія у жінок із ГПЕ включала в себе порушення проліферації та гіперплазію слизової оболонки матки; наявність вірусних компонентів; підвищення рівня експресії Ki-67, та зниження рівня експресії PR і ES як одного з них, так і в комбінації між собою.

Отже, на нашу думку основною патофізіологічною складовою ГПЕ у досліджуваних жінок є знайдена у наших дослідках наявність вірусних компонентів, яка у сукупності з порушеною гормональною та проліферативною чутливістю ендометрія супроводжується виникнення та рецидивування ГПЕ.

Отримані нами дані перегукуються із даними деяких дослідників, і свідчать що у патогенезі ГПЕ певну роль відіграє дисбаланс статевих гормонів, що виникає на тканинному рівні, зумовлений генетичною аномалією рецепторів [67, 189].

Проведені дослідження виявили, що у виникненні, прогресі та рецидивуванні істотна перевага надається як гормональному дисбалансу статевих стероїдних гормонів так і, вірусному інфікуванню, що сприяє прогресуванню запальних і проліферативних реакцій. Отже, ГПЕ є наслідком запалення, дії вірусного компоненту на тлі гормонального дисбалансу.

Отже, стратегія патогенетично обґрунтованої тактики повинна полягати у своєчасному виявленні інфекційних агентів із усуненням їхньої дії та локальною оцінкою гормонального стану для профілактики рецидиву ГПЕ.

Удосконалений комплекс лікування

Етіопатогенетична багатофакторність рецидиву при ГПЕ може пояснити резистентність до проведеної терапії і є актуальною міждисциплінарною проблемою. Не завжди вдається досягнути стійкого терапевтичного ефекту, у результаті лікування цього поширеного контингенту гінекологічних хворих, що у результаті призводить до рецидивів у 18 – 45 % пацієток після проведеного лікування [67].

Зважаючи на це набуває актуальності розробка та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії спрямованої на рецидив у пацієток з ГПЕ на підставі морфологічного дослідження стану ендометрія та імуногістохімічних маркерів (ІГМ): рецепторів естрогенів (ER), прогестерона (PR), індекса проліферації (Ki-67) у гіперплазованому ендометрії (ГЕ). Морфологічна характеристика ендометрія у жінок із ГПЕ включала: гіперпластичні зміни (порушення проліферації та гіперплазію без та з атипією); активацію залозистого епітелію (за ER, PR, Ki-67) та строми за PR, підвищення рівня експресії Ki-67 ($p < 0,05$).

Враховуючи різноманітність та складність гормональної терапії, а також онкоризики у пацієток з ГПЕ, вкрай важливий патогенетичний підхід із врахуванням імуногістохімічного статусу виявлених порушень у гіперплазованому ендометрії.

Консервативне лікування ГПЕ спрямоване на нормалізацію стану ендометрія, регуляцію менструального циклу і профілактику маткових кровотеч. Гормональна терапія направлена на пригнічення проліферації клітин слизової оболонки матки та інгібування секреції гонадотропінів, що призводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках. Також лікування ГПЕ в репродуктивному віці передбачало усунення ановуляції і досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія, при тому у виборі терапії важливо враховувати перевагу типу ГПЕ і віку пацієток.

В результаті проведеного дослідження встановлено причинно-наслідкові зв'язки розвитку ГПЕ. Так, в основі виникнення гіперпластичних

процесів ендометрія лежить тісний контакт між наявністю вірусного компонента у гіперплазованому ендометрії, рівнем проліферації ендометрія та чутливістю ендометрія до естрогенових та прогестеронових рецепторів. Отримані результати свідчать про активну участь вірусних асоціантів в реалізації виникнення та рецидивування ГПЕ. Високий рівень Ki-67 (рівень зростання прямо-пропорційно залежить від складності процесу) та позитивно корелювали з достовірною чутливістю рецепторів до ES та PR. Крім того, значну роль у перебігу захворювання має прояв тривожно-депресивних розладів у досліджуваних хворих у порівнянні зі здоровими пацієнтами. Тривога, стрес, депресія сприяли зниженню больового порогу, спричинювали зиження ефективності від проведеної терапії і обумовлювали порушення процесу лікування для остаточного відновлення функцій жіночого організму.

Для визначення тактики лікування ГПЕ у пацієток, виникає необхідність в патогенетично-обґрунтованих підходах лікування при ГПЕ з урахуванням етіологічних механізмів виникнення.

Порушення чутливості ендометрія до гормонального лікування, внаслідок вірусного компоненту у ендометрії, супроводжувалось у досліджуваних пацієток зменшенням чутливості ендометрія до прогестерону і підвищенням до естрадіолу. З другої сторони – відносна гіперестрогенія у пацієток з ГПЕ також була наслідком стресової реакції та запального процесу, що сприяла проліферативної активності та призводила до порушення мікроциркуляції в міометрії, набряку і подразнення нервових закінчень, тканинної гіпоксії, що клінічно проявляється болем та кровотечею.

Лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія проводиться згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. №676 у якому вибір методу залежить від морфофункціонального стану ендометрія, віку жінки, преморбідного фону, клінічних проявів, тривалості захворювання, супутньої гінекологічної та соматичної патології та наявності протипоказань до того чи іншого виду терапії.

На першому етапі проводилося видалення зміненого ендометрія при використанні гістероскопії, з наступним морфологічним дослідженням і визначенням подальшої тактики.

Хірургічне лікування ГПЕ методом гістероскопії дозволяє видалити механічно знищити сам морфологічний субстрат під візуальним контролем. Проте сучасний підхід до лікування хворих з ГПЕ полягає на максимальне видалення гіперплазованого ендометрія та для закріплення позитивних результатів хірургічного лікування та для уникнення рецидивів захворювання проводиться подальша гормональна терапія.

Жінок з атиповими формами гіперплазії (КАГЕ та ПАГЕ) у подальшому були виключені із нашого дослідження, та наступний метод лікування погоджувалася з онкогінекологом.

Другий етап лікування пацієнок з гіперплазією ендометрія полягав у застосуванні гормональної терапії, котра спрямована на супресію ендометрія. Дану терапію отримували жінки I та II груп, тоді як пацієнтки III дослідної групи відмовилися від будь-якої проти рецидивної терапії із власних міркувань.

Підібрана гормонотерапія у жінок із ГПЕ повинна цілеспрямовано впливати на характер проліферативного процесу в ендометрії, не порушувати фолікулогенез і гаметогенез, не спричиняти негативний вплив на інші гормоночутливі органи, гармонізувати вегетативну та вищу нервову діяльність, а також не загострювати хронічні соматичні захворювання.

З метою попередження розвитку гіперестрогенії, для оптимізації гормонального статусу препаратами вибору в основному стало – використання гормональних контрацептивів з гестагеном.

Гормональна терапія проводилася прогестагеном – препаратом вибору був синтетичний аналог прогестерону – дідрогестерону по 20 мг на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу, протягом 3-х місяців.

Тривалість гормональної терапії визначався репродуктивним статусом та планами пацієнок. Особливий інтерес представляє застосування

гормональної терапії, також як метод контрацепції, яка може застосовуватися наскільки довго потрібно жінці оберігатися від небажаної вагітності. Гормональна терапія має також знеболюючу дію, причому тривалість медикаментозної супресії для усунення болю може пролонгуватись.

Паралельно з гормонотерапією проводилася за клінічними показаннями корекція обмінно-ендокринних порушень, корекція імунного статусу (згідно Протоколу, затверджений Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. №676).

Пацієнткам з ГПЕ на тлі хронічних запальних захворювань геніталій проводилася етіотропна антибактеріальна терапія після попереднього бактеріологічного дослідження виділень. Також, після оцінки стану біоти піхви лікування застосовувалося препарати широкого спектра місцевої дії (з антибактеріальною та антимікотичною дією) у вигляді вагінальних супозиторіїв. Курс лікування тривав від 6 до 12 днів в залежності від чутливості збудника.

Третім етапом терапії, була розробка та застосування разом із загальноприйнятою терапією – запропонований удосконалений комплекс для основної групи пацієнок, шляхом застосування протівірусної терапії та ноотропна терапія для нормалізації психо-соматичного стану пацієнок з ГПЕ.

До комплексного лікування хворих з ГПЕ основної групи (I) пацієнок був доданий важливий елемент, спрямований на дію виявленого при морфометрії та електронній мікроскопії – вірусного асоціанта. З цією метою до запропонованого методу лікування було включено протівірусну терапію системної дії препаратом із діючою речовиною «Ацикловір» в дозі 200 мг 5 разів на добу на протязі 10 днів. Ми вважаємо, що терапія спрямована на патогенну ланку (вірусу) допоможе у реалізації нового діагностично-обґрунтованого методу лікування, спрямованого на зменшення кількості рецидивів.

Противірусний препарат із діючою речовиною «Ацикловір» є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з інгібіторною активністю *in vivo* та *in vitro* відносно вірусу герпесу людини, що включає вірус простого герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Барра та цитомегаловірус. Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія відносно клітин організму-господаря є мінімальною. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна-Барра, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру — аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК.

Крім того, психологічна реабілітація є обов'язковою складовою удосконаленої патогенетично обгрунтованої терапії пацієток з ГПЕ. В доброзичливій атмосфері для пацієток та їхніх родичів проводили детальні роз'яснювальні розмови щодо етіології та патогенезу розвитку, методів діагностики та лікування ГПЕ. Детально обговорювали можливі варіанти лікування і перспективи перебігу захворювання, навіть із критичною оцінкою хворої свого стану, саме тому створювався адекватний і оптимістичний настрій жінки на лікування при будь-якому запропонованому варіанті. У зв'язку з чим до запропонованого комплексного методу лікування було додано ноотропну терапію. Спільне призначення цих препаратів з гормональною терапією сприяє зниженню частоти депресивних розладів і зміни настрою, поліпшенню сну.

Депресивні розлади різного ступеня виразності (за різними даними) до лікування спостерігалися у 55,55 – 83,0% обстежених пацієток I – III груп і були асоційовані з болем, а також страхом перед оперативним втручанням,

що вимагало обов'язкових спрямованих терапевтичних зусиль – котре і було додано до комплексного удосконаленого лікування I групи (основна) пацієнок. При лікуванні психосоматичних проявів у пацієнок з гінекологічними захворюваннями (ГПЕ) пріоритетне становище займають списостимулюювальні та ноотропні засоби. Вважається, що їхня ефективність залежить від ролі депресії в генезі їх виникнення [132]. Не менш важливу роль даних препаратів відіграє стимулюючий вплив на антиноцицептивну систему.

До засобів, що впливають на психо-емоційний стан при лікуванні пацієнок з гіперпроліферативними процесами ендометрія застосовувався препарат ноотропної дії з антиоксидантною активністю, що містить діючу речовину – «фенібут» (γ -аміно- β -фенілоліїної кислоти гідрохлориду) по 250 мг 2 рази на добу за 1-2 дні до оперативного лікування та після оперативного лікування та на етапі реабілітації. Він усуває тривожність, емоційне напруження та роздратування, також полегшує передачу нервових імпульсів в ЦНС, також при оксидантному стресі різного генезу діє як церебропротектор, адаптоген та мембраностабілізатор. Сприяє зниженню або зникненню відчуття тривоги, напруженості, занепокоєння і страху, нормалізує сон, виконує деяку протисудомну дію. Його ефективність доведена у наших дослідження при застосуванні на пацієнтках, яким було проведено гістероскопію і діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки.

Після проведеної терапії проведено оцінку ефективності лікування у жінок з ГПЕ у досліджуваних груп, у залежності від застосованої лікувальної тактики. Проведена статистична обробка отриманих результатів, дозволяє розробити удосконалений комплекс лікування для профілактики рецидивів у жінок з ГПЕ.

РОЗДІЛ 5

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІУ У ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЧЕРЕЗ 3, 6 ТА 12 МІСЯЦІВ

Тривале зниження індексу здоров'я населення, погіршення екологічної ситуації, збільшення психологічних навантажень суттєво впливають на стан здоров'я жінок, приводячи до порушення овуляції з дефіцитом прогестерону і відносної гіперестрогенії, що в свою чергу призводить до зростання числа жінок з ГПЕ. Проблема діагностики та лікування даної патології обґрунтовано викликає підвищений науковий і практичний інтерес.

В результаті лікування гінекологічних хворих з ГПЕ дітородного віку не завжди вдається досягнути стійкого терапевтичного ефекту, що супроводжується рецидивом ГПЕ та ускладненнями від проведеного лікування. Враховуючи це набуває актуальності розробка та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії на підставі поглибленого морфологічного дослідження з дослідженням імуногістохімічних маркерів (ІГМ): рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR), індексу проліферації (Ki-67) в гіперплазованому ендометрії (ГЕ). Крім того, проведені попередні дослідження [34, 276] виявили, що наявність вірусного компонента сприяє прогресуванню проліферативних процесів на фоні запальної реакції.

Відповідно до завдань дослідження необхідно було встановити ефективність удосконаленої патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики у пацієнок з ГПЕ з метою зменшення кількості рецидивів захворювання захворювання.

Протягом року після лікування жінки були під нашим диспансерним спостереженням. Проводився аналіз ефективності серед пацієнок I групи дослідження (30 пацієнок) із запропонованою розробленою терапією, порівняльною №1 – II групою пацієнок (30 жінок), котрі отримували проти

рецидивну загальноприйнятую терапію, а також порівняльною №2 – III групою – котрі не отримували протирецидивної терапії.

Ефективність проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів проводилася через 3, 6 та 12 місяців після отриманого лікувального комплексу, згідно оцінки наступних показників: наявності скарг, характерних для ГПЕ (болі, геморагічний синдром, в тому числі розлади менструального циклу та інші), розмірів матки пальпаторно і за даними УЗД у динаміці, результати патоморфологічного дослідження аспіратів із порожнини матки та кількості рецидивів захворювання, а також настання вагітностей у пацієток після отриманого лікування з приводу ГПЕ у обстежуваних групах.

Наявність гіперпластичного процесу у ендометрії в абсолютній більшості випадків має клінічну картину, симптоматику. Нами були вибрані найбільш часті симптоми, котрі зустрічалися на момент встановлення діагнозу. В подальшому у процесі лікування ми проводили аналіз симптоматики, по якій оцінювали клінічну ефективність застосованих методів лікування.

Отримані дані аналізу скарг для оцінки ефективності після проведеного лікування у обстежуваних групах показують, що у динаміці через 3, 6 та 12 місяців, скарги у двох дослідних групах зустрічалися рідше, причому найбільший клінічний ефект за весь час спостереження відмічений нами в основній групі хворих, котрі отримували удосконалену терапію (покращення клінічних проявів в 1,67 рази). В II групі хворих (котрі отримували загальноприйнятую протирецидивну терапію) – у 1,21 рази у порівнянні із III групою пацієток. Результати клінічної ефективності терапії у хворих з ГПЕ у залежності від застосованого лікувального комплексу представлені у таблиці 5.1.

Вже через 3 місяці після удосконаленого комплексного лікування 49,4% пацієток I групи відчували покращення загального самопочуття: почувають себе задовільно, жінки ведуть активний спосіб життя, не відзначають скарг, відзначають покращення працездатності та сексуальної

функції, у той час, коли тільки 43,2 % та 39,9 % пацієток II та III групи відповідно – відзначають покращення самопочуття. По закінченню спостереження, тобто через 12 місяців, аналізуючий симптом зустрічався значно частіше, причому найбільший клінічний ефект був відмічений нами у основній групі пацієток у 1,45 рази у I групі та 1,1 рази у II групі, по відношенню до III групи.

Частота маткових кровотеч у аналізованих групах початково практично не відрізнялися, складаючи 70-73,3 %. Відзначається позитивна динаміка, зокрема у кінцевому дослідному періоді (через 12 місяців), у показниках – нормалізація менструального циклу та припинення маткових кровотеч з перевагою ефективності застосованої терапії у основній I групі пацієток – 96,6 % та 93,7 %, II групі – 61,4 % та 70,5 % та III групі – 50,3 % та 61,6 % відповідно. Застосування удосконаленої комплексної терапії дозволило зменшити частоту маткових кровотеч у 1,52 раза (I група), у той час як загальноприйнята терапія дозволяє зменшити наявність даної скарги у 1,14 раза (II група).

Болі внизу живота та тазу пов'язані та не пов'язані із менструаціями до початку лікування у всіх групах відзначалися у 29 – 32% випадків. Застосована терапія привела до зниження частоти виявлення даного симптома у основній групі у 2,6 рази, у той час коли у пацієток II та III групі частота даних скарг зменшилася у 2,2 та 1,5 рази відповідно.

Найчастішою ознакою при зверненні у стаціонар у пацієток з ГПЕ було порушення менструального циклу, однак при даній патології важко говорити про першопричини, котрі характеризують клініку захворювання. І найвірогідніше, наявність вірусних асоціантів призводить до розвитку ГПЕ, котра проявляється порушенням менструальної функції (табл. 5.1), а не навпаки – порушення менструальної функції у сукупності із іншими причинами призводять до появи вірусних асоціантів при ГПЕ.

Таким чином, проведений аналіз клінічної ефективності застосованої терапії у пацієток з ГПЕ у залежності від видів лікувальних комплексів

Таблиця 5.1 – Динаміка клінічних проявів гіперпластичних процесів ендометрія до і після лікування

Динаміка клінічних проявів	І група (n=30)			ІІ група (n=30)			ІІІ група (n=30)			P
	3 місяці	6 місяці	12 місяці	3 місяці	6 місяці	12 місяці	3 місяці	6 місяці	12 місяці	
Нормалізація менструального циклу	70,3 %	78,9 %	96,6 %	42, 4%	50,3 %	61,4 %	32,8 %	42, 3%	50,3 %	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,445$
Зменшення болю	52,3 %	73,9 %	88,2 %	33, 2%	36,3 %	67,4 %	23,2 %	27, 6%	45,9 %	$p_{1-2} = 0,069$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,122$
Припинення маткових кровотеч	67,4 %	88,9 %	93,7 %	55, 7%	63,5 %	70,5 %	47,6 %	57, 5%	61,6 %	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,425$
Покращення загального почуття	49,4 %	52,9 %	95,0 %	43, 2%	45,3 %	71,0 %	39,9 %	41, 5%	65,4 %	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,786$
Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (t)										

дозволив встановити ряд тенденцій. Так, до початку лікування пацієнти всіх досліджуваних груп (з ГПЕ) мали подібну частоту скарг, яку можна порівняти. Проміжні результати ефективності застосування лікувальних комплексів, котрі проводилися через 3 та 6 місяців, показали, що на даному етапі є чітка тенденція до зменшення клінічних проявів захворювання. Дана тенденція зберігається і протягом наступних місяців, в подальшому через 12 місяців – ще більше знижуються при завершенні спостереження. Отже,

проміжний аналіз ефективності лікування являється важливим етапом терапії, котрий необхідно використовувати у плані визначення і корекції подальшої тактики [28, 221].

При визначенні ефекту від удосконаленого комплексу (патогенетично обґрунтованого) клінічні прояви не являються провідними, але по їх проявах можна опосередковано судити про ефективність терапії. Найкращу динаміку клінічних проявів у позитивну сторону було отримано у основній (I) групі пацієнок. У II та III групах порівняння клінічна ефективність була нижчою у 2-3 рази. Отже, частота і виразність клінічних проявів у процесі лікування може бути використана у якості допоміжного критерію.

Ефективність проведеної психо-соматичної терапії оцінювали в динаміці після отриманого лікування через 12 місяців за опитувальником Клонінджера. Віддалені результати у жінок, які пройшли обстеження після лікування, представлені на рисунку 5.1. Після обстеження рівень тривожності, значно знизився у I групі, незначно знизився для II та III груп, та залишився незмінним у контрольній групі. II та III групу жінок об'єднували такі характеристики, як втома, слабкість, незахищеність, невпевненість у собі. Тоді як, для I групи об'єднані характеристики – це цілеспрямованість, конструктивність, зібраність, високий ступінь внутрішньої інтеграції «Я».

Після лікування гіперпластичних процесів ендометрія матки I група (основна) жінок легше справляється з ситуацією, яка склалася (для них характерний прагматичний раціоналізм), порівняно з II та III групами жінок, яка вимагає більше часу, щоб «прийти до себе» після пережитого стресу.

Отже, на основі отриманих даних ми побачили, що у пацієнок з ГПЕ, котрі отримували удосконалену комплексну терапію психосоматичні розлади зустрічаються рідше у 2 рази, ніж у пацієнок II та III групи (без застосування удосконаленої терапії), що проявляється статистичною різницею між групами ($p < 0,05$).

Отримали дані через 3, 6 та 12 місяців у динаміці після отриманого

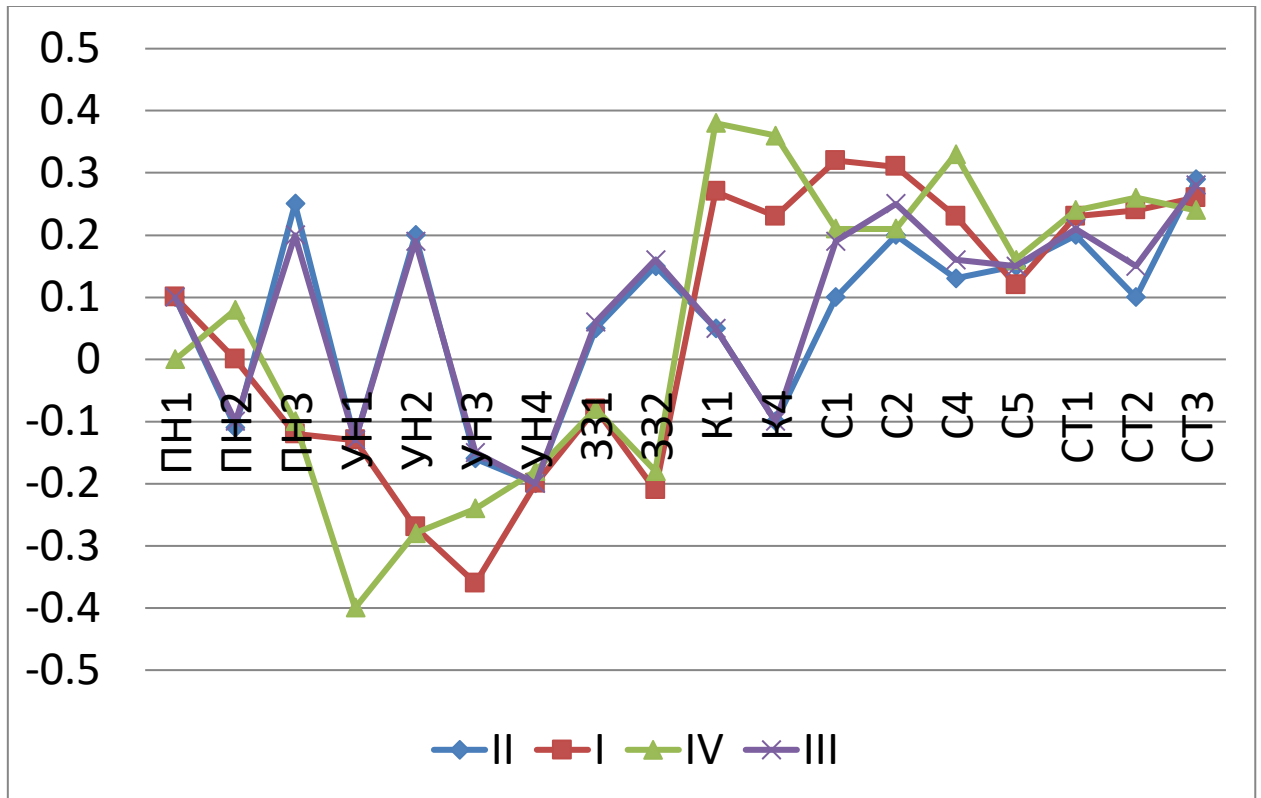


Рисунок 5.1 - Особливості особистості та характеру після лікування – віддалені наслідки.

лікування за показниками шкали депресії Зунге в адаптації Т. І. Балашової ми підраховали і отримали результати, за якої встановлена хороша терапевтична ефективність патогенетично обґрунтованого, запропонованого курсу лікування. В динаміці після лікування спостерігався регрес депресивних станів у дослідній групі (І група) у порівнянні з групами II та III визначалось на 62,84%, а також в порівнянні з вихідними даними до лікування [38].

Оскільки початкова (через 3 місяці) середня величина кількості та тяжкості депресивних станів у II-й та III-й групі була статистично суттєво вища, в порівнянні з I групою ($p < 0,001$), то у довготривалій динаміці ця тенденція зберігається протягом 6 місяців після лікування, а через рік та від початку спостереження між групами розбіжності тільки зростають при застосуванні різної схеми лікування.

Через 12 місяців у 12 (40%) та 13 (43,3%) пацієток I та II групи відповідно мала місце легка депресія ситуативного або невротичного генезу,

Таблиця 5.2 – Розподіл жінок досліджуваних груп за рівнем депресії, n (%)

Рівень депресії	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV контрольна (n=30)	<i>P</i>
Стан без депресії (<50 балів)	28 (93,33)	14 (46,67)	12 (40,00)	27 (90,00)	$p_{1-2}= 0,000$ $p_{1-3}= 0,000$ $p_{1-4}=0,647$ $p_{2-3}= 0,610$ $p_{2-4}= 0,000$ $p_{3-4}= 0,000$
Легка депресія ситуатичного або невротичного генезу (50-59 балів)	2 (6,67)	12 (40,00)	13 (43,33)	3 (10,00)	$p_{1-2}= 0,002$ $p_{1-3}= 0,000$ $p_{1-4}=0,647$ $p_{2-3}= 0,798$ $p_{2-4}= 0,007$ $p_{3-4}= 0,003$
Субдепресивний стан або маскована депресія (60-69 балів)	-	4 (13,33)	5 (16,67)	-	$p_{1-2}= 0,039$ $p_{1-3}= 0,019$ $p_{2-3}= 0,723$ $p_{2-4}= 0,039$ $p_{3-4}= 0,019$
Справжній депресивний стан (>70 балів)	-	-	-	-	-
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>)					

у 4 (13,3%) та 5 (16,67%) – субдепресивний стан або маскована депресія. Тільки у 14 (46,7%) та 12 (40,00%) жінок II та III групи відповідно спостерігався стан без депресії. Слід відмітити, що в групі контролю 90% жінок спостерігався – «стан без депресії», тоді як жінки I групи (які 93,33% жінок не мали ознак депресивного стану ($p<0,05$)) (див. табл. 5.2).

Оцінка обстежуваних пацієнок за шкалою депресії у динаміці протягом 12 місяців показала, що рівень депресивних розладів з часом у I групі зменшувався відносно початкового рівня ($p < 0,05$), а у II та III групі та контрольній групах пацієнок – психо-соматичний стан пацієнок залишався стабільний (як до лікування), без статистично значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

Тобто, середня кількість балів рівня депресії у жінок з ГПЕ II та III групи становила $47,4 \pm 1,79$, та $48,6 \pm 1,84$ відповідно, в той час як у основній I групі – $31,0 \pm 0,94$, що було статистично вірогідно меншим, що доводить високу терапевтичну ефективність запропонованого курсу лікування.

Також, ми можемо стверджувати, що при використанні запропонованого патогенетично обґрунтованого підходу до лікування можна спостерігати поступове невпинне зниження інтенсивності депресивних розладів.

Підсумовуючи результати визначення індивідуально-типологічних особливостей за допомогою опитувальника Лондонської лікарні Мідлсекс (МНҚ) ми провели оцінку специфічності психологічного стану жінок досліджуваних груп за структурою та силою невротичної симптоматики.

Так, 13 (43,3%) та 12 (40%) жінок II та III групи відповідно з гіперпластичними процесами ендометрію мали дифузну тривогу ($p < 0,05$), в той час як у жінок I основної та контрольної групи лише 13,3% та 16,7 % відповідно відмічали наявність даної невротичної симптоматики ($p = 0,723$). У 8 (26,67%) та 9 (30%) пацієнок II та III групи мали різноманітні фобії, 4 (13,33%) – нав'язливі стани, соматизація тривоги мала місце у 9 (30,0%) жінок у даних групах, депресію відмічали 5 (16,67%) та 7 (23,33%) пацієнок II та III груп відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

По даних таблиць зрозуміло, що пацієнти I групи (котрі отримували удосконалений комплекс лікування), за отриманими показниками приближалися до контрольної групи: фобії та депресії спостерігалися у

Таблиця 5.3 – Структура невротичної симптоматики у жінок досліджуваних груп за шкалою МНҚ, n (%)

Показник	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV контрольна група (n=30)	<i>P</i>
Дифузна тривога	4 (13,3)	13 (43,33)	12 (40,00)	5 (16,67)	$p_{1-2}= 0,009$ $p_{1-3}= 0,019$ $p_{1-4}=0,723$ $p_{2-3}= 0,798$ $p_{2-4}= 0,024$ $p_{3-4}= 0,046$
Фобії	2 (6,67)	8 (26,67)	9 (30,00)	2 (6,76)	$p_{1-2}= 0,038$ $p_{1-3}= 0,019$ $p_{1-4}=1,000$ $p_{2-3}= 0,780$ $p_{2-4}= 0,038$ $p_{3-4}= 0,019$
Обесії (нав'язливі стани)	1 (3,33)	4 (13,33)	4 (13,33)	1 (3,33)	$p_{1-2}= 0,167$ $p_{1-3}= 0,167$ $p_{1-4}=1,000$ $p_{2-3}= 1,000$ $p_{2-4}= 0,167$ $p_{3-4}= 0,167$
Соматизація тривоги	-	9 (30,00)	9 (30,00)	1 (3,33)	$p_{1-2}= 0,001$ $p_{1-3}= 0,001$ $p_{1-4}=0,321$ $p_{2-3}= 1,000$ $p_{2-4}= 0,005$ $p_{3-4}= 0,005$
Депресія	2 (6,67)	5 (16,67)	7 (23,33)	2 (6,67)	$p_{1-2}= 0,234$ $p_{1-3}= 0,073$ $p_{1-4}=1,000$ $p_{2-3}= 0,527$ $p_{2-4}= 0,234$ $p_{3-4}= 0,073$
Істерія	-	-	-	-	-
Примітка. <i>p</i> – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (<i>t</i>).					

2 (6,7%) та 2 (6,7%) ($p=1,000$), нав'язливі стани – 1 (3,3%) та 1 (3,3%) у I та III групах відповідно ($p=1,000$). По деяких даних психологічний профіль у I групи обстежуваних жінок був вищий ніж у здорових жінок IV групи – дифузна тривога 4 (13,3%) та 5 (16,7 %) ($p=0,723$). Соматизація тривоги у пацієток I не була виявлена, у той час коли навіть у здорових жінок було виявлено – 1 (1,33%) ($p=0,321$).

Щодо бальної оцінки, то жінки з II та III групи з гіперпластичними процесами ендометрія за всіма шкалами опитувальника мали перевищення нормального показника за бальною оцінкою. Так, за шкалою дифузної тривоги кількість балів у жінок II та III групи становила $9,8 \pm 3,7$ бали та $10,1 \pm 3,4$ бали, що було статистично вірогідно більше, ніж у жінок I та IV групи – $7,6 \pm 2,2$ бали та $6,5 \pm 2,1$ бали відповідно ($p<0,05$), рівень фобії в II та III групі становила $8,2 \pm 2,6$ балів та $8,8 \pm 2,0$ балів відповідно проти $6,3 \pm 1,7$ в групі контролю, та $6,4 \pm 1,8$ у I групі, котрі отримували удосконалену комплексну терапію ($p<0,05$). Крім цього, у жінок з II та III групи, відповідно – спостерігається статистично високо значима тривожність ($7,9 \pm 2,7$ бали та $8,0 \pm 2,5$ бали), схильність до obsесивного реагування ($10,4 \pm 2,4$ бали та $10,7 \pm 2,7$ бали) та депресивним реакціям ($7,8 \pm 2,5$ бали та $7,9 \pm 2,6$ бали) ($p<0,05$). В той же час показники у пацієток основної групи були нижче норми, що пояснює особливості їх поведінки та безкомпромісність відносин з соціумом ($p>0,05$).

Також, важливо відмітити, що у пацієток III групи, котрі не отримували проти рецидивну терапію всі показники були найвищими, тобто психо-соматичний стан пацієток був найгірший, що потрібно враховувати при лікуванні даної когорти пацієток.

В цілому при усіх застосованих методах через 3 місяці структура психо-соматичного стану покращується на 22,77 %, через 6 місяців – на 38,62 %, через рік – на 48,15 % ($p<0,05$).

Таким чином, ми можемо стверджувати, що при використанні запропонованої лікувальної тактики можна спостерігати поступове невпинне зменшення тривожності і депресивних розладів у 84,7 % пацієток.

Крім того, діагностика психо-емоційних станів і властивостей особистості «Шкалою депресії» та моніторинг змін у відповідь на терапію за допомогою опитувальника Лондонської лікарні Мідлсекс (МНҚ) показали, що у пацієток, що отримували ноотропну терапію, психологічний стан був задовільний, виникнення помітних психо-депресивних розладів не виявлено в порівнянні з суттєвими розладами психічного стану обстежених хворих після хірургічного лікування у пацієток, що не отримували такої терапії ($p < 0,05$) [30].

Пацієнти I групи (котрі отримували удосконалений комплекс лікування), за отриманими показниками наближалися до контрольної групи: фобії та депресії спостерігалися у 2 (6,7%) та 2 (6,7%) ($p = 1,000$), нав'язливі стани – 1 (3,3%) та 1 (3,3%) у I та III групах відповідно ($p = 1,000$). За деякими даними психологічний профіль у I групи обстежуваних жінок був вищий ніж у здорових жінок IV групи – дифузна тривога 4 (13,3%) та 5 (16,7 %) ($p = 0,723$). Соматизація тривоги у пацієток I групи не була виявлена, у той час коли навіть у здорових жінок було виявлено - 1 (1,33%) ($p = 0,321$).

Застосування у комплексному лікуванні ноотропного препарату дозволило дещо покращити психологічний профіль пацієток.

Отже, запропонована терапія (препарати з діючою речовиною «фенібут») є ефективною для корекції психо-емоційних станів у жінок з гіперлазією ендометрія.

Отримані дані потребують врахування при розробці заходів медико-психологічного супроводу в комплексній системі реабілітації жінок з ГПЕ.

При оцінці ефективності застосованої терапії обстежуваним жінкам ми проводили один із методів візуалізації при постановці діагнозу ГПЕ – ультразвукове дослідження, через 3, 6 та 12 місяців після проведеного лікування для виявлення маркерів ГПЕ. Порівняння розмірів та ехоструктури

матки у динаміці виявило максимальні зміни – ультразвукові ознаки значно зменшуються. Це зумовило детальне обстеження пацієток – для проведення достовірного аналізу у залежності від групового поділу.

Аналіз даних, наведених у таблиці 5.4, свідчить про достовірне зменшення розмірів тіла матки у всіх групах пацієток із ГПЕ. Статистичної різниці між II та III групою ми не виявили, тому ми їх об'єднали і порівняли із I групою, котра отримувала запропоновану нами терапію. Найбільш значущими ехографічними ознаками зменшення проявів ГПЕ в репродуктивному віці були у пацієток I основної групи: зменшення довжини ($p=0,791$), ширини ($p=0,978$) та передньо-заднього розміру ($p=0,986$), нормалізація ендометріального-маточного індексу ($p<0,05$).

Переважно відзначено рівномірне зменшення матки із збереженням її рівних контурів (92,3%). Слід відзначити зменшення асиметрії товщини передньої та задньої стінок матки (таб. 5.4) у 1,5 – 2 рази чи $2,3\pm 0,8$ в I та II групі порівняно зі попередніми показниками до отриманого лікування ($p<0,05$).

Характерними є також наявність зменшення однорідних і неоднорідних ділянок підвищеної ехогенності пацієток I групи – ділянки підвищеної щільності виявлялися лише у кожної 7 жінки ($p<0,05$), що у порівня з II та III групою жінок дане виявлення траплялося у кожної 3 жінки.

Не виявлено статистично значущих відхилень в I-III групах дослідження в обсязі яєчників (див. табл. 5.4), кількості і діаметрі фолікулів ($p>0,05$).

УЗД органів малого тазу у I групі вказувало на наявність ГПЕ ендометрія 3 (10,0%) пацієток основної групи, у II та III групі – 6 (20%) та 7 (23,3%) жінок відповідно. У інших пацієток досліджуваних груп ендометрій відповідав фазі менструального циклу. Середня товщина ендометрія в I групі склала $7,3\pm 0,6$ мм, тоді як у II – $9,1\pm 0,3$ мм та III- $9,6\pm 0,3$ ($p<0,05$).

Таблиця 5.4 Результати ехографічного обстеження в обстежених пацієнток

Ехографічні ознаки	I Група (n=30)			II–III Група (n=60)			P
	3 міс	6 міс	12 міс	3 міс	6 міс	12 міс	
Час обстеження після лікування							
Довжина	73,9±7,69	67,4±4,61	61,4±5,56	78,6±7,6	72,9±7,98	63,4±5,06	0,791
Ширина	42,4±3,21	40,8±2,26	39,8±2,52	41,9±4,31	42,8±4,2	39,9±2,52	0,978
Передньо-задній розмір	34,7±6,68	35,1±4,31	35,0±4,11	38,0±6,52	35,1±6,78	34,9±4,11	0,986
Асиметрія товщини передньої та задньої стінок матки	0,34±0,24	0,31±0,81	0,29±0,28	0,35±0,21	0,33±0,18	0,30±0,08	0,972
Візуалізація М-еха	8 (26,67%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)	28 (46,67%)	22 (36,67%)	14 (23,33%)	0,269
Ділянки підвищеної ехогенності в міометрії:							
- немає	21 (70%)	23 (76,7%)	28 (93,3%)	20 (33,3%)	3 (56,7%)	37 (61,7%)	0,001
- однорідні	5 (16,7%)	4 (13,3%)	1 (3,33%)	26 (43,3%)	16 (26,7%)	14 (23,3%)	0,016
- неоднорідні	4 (13,3%)	3 (10%)	1 (3,33%)	14 (23,3%)	10 (16,7%)	9 (15%)	0,098
Об'єм правого яєчника (см ³)	7,75±4,55 (1,6-24,7)	6,59±2,48 (3,1-12,0)	7,78±3,05 (2,7-16,0)	7,65±4,55 (1,6-24,7)	6,69±2,48 (3,1-12,0)	7,76±3,05 (2,7-16,0)	0,996
Об'єм лівого яєчника (см ³)	8,4±6,95 [2,6-36,2]	6,6±3,58 [0,9-13,1]	7,11±3,7 [0,45-16,5]	8,3±6,95 [2,6-36,2]	6,6±3,58 [0,9-13,1]	7,21±3,7 [0,45-16,5]	0,984
Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (t)							

Отже, дані УЗД отримані через 12 місяців після проведеного запропонованого лікування, вказували на відсутність ознак гіперплазії ендометрія та зменшення передньо-задніх розмірів матки. Розміри матки зменшувалися на 30-45% відносно дослідження, проведеного до лікування. Було відмічено зменшення порожнини матки майже в 2 рази (9-11 мм).

При проведенні УЗД відмічено, що у пацієток I-ої групи стала відсутня дифузна неоднорідність міометрія, яка була присутня до лікування.

Характеристика доплерографічних показників відповідала морфологічним змінам ендометрія: спостерігалася нормалізація васкуляризації, швидкості кровотоку до $9,2 \pm 1,3$ см/с та підвищення індексу резистентності до $0,91 \pm 0,1$ у I та II групах. Статистичних розбіжностей між групами виявлено не було.

Отримані дані заключень ультразвукових обстежень у динаміці після проведеного лікування обґрунтовує доцільність проведеної терапії на користь застосування запропонованого комплексу, що застосовувалася для основної групи пацієток.

Ефективність проведеного лікування у пацієток із ГПЕ була проведена оцінка по частоті рецидивів. Враховуючи те, що метою нашого дослідження було зменшення кількості рецидивів ГПЕ ми досліджували розбіжності по розподілу у залежності від схеми лікування, подальший аналіз ефективності у залежності від обраної лікувальної тактики проводився у розрізі груп I, II та III груп.

Контроль ефективності лікування проводився через 3, 6 та 12 місяців за підрахунками сумарної кількості випадків виявленого рецидиву гіперпластичного процесу ендометрія за допомогою ультразвукового дослідження-контролю, пайпель-біопсії ендометрія (з подальшим гістоморфологічним дослідженням стану ендометрія) та випадками госпіталізації повторно згідно даної патології (табл. 5.5). Під час патоморфологічного дослідження, яке здійснювалося після пайпель-біопсії ендометрія проводився пошук специфічних «вірусних» клітин [172].

Патоморфологічні висновки аспіратів з порожнини матки, які ми отримали через 12 місяців після отриманого лікування, вказували на відсутність ГПЕ у основній групі пацієток, та наявність «вірусних» елементів у 10% та 16,67% пацієток II та III групи відповідно.

Таблиця 5.5. Аналіз кількості виявлених рецидивів по групах, n (%)

Метод виявлення рецидиву	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	P
Рецидив виявлений за допомогою УЗД-контролю	3 (10,00)	6 (20,00)	7 (23,33)	$p_{1-2} = 0,286$ $p_{1-3} = 0,171$ $p_{2-3} = 0,759$
Рецидив виявлений за допомогою пайпель-біопсії	0	3 (16,67)	4 (13,33)	$p_{1-2} = 0,078$ $p_{1-3} = 0,039$ $p_{2-3} = 0,694$
Рецидив виявлений у зв'язку з повторним зверненням у стаціонар	2 (6,67)	3 (10)	5 (16,67)	$p_{1-2} = 0,647$ $p_{1-3} = 0,235$ $p_{2-3} = 0,456$
Всього	5 (16,67)	12 (40,00)	16 (53,3)	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,309$
Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Стьюдента (t)				

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз ефективності патогенетично обґрунтованого лікування хворих з ГПЕ, I дослідної групи, які отримували персоналізованими лікуванням ефективність була на 23,33 та 36,63 % вище, ніж в порівняльних групах (II – лікування проводилося загальноприйнятої методикою та III – без будь-якої терапії ГПЕ). Так, у 5 (16,67 %) жінок I групи діагностований рецидив ГПЕ, а у II та III групі рецидив захворювання спостерігався у 12 (40 %) та 16 (53,3 %) хворих ($p < 0,05$). Слід звернути увагу не тільки на наявність рецидивів, але і на високий процент у II та III групі порівняння. Тобто, у репродуктивному віці кожна третя жінка з ГПЕ не реагує на стандартну терапію, а при відсутності будь-якої терапії кожна друга жінка має рецидив захворювання, що призводить до відновлення гіперпроліферативного процесу в ендометрії. У даній II та III групі порівняння тільки 18 (60 %) та 14 (46,7 %) пацієток лікування було успішним, що статистично менше ніж в групі із запропонованим методом лікуванням – 83,33 % (25 жінок).

Отримані дані демонструють достатньо високу ефективність обраного лікувально-діагностичного алгоритму. Частота рецидивів при застосуванні «ацикловіру» у жінок з ГПЕ становить – 16,67 %, що достовірно ($p < 0,05$) нижче у порівнянні з жінками, котрі отримали традиційну терапію – 40 % випадків (II група) та 53,3 % (III група, у жінок, які свідомо відмовилися від проти рецидивного лікування ГПЕ). Як видно, із поданих даних, частота рецидивів у пацієток з ГПЕ мала достовірний зв'язок із видом методу лікувальної тактики. Аналізуючи по групах хворих, можна говорити про достовірний зв'язок між ефективністю проведеної (противірусної) терапії і наявності у пацієток із ГПЕ у ендометрії вірусних клітин (елементів) (16,67 % випадків) у порівнянні із II та III групою (40 % та 53,3 % випадків рецидива) ($p = 0,647$, $p = 0,235$).

На основі отриманих даних, можна говорити, що запропонований метод лікування володіє найбільш патогенетично обґрунтованою дією з наявністю достовірного зв'язку в показниках ($p < 0,05$). Наявність 16,67 % випадків рецидивів були обумовлені, з нашої точки зору, наступними факторами: по-перше, дана група пацієток містить великий віковий діапазон і з врахуванням особливості вікового періоду, ймовірно, потрібно індивідуальна терапія із врахуванням гормональної перебудови в організмі. По-друге, вірогідно, що можуть бути у пацієток наявні інші фактори, котрі впливають на чутливість ендометрія. По-третє, жінки даної групи приймали різні види таблетованих (а також ін'єкційних форм) засобів, що не виключає можливість порушення режиму, зниження стандартної дози і як наслідок, зменшення ефективності лікування. Отже, критерієм вибору даного методу лікування являється віковий період жінок, відсутність протипоказань до даного метода лікування, пунктуальність жінок у прийомі препаратів, а також діагностований даний процес вперше чи являється рецидивом.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна говорити, що противірусний препарат є ефективним при лікуванні ГПЕ, що було підтверджено результатами проведеного дослідження. Отже, наші дані обґрунтовують необхідності включення противірусної терапії як патогенетично-обґрунтованої при лікуванні хворих з гіперпластичними процесами ендометрія. Очевидно, що додаткове застосування противірусної терапії в комплексному лікуванні ГПЕ попереджує рецидиви захворювання та достовірно ($p < 0,05$) підвищує лікування у 2,40 рази ефективніше у порівнянні із пацієнтами групи порівняння.

Ці дані вказують на необхідність використання у пацієток з ГПЕ наявності вірусних клітин при патогістологічній діагностиці з ціллю підвищення ефективності лікування, профілактики раку ендометрія та зменшення рецидивування. Важливість, при застосованій терапії не тільки вибір адекватного методу, а і можливість для детального моніторинга в майбутньому.

Проводячи аналіз даних у пацієток з ГПЕ, виявлено, що аналізуючі вірусні компоненти у ендометрії частіше зустрічалися у жінок із періодичними герпетичними висипаннями на слизових оболонках. Так, у хворих із аналізуючою наявністю вірусу частота вірусних клітин складала 63,5 % (у порівнянні із 31,1 % ($p < 0,05$), без наявності даної скарги.

Аналогічні зміни були виявлені у пацієток із вищою частотою носійства вірусів простого герпесу (ВПГ) I та II типу, частота наявності вірусних клітин склала 64,4 % у порівнянні 23,7 % ($p < 0,05$) без наявності ВПГ I та II типу у організмі у анамнезі.

Таким чином, аналіз отриманих даних про частоту наявності вірусних клітин у ендометрії дозволив встановити прямий кореляційний зв'язок із наявністю у пацієток герпетичних висипань на слизових оболонках ($\rho = 0,412$, $p = 0,001$) та наявністю ВПГ I та II типу у організмі ($\rho = 0,345$, $p = 0,006$).

Враховуючи високу частоту розвитку рецидивів у пацієток з ГПЕ ми провели аналіз ефективності терапії із врахуванням виду лікувальної тактики. Таким чином, отримані результати обґрунтували запропонований підхід до лікування, обумовленим вірусним компонентом при патоморфологічному дослідженні.

Відповідно, по наших даних, застосування лікувальної тактики у пацієток з ГПЕ повинна обґрунтовуватися не тільки на гормональному стані ендометрія, а і на наявності вірусного компонента у гіперплазованому ендометрії, на основі яких можна зменшити ризик рецидиву захворювання.

Враховуючи онкоризики у пацієток репродуктивного віку, складність різноманітної терапії ГПЕ, з урахуванням наведених факторів виявлених порушень у гіперплазованому ендометрії. Аналіз проведеного лікування у пацієток II групи (за клінічними протоколами) показав, що рецидив даного захворювання виникав у 40 % за відсутності призначення протирецидивного (запропонованого нами методу) лікування ГПЕ, пацієнти III групи демонструють незначний ефект від проведеного лікування – 53,3%

рецидивів. Результати лікування пацієток з ГПЕ вказує на високу ефективність застосування запропонованої терапії у основній групі пацієток, при незначному відсотку – 16,67 % випадків рецидива за період спостереження [282].

У кожної третьої пацієтки (40 %) та другої пацієтки (53,33 %) II та III порівняльної групи після проведеного лікування згідно групового розподілу з приводу ГПЕ був виявлений рецидив захворювання (з клінічними проявами посилення тазового болю, АМК і залізодефіцитними станами, котрі зустрічалися у більш ніж у половини цих хворих).

Це стало підставою повторного оперативного втручання у пацієток II та III групи, з них у 2 (6,67 %) та 5 пацієток (16,67 %) II та III групи відповідно оперативне втручання було проведено у обсязі екстирпація матки без додатків.

У пацієток обстежуваних груп із виявленими рецидивами прогресії гіперплазії у карциному не було.

Отже, при проведенні порівняння ефективності лікуваного комплексу досліджуваних групах – рецидив ГПЕ у I, II та III групі знизився у 2,4 разів та у 3,2 разів відповідно; випадки оперативного лікування знизилися у I-ій групі у 4,1 рази.

Патогенетично-обґрунтована терапія загалом в основній клінічній групі була спрямована на зменшення кількості рецидивів ГПЕ з покращенням психоемоційного статусу. Поліпшення загального стану було визначено у 88,3 % жінок. Зменшення показників депресивних розладів виявлено у 84,7 % пацієток.

Проведена оцінка ефективності лікування через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування у залежності від методу лікування по різних клінічних групах, зі змінами рівня таких показників як: клінічні прояви захворювання, психо-соматичний стан пацієток у динаміці за опитувальником Клонінджера, наявність та рівень депресивних розладів за шкалою депресії Зунге у динаміці ($p < 0,05$); показниками невротичної симптоматики у жінок

досліджуваних груп за шкалою МНQ ($p < 0,05$); наявності гіперплазованого ендометрію по даних УЗД ($p < 0,05$); наявності вірусних компонентів у ендометрії при заборі матеріалу методом ПАП–біопсія ($p > 0,05$), та кількістю звернень за стаціонарною допомогою ($p > 0,05$). Отже, зменшення кількості рецидивів (всього) у обстежуваних пацієнток асоціюється зі зменшенням рівня даних показників ($p < 0,05$). Щодо виявлених значних розбіжностей, то вони спостерігаються між групами I та II, III ($p < 0,05$), що пов'язане, з різними методами лікування.

Отже, запропонована терапевтична тактика, залежно від можливих етіологічних чинників виникнення ГПЕ, сприяла поліпшенню самопочуття, усунення скарг пацієнток, зменшення психічних розладів у пацієнток основної групи (I), профілактиці рецидивів виникнення ГПЕ, що свідчить про клінічну ефективність розробленого способу лікування. Показники порівняльної групи, при використанні загальноприйнятої терапії (40 % рецидивів) були достовірно гіршими даних основної групи (16,67%), ($p < 0,05$). У пацієнток з ГПЕ це свідчило про клінічну ефективність запропонованого способу лікування і може бути рекомендовано для впровадження в клінічну практику.

Таким чином, підсумовуючи ефективність в розрізі груп проведений аналіз за рік засвідчує ефективність обраних підходів до лікування, але найбільш ефективною схемою у зменшенні рецидивів та у довготривалому лікуванні ГПЕ визнано патогенетично обґрунтовану схему лікування: гормональна терапія («дідрогестерон» по 20 мг на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу) у комплексі з противірусною терапією («ацикловір» в дозі 200 мг – 5 р/д на протязі 10 днів, із повторним застосуванням під час наступних місячних у дозі 200 мг – 4 р/д 5 днів), у комбінації із ноотропною терапією («фенібут» по 250 мг 2 рази на добу).

Також, ми враховували персональні пріоритети пацієнток, зокрема: вік та подальші репродуктивні плани. Персоніфікована терапія також була спрямована на вплив на репродуктивні показники у позитивну сторону. За

час спостереження протягом 1 року після отриманого лікування у 9 жінок настала вагітність (I групи), з яких одна була небажаною і була перервана. Сім пацієток мали термінові пологи, з них одні закінчилися кесаревим розтином у зв'язку із тривалим лікованим непліддям та віком пацієнтки 37 років. Отже, запланована вагітність у жінок I групи настала у 45,0% (з 20 жінок 9 вагітностей) випадків, тоді як в групі II – в 20,0% (з 15 жінок 3 вагітності), та III групі – в 17,6% (з 17 жінок 3 вагітності), що у 2,3 та 2,6 рази менше відповідно ($p < 0,05$) (рис. 6.1).

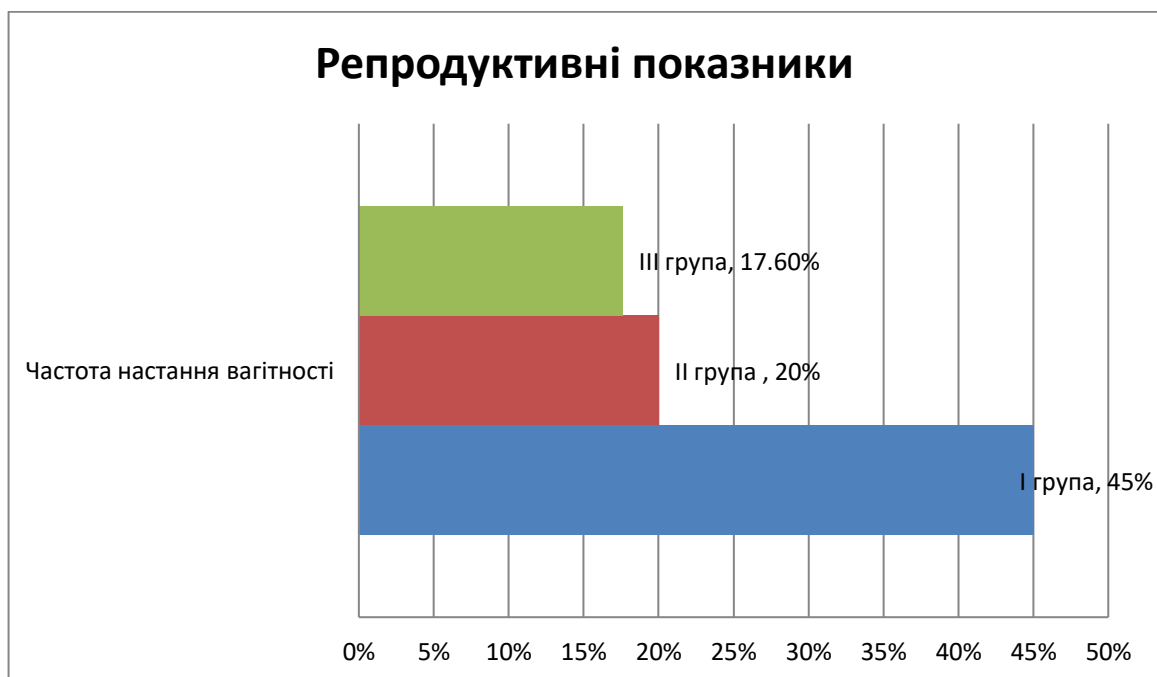


Рисунок 6.1 - Ефективність розробленого способу лікування ГПЕ в досліджуваних групах

В динаміці після отриманої терапії у 4,1% I групи, 4,4% II групи та 4,2% III групи обстежуваних жінок під час проведеного гормонального лікування виникло загострення хронічної екстрагенітальної патології (гастриту, холециститу).

Враховуючи всі можливі варіанти перебігу захворювання на віддалених наслідках після запропонованої терапії пацієнтки можуть повідомляти про можливий рецидив після будь-якого варіанту лікування. У

цих випадках ми рекомендуємо продовження лікування повторним курсом запропонованої терапії в разі неповної ефективності. У будь-якому випадку пацієнткою самостійно було визначено усвідомлений вибір щодо призначеного лікування.

У пацієнок II та III групи частота рецидивів була вище ($p < 0,05$), що дозволяє впевнено говорити про ефективність застосування методів лікування. Таким чином, проведений аналіз результатів лікування показав, що застосування удосконалено комплексного лікування дає кращі результати у порівнянні з загальноприйнятою методикою лікування.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено та узагальнено практичне вирішення важливого наукового завдання сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування, поліпшення психоемоційного стану та зниження частоти рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням психо-соматичного стану хворих, вірусного інфікування, імуногістохімічних та рецепторних характеристик ендометрія.

1. Гіперпластичні процеси ендометрія займають 12,89% в структурі гінекологічних захворювань. Наявність супутньої гінекологічної патології являється достовірним фактором, що збільшує ризик розвитку гіперплазії ендометрія: ерозія шийки матки (OR-8,703; 95 % CI: (1,872 – 40,031), $p=0,005$), хронічні запальні захворювання додатків матки (OR-5,595; 95 % CI: (1,523 – 20,557), $p=0,010$), міома матки (OR-7,875; 95 % CI: (1,958 – 31,675), $p=0,004$), періодичні герпетичні висинання на слизових оболонках (OR-9,750; 95 % CI: (2,707 – 35,112), $p=0,000$) та наявність високих титрів Ig G вірусів простого герпесу I і II типу ($p<0,05$). Рецидив гіперплазії або атипії в ендометрії, достовірно корелює з наявністю вірусних збудників ($p<0,05$), що суттєво відрізнялися від показників контрольної групи ($p>0,05$) та є достовірним фактором ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, які можуть бути патогенетичними критеріями прогресії патологічного процесу.

2. У пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія було визначено підвищену проліферативну активність залозистого та стромального компонентів гіперплазованого ендометрія. Встановлено особливості морфологічних змін у пацієток із даною патологією – у 81% діагностовано об'єктивні критерії наявності вірусного інфікування ендометрія: цитоплазматична вакуолізація епітелію з ознаками метаплазії.

3. Порушення тканинної рецепції у патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія характеризувалося експресією Ki-67 (епітелій залоз – від $3,0 \pm 0,7$ (інтенсивність забарвлення (IS) – 3+) до $45,0 \pm 3,5$ (IS – 3+), цитогенна строма – від $0,4 \pm 0,5$ (IS – 3+) до $20,0 \pm 4,5$ (IS – 2+)), у міру зростання цього показника зменшувався рівень експресії естрогену (епітелій залоз – від $95,0 \pm 2,1$ (IS – 3+) до $60,0 \pm 9,4$ (IS – 2+) (IS – 1+), цитогенна строма – від $50,0 \pm 2,6$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $8,0 \pm 0,6$ (IS – 1+)) та прогестерону ((епітелій залоз – від $80,0 \pm 6,1$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $60,0 \pm 3,2$ (IS – 3+), цитогенна строма – від $24,0 \pm 1,2$ (IS – 3+) (IS – 2+) до $2,0 \pm 0,1$ (IS – 2+)).

4. Особливості психо-емоційного статусу у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія характеризувався виявленими змінами дезадаптивних якостей особистості у 83% жінок ($p < 0,05$) (за опитувальником Клонінджера «Структура темпераменту і характеру») та високим рівнем особистісної тривоги у клінічних груп та депресивних розладів середнього рівня (41,11% – легка депресія ситуативного або невротичного генезу ($p = 0,010$), у 14,44% – субдепресивний стан або маскована депресія ($p = 0,048$)) (за «Шкалою депресії Зунге в адаптації Т.І. Балашової»). У пацієток із гіперпластичними процесами ендометрія психосоматичні розлади зустрічаються у більше ніж 2 рази частіше, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

5. Через 12 місяців після отриманого лікування у пацієток із патогенетично обґрунтованою терапією є чітка тенденція до зменшення клінічних проявів захворювання: нормалізація менструального циклу (96,6%), зменшення болю (88,2%), припинення маткових кровотеч (93,7%), покращення загального самопочуття (95,0%), причому клінічна ефективність була вищою у 2-3 рази у порівнянні із іншими дослідними групами ($p < 0,05$). Результати запропонованого лікувального комплексу показали зниження частоти рецидивів у 4,1 рази (16,67% випадків рецидива за період спостереження), тоді як групи порівняння у 2,4 (53,33%) та 3,2 рази (40%) відповідно. Віддаленні результати аналізу здійснення репродуктивних планів

– частота запланованої вагітності у жінок із удосконаленої терапією настала у 45% випадків, тоді як у групах порівняння – в 20,0% та 17,6%, що у 2,3 та 2,6 рази менше відповідно ($p < 0,05$). Також, у цілому на фоні всіх методів дослідження через 3 місяці структура психо-соматичного стану покращується на 22,77%, через 6 місяців – на 38,62%, через рік – на 48,15% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність гіперпластичного процесу ендометрія в комбінації з ерозією шийки матки, хронічними запальними захворюваннями додатків матки, міомою матки та періодичними герпетичними висипаннями на слизових оболонках, наявності високих титрів Ig G вірусів простого герпесу I та II типу є групою підвищеного ризику рецидиву гіперплазії в ендометрії або атипії.

2. Усім жінкам підвищеного ризику, після виявлення морфологічного підтвердження вірусного інфікування ендометрія (цитоплазматична вакуолізація епітелію з ознаками метаплазії) – показане протирецидивне лікування з призначенням противірусної терапії препаратом з діючою речовиною «ацикловір» в дозі 200 мг – 5 р/д на протязі 10 днів, із повторним застосуванням під час наступних місячних у дозі 200 мг – 4 р/д 5 днів. Дану терапію потрібно поєднувати із гормональною терапією гестагенами («дідрогестерон» по 20 мг на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу, протягом 3-х місяців).

3. Для психотерапевтичної корекції та профілактики епізодів рецидивів, хворим з гіперпластичними процесами ендометрія в комплекс лікування доцільно включати ноотропний препарат із діючою речовиною «фенібут» по 500 мг 3 рази на добу протягом 6-ти місяців для нормалізації (покращення) якості життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаєв Р. Я., Сібіханкулов А. Х. Спосіб діагностики ступеня гіперплазії ендocerвіксу : пат. 100859 Україна : МПК А61В 8/00. № u201502120 ; заявл. 10.03.2015 ; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15.
2. Авраменко Н. В., Кабаченко О. В., Литвиненко В. В. Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у пацієнок репродуктивного віку : пат. 98862 Україна : МПК А61N 5/00. № u201412579 ; заявл. 24.11.2014 ; опубл. 12.05.2015, Бюл. № 9.
3. Авраменко Н. В.; Кабаченко О. В.; Литвиненко В. В. Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у пацієнок репродуктивного віку : пат. 98863 Україна : МПК А61N 5/00. № u201412580 ; заявл. 24.11.2014 ; опубл. 12.05.2015., Бюл. № 9.
4. Автологічні жирові стовбурові клітини в лікуванні атрофії ендометрія у пацієнок з безплідністю і використанням ДРТ / І. О. Судома та ін. *Здоровье женщины*. 2013. № 4. С. 149–156.
5. Айзятупова Д. Р. Гистероскопия как метод диагностики и лечения патологии эндометрия и миометрия. *Медицина XXI сторіччя* : матеріали 78-го наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнар. участю), 19-20 травня 2016 р. Краматорськ, 2016. С. 64–65.
6. Акушерство и гинекология / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1024 с. (Клинические рекомендации).
7. Алгоритм діагностики доброякісних захворювань матки на основі даних імуногістологічного аналізу / Макаренко М. В., Говсеєв Д. О., Грідчин С. В., Ворона Р. М. *Здоровье женщины*. 2016. № 1. С. 50–52.
8. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии. Справочник врача / под ред. В. О. Бенюка, М. В. Макаренко. Киев, 2016. 510 с.
9. Алтибаєва Д. М., Курочка В. В., Петренко Т. Г. Особливості гормонального гомеостазу при аденоміозі в поєднанні з гіперпластичними

процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. Вип. 2(38). С. 17–20.

10. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих и др. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 12. С. 69–74.

11. Апанасенко Г. Л. Как остановить эпидемию хронических неинфекционных заболеваний. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 1. С. 19–22.

12. Астахов В. М., Бацылева О. В., Пузь И. В. Психодиагностика в репродуктивной медицине. Винница : Нилан, 2017. 411 с.

13. Афиногенова Е. А., Черствый Е. Д. Активный и неактивный аденомиоз: сравнительный анализ в очагах эктопического эндометрия (экспрессия ароматазы P-450, рецепторов эстрогенов А и В, рецепторов прогестерона). *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2016. № 2. С. 74–82.

14. Бабій Н. В. Особливості етапного алгоритму діагностики патології ендометрія в сучасних умовах. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2018. Вип. 20. С. 7.

15. Базюта Л. З. Діагностика порушень клітинного імунітету у жінок із гіперплазією ендометрія. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 3(75). С. 7–10.

16. Базюта Л. З. Роль спадковості у пацієток з гіперплазією ендометрія. *Сучасний вимір медичної науки та практики : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 15-16 травня 2015р. Дніпропетровськ, 2015. С. 30–35.*

17. Базюта Л. З., Польова С. П. Діагностика гормональних порушень при патології ендометрія. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 14, № 2(52). С. 6–9.

18. Базюта Л. З., Польова С. П. Морфологічна діагностика патології ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015. Т. 14, № 3. С. 68–70.

19. Бакун О. В., Цуманець І. О., Купчанко В. Г. Особливості гормонального гомеостазу в жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. 15, № 2. С. 28–31. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.2.56.2016.6>
20. Балтер Р. Б., Михайлов Д. В., Иванова Т. В. Бесплодный брак : Учебное пособие для студентов педиатрического и медико-профилактического факультетов. Самара, 2015. 28 с.
21. Батырова А. К, Мезинова Н. Н, Шаронина Л. Б. О диагностическом и практическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки. *Акушерство и гинекология*. 2003. № 5. С. 71–73.
22. Бенюк В. О. Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки / В. О. Бенюк, Д. М. Алтибаєва, В. М. Гончаренко, В. В. Курочка. *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 30–32.
23. Бенюк В. О. Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія / В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, О. В. Забудський, В. С. Ярмак. *Здоровье женщины*. 2015. № 6. С. 16–21.
24. Бенюк В. О., Гончаренко В. М., Никонюк Т. Р. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 137–142.
25. Бенюк В. О., Ластовецька Л. Д., Щерба О. А. Корекція біотопу піхви у жінок репродуктивного віку з генітальним герпесом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 2. С. 40–46.
26. Білоконь О. О. Вплив першого медичного аборту на гінекологічну захворюваність. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, Ч. 3. С. 75–80.
27. Блесманович А. Е., Алехина А. Г., Петров Ю. А. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки. *Международный журнал экспериментального образования*. 2017. № 4, Ч. 1. С. 18–21.

28. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В. Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017. № 3. С. 18–21.

29. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Шадріна В. С., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія: інфекційний агент чи «пасажир»? *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку* : матеріали другого міжнар. україно-німецького симпозіуму з громадського здоров'я, 22-24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35–37.

30. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В., Павлишин А. В. Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку : пат. № 17538/ЗУ/20 Україна : МПК А61В 17/22, А61В 17/42, А61К 31/18, А61Р 31/12. № u202004077 ; заяв. 06.07.2020 ; опубл. 08.10.2020, Бюл. № 23.

31. Бойчук А. В., Павлишин А. В., Верещагіна Т. В. Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Science, research, development: monografia pokonferencyjna*, Czestochowa, 29.06-30.06.2020 r. Warszawa : Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2020. Vol. 06, № 30. S. 13-15.

32. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67–73.

33. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 1. С. 31–34.

34. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 48–

51.

35. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Роль статевих гормонів у патогенезі проліферативних процесів ендометрію. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13-14 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 67–68.

36. Васюхина А. А., Целкович Л. С. Иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016. № 1-2. С. 13–16.

37. Верещагіна Т. В. Вплив вірусних інфекцій при гіперпластичних процесах ендометрію (огляд літератури). *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 79–80.

38. Верещагіна Т. В. Діагностика гіперпроліферативних процесів ендометрія за допомогою гістероскопії. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 112–113.

39. Верещагіна Т. В. Сучасний погляд на діагностику гіперпластичних процесів ендометрія (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 1. С. 6–13.

40. Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 30–31.

41. Візір К. М., Дубініна В. Г. Фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі. *Здоровье женщины*. 2015. № 2. С. 111–113.

42. Вовк И. Б., Борисюк О. Ю., Горбань Н. Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Медицина газета «Здоров'я*

України». *Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2016. № 2(22). С. 70–73.

43. Вовк І. Б., Горбань Н. Е., Борисюк О. Ю. Гіперплазія ендометрія (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2016. № 5. С. 10-17. DOI: 10.15574/HW.2016.111.10

44. Волох О. А., Татарчук Н. М. Стан системи "Епітелій - сполучна тканина" шийки матки при патологічних процесах ендометрія. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2017. Вип. 19. С. 276.

45. Воскобойникова О. Р., Зражевська Р. Г. Роль ультразвукової доплерографії в оцінці ефективності реабілітації ендометрія у пацієнток з невынашиванням вагітності. *Ультразвукова і функціональна діагностика*. 2013. № 3. С. 95.

46. Восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом в практике семейного врача / Л. В. Снопкова, В. И. Черепова, Л. И. Кандыба, И. Н. Сыкал. *Сімейна медицина*. 2015. № 2. С. 192.

47. Вплив вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія / Т. В. Верещагіна, В. В. Сопель, Б. О. Ониськів, Б. М. Бегош. «*YOUNG SCIENCE 2.0*» : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 23–24.

48. Гатина Г. А., Махмудова А. Р., Магомедханова Д. М. Воздействие искусственного прерывания беременности в I триместре на нейроэндокринную систему женщины. *Мать и дитя* : материалы X Регионального научн. форума, 17 марта 2017 г. Казань, 2017. С. 223-224.

49. Герман Д. Г. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету. *Репродуктивная эндокринология*. 2016. № 3. С. 39–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.29.39-43>

50. Гилязутдинов И. А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве : руководство для врачей. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 431 с.

51. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И. Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 304 с.
52. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В.Н. Серова, И. Б. Манухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 690 с.
53. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., Новикова Е. И. Искусственное бесплодие современных женщин (медицинские и социальные аспекты). *Мать и дитя* : материалы X регионального научн. форума, 17 марта 2017 г. Казань, 2017. С. 224-225.
54. Гнатко О. П., Скурятіна Н. Г. Поліпи ендометрія і непліддя в жінок пізнього репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 84–87. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4781>
55. Гнатко О. П., Скурятіна Н. Г., Кравченко О. А. Гістерорезектоскопія в лікуванні хворих з гіперпластичними процесами ендометрія. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. № 3. С. 62-66.
56. Гомболевская Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Москва, 2016. 25 с.
57. Гомон М. Л. Зміни психосоматичного стану жінок, що готуються до оперативного втручання на матці. *Здоровье женщины*. 2014. № 7. С. 71–70.
58. Гончаренко В. М. До питання пошуку нових патоморфологічних критеріїв діагностики гіперпластичних процесів ендометрію. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. № 1. С. 50–55.
59. Гончаренко В. М. Інноваційні підходи до оперативного лікування жінок репродуктивного та перменопаузального віку з

гіперпластичними процесами ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016. № 6. С. 41–45. DOI: 10.15574/HW.2016.112.41

60. Гончаренко В. Н. Характеристика гормональных взаимоотношений у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. *Здоровье женщины*. 2015. № 9. С. 98-100. DOI: 10.15574/HW.2015.105.98

61. Гончаренко Г. Ю. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у пост менопаузі. *Morphologia*. 2018. Т. 12, № 3. С. 51–55. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.51-55>

62. Гончаренко Г. Ю. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. *World science*. 2018. Т. 5, № 6(34). С. 50–53. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5854

63. Горальський Л. П., Хомич В. Т., Кононський О. І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навч. посіб. Житомир : Полісся, 2015. 286 с.

64. Гошовська А. В. Кореляційні паралелі на клітинному рівні при гіперпроліферативних процесах ендометрія. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 2. С. 58–61. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.76>

65. Григоренко А. Н., Гордийчук А. Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. *Репродуктивная эндокринология*. 2017. № 3. С. 31–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.31-43>

66. Грідчін С. В. Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції. *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 148–149.

67. Гроховська М. В. Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з

екстрагенітальною патологією. *Здоровье женщины*. 2015. № 3. С. 102–104. DOI 10.15574/HW.2015.99.102

68. Гроховська М. В. Кореляційні паралелі на клітинному рівні при гіперпроліферативних процесах ендометрія. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 15, № 2. С. 58–61. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.76>

69. Гроховська М. В. Оцінка клітинних процесів при гіперплазіях ендометрію у жінок з екстрагенітальною патологією. *Архів клінічної медицини*. 2015. № 1. С. 11–13.

70. Гюльмамедова И. Д. Привычные неэффективные имплантации и особенности рецептивности эндометрия у женщин. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2014. Т. 19, № 3. С. 36–42.

71. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Н. А. Редько, В. А. Джупин. *Репродуктивная эндокринология*. 2014. № 5. С. 22–32.

72. Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного віку з доброякісними гіперплазіями матки / В. К. Кондратюк та ін. *Здоровье женщины*. 2016. № 7. С. 121–124. DOI: 10.15574/HW.2016.113.121

73. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 312 с.

74. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. Гиперплазия эндометрия. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 112 с.

75. Доброхотова Ю. Э., Якубова К. К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. № 10. С. 14–16.

76. Дронова В. Л., Корниенко С. М. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни женщин с патологией эндометрия на фоне миомы матки. *Медичні перспективи*. 2017. Т. 22, № 1. С. 81–88.

77. Дубініна В. Г., Візір К. М. Вплив комплексної терапії неатипової гіперплазії ендометрія з включенням препаратів, що містять таргетні селективні фітомолекули, на стан маткового кровообігу у жінок репродуктивного віку. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ : Юстон, 2016. Вип. 2(38). С. 162–166.

78. Дубініна В. Г., Візір К. М. Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період. *Здоровье женщины*. 2016. № 7. С. 141–143. DOI: 10.15574/HW.2016.113.141

79. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії / З. В. Чумак та ін. *Здоровье женщины*. 2015. № 9. С. 78–80.

80. Жук С. І., Ночвіна О. А. Особенности личностного реагирования и психического состояния женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Акушерство, гинекология и неонатология (Ереван)*. 2015. Т. 9, № 1. С. 15–21.

81. Закордонець Р. М. Оптимізація методів лікування патології ендометрію у пацієнток перименопаузального періоду з екстрагенітальною патологією : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2019. 21 с.

82. Замыслова В. П., Боровкова Л. В., Мотовилова Т. М. Низкочастотная электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности. *Медицинский альманах*. 2017. № 6. С. 32–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2017-6-32-35>

83. Запорожан В. М., Фетеску С. А. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивная эндокринология*. 2015. № 1. С. 15–18.

84. Иммуногистохимические методы : руководство / ed. by G. L. Kumar, L. Rudbeck; пер. с англ. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. Москва : Дако, 2011. 224 с.

85. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин различных возрастных групп с бесплодием и гиперпластическими процессами в эндометрии / Н. А. Арутюнян и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15, № 3. С. 15–19.
86. Исмаилова Ю. С., Ахметов Ж. Б. Анализ патологии эндометрия женщин различных возрастных групп. *Вестник КазНМУ*. 2014. № 4. С. 16–19.
87. История гистероскопии. Этапы развития гистероскопии. *Meduniver.com. Все о медицине* : веб-сайт. URL: <https://meduniver.com/Medical/Gynecologia/114.html> (Дата обращения: 13.11.2019)
88. История развития гистероскопии. *Medbe.ru* : веб-сайт. URL: <http://medbe.ru/materials/gisterorezektoskopiya/istoriya-razvitiyagisteroskopii> (Дата обращения: 12.09.2019)
89. Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ / Т. Д. Задорожна, Б. М. Венцківський, С. М. Килихевич, І. В. Поладич. *Патологія*. 2016. № 1. С. 61–67. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.1.71183
90. Каминский В. В., Онищик Л. Н. Применение Прогестерона в акушерстве (обзор литературы). *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015. Вип. 1. С. 4–12.
91. Карпунина Т. И. Микрофлора влагалища и сенсбилизация к микробным антигенам у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016. Приложение. Ч. II. С. 569–570.
92. Кишакевич І. Т., Коцабин Н. В., Радченко В. В. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 2. С. 24–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.24-27>

93. Класифікація гіперпроліферативних процесів ендометрія (розроблена субкомітетом по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена ВООЗ, 1994). *Сучасні принципи діагностики і лікування гіперпластичних процесів ендометрія* : методичні рекомендації (Згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676) / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України; Т. Ф. Татарчук та ін. Київ, 2005. С. 5–6.

94. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Э. К. Айламазян и др. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. № 6. С. 17–25.

95. Клинические рекомендации - послеродовый эндометрит / МЗ РФ. 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/poslerodovyyj-endometrit_14195 (Дата обращения: (12.05.2020)

96. Клинический взгляд на гиперплазию и интраэпителиальную неоплазию эндометрия-молекулярно-генетические механизмы у пациенток климактерического возраста / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, А. А. Бондаренко, Ю. И. Гужевская. *Здоровье женщины*. 2015. № 8. С. 146–150.

97. Коваленко Є.П., Татарчук Т.Ф., Кубишкін А. В., Литвинова С. В., Алієв Л. Л., Редько Н. А., Герман Д. Г. Спосіб діагностики запалення при гіперплазії ендометрія : пат. 91913 Україна : МПК А61В 10/00. № u201400037 ; заявл. 08.01.2014 ; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 14.

98. Кожарко І. О., Рак Л. М., Никифор Л. В. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. 13, № 2. С. 205–207.

99. Козырева Е. В., Давидян Л. Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений*.

Поволжский регион. Медицинские науки. 2015. № 4(36). С. 124–131.

100. Комплексна терапія аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, Д. М. Алтибаєва, В. М. Гончаренко, В. В. Курочка. *Здоровье женщины.* 2016. № 4. С. 131–134. DOI: 10.15574/HW.2016.110.131

101. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом / Н. А. Щербина и др. *Здоровье женщины.* 2016. № 4. С. 124–127. DOI: 10.15574/HW.2016.110.124

102. Коритко О. О. Лікування пацієток з безплідністю, асоційованою з метаболічним синдромом. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. № 6. С. 459–462. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112893

103. Корнацька А. Г., Вовк І. Б., Чубей Г. В. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки на тлі запальних захворювань органів малого таза. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2016. Вип. 2(38). С. 234–240.

104. Корниенко С. М. Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период. *Здоровье женщины.* 2017. № 2. С. 118–121. DOI: 10.15574/HW.2017.118.118

105. Корниенко С. М. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием. *Здоровье женщины.* 2015. № 6. С. 128–130. DOI: 10.15574/HW.2015.102.128

106. Корниенко С. М. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием. *Здоровье женщины.* 2015. № 5. 141–144. DOI: 10.15574/HW.2015.101.141

107. Корнієнко С. М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки "холодної петлі". *Репродуктивна ендокринологія.* 2017. № 3. С. 44–49. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.44-49>

108. Косей Н. В., Регеда С. И., Западенко А. И. Гиперпролиферативная патология женской репродуктивной системы: роль агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2018. № 3. С. 24–31.
109. Коцабин Н. В., Макарчук О. М. Анамнестичні фактори, які формують репродуктивне здоров'я жінок із неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro*. *Здоровье женщины*. 2016. № 8. С. 140–143. DOI: 10.15574/HW.2016.114.140
110. Коцабин Н. В., Макарчук О. М. Особливості експресії ядерних стероїдних рецепторів в ендометрії у жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі. *Здоровье женщины*. 2016. № 9. С. 155–158. DOI: 10.15574/HW.2016.115.155
111. Кубишкін А. В., Татарчук Т. Ф., Коваленко Є.П., Литвинова С. В., Алієв Л. Л., Філоненко Т. Г., Герман Д. Г. Спосіб моніторингу інтенсивності запалення при гіперплазії ендометрія : пат. 91915 Україна : МПК А61В 10/00. № u201400039 ; заявл. 08.01.2014 ; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14.
112. Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. *Гинекология*. 2016. Т. 18, № 2. С. 44–50.
113. Курик О. Г., Каленська О. В. Імунохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014. № 1. С. 100–105.
114. Курочка В. В., Алтібаєва Д. М., Ковальчук Х. В. Функціональний стан ендо- і міометрію у жінок з доброякісною патологією матки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. С. 213.
115. Латій К. В. 90-річний досвід застосування гістероскопії у клінічній практиці: досягнення та перспективи. *Одеський медичний журнал*. 2017. № 5. С. 63–70.

116. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, О. В. Большакова, Обухова Е. А. *Проблемы репродукции*. 2017. № 2. С. 33–36. DOI [10.17116/repro201723233-36](https://doi.org/10.17116/repro201723233-36)
117. Лызикова Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 3(45). С. 9–16.
118. Лысенко О. В., Рождественская Т. А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинатного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66, № 4. С. 46–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD66446-50>
119. Макарчук О. М., Гаврилюк Г. М., Абдулрахман Абдулбасет Мослем. Особливості анамнезу, що формують здоров'я жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами міометрію. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. № 2 (38). С. 266–269.
120. Малачинська М. Й. Офісна гістероскопія – питання профілактики запальних ускладнень. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 3. С. 60–62. DOI: [10.15574/HW.2015.99.60](https://doi.org/10.15574/HW.2015.99.60)
121. Мелихова Т. В. Значение гистероскопии в диагностике аденомиоза. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 2(42). С. 96–99.
122. Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, С. В. Бенюк, Д. М. Алтибаєва. *Здоров'я жінчини*. 2017. № 4. С. 115–117.
123. Меньшиков В. Н. Микробиологические и вирусологические методы исследования. Москва : Медицина, 2015. 278 с.

124. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян и др. Москва, 2015. 74 с.
125. Мінцер О. П. Статистичні методи дослідження при виконанні дисертаційних робіт. *Практична медицина*. 2016. № 2. С. 35–42.
126. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, Д. Э. Цыплаков, М. Е. Железова. *Практическая медицина*. 2017. № 7. С. 87–91.
127. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, Д. Э. Цыплаков, М. Е. Железова. *Практическая медицина*. 2017. № 7. С. 87–91.
128. Назаренко Г. И. Лабораторные методы исследования. Москва : Медицина, 2016. 342 с.
129. Нарушение экспрессии белков MGMT и эзрина при гиперплазии эндометрия, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и высококодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме / Е. А. Коган и др. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 2. С. 44–48.
130. Нарушение экспрессии белков межклеточных контактов и адгезии при гиперплазии эндометрия, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии, высококодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме / Е. А. Коган, С. И. Аскольская, Р. Р. Сагидныкова, Н. М. Файзуллина. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 11. С. 68–73.
131. Новикова О. В., Лозовая Ю. А. Показатели фертильности при рецидивах атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. *Репродуктивные технологии в онкологии : материалы Междунар. науч.-практ. конф., 22-23 мая 2015 г. Обнинск, 2015*. С. 26.
132. Носенко О. М., Дорошенко В. Е. Лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрію у пацієнок з безпліддям залежно від їхньої маси тіла. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. 2. С. 104.

133. Ночвина Е. А. Качество жизни женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2015. № 4(4). S. 124–129.
134. Овчарук Э. А., Лапочкина Н. П., Овчарук В. Л. Применение липосомальной эмульсии с дигидрокверцетином для лечения хронических эндометритов с аутоиммунными нарушениями при бесплодии. *Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы V межрегион. конф. с междунар. участием, 27-28 сент. 2017 г. Иваново, 2017. С. 177–178.*
135. Олина А. А. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006. № 4. С. 71–76.
136. Оразов М. Р., Сулаева О. Н., Новенко Е. Н. Нейрососудистые отношения в стенке матки при аденомиозе, осложненном синдромом тазовой боли. *Морфология*. 2015. Т. 1, № 9. С. 52–57.
137. Оразов М. Р., Чайка А. В., Носенко Е. Н. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. № 8. С. 6–10.
138. Організація та проведення імуногістохімічних досліджень : метод. рекомендації / В. М. Гончаренко та ін. Київ, 2015. 33 с.
139. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3-х т. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер; пер. с англ.; под ред. Е. А. Коган. Москва : Логосфера, 2014. Т. 1: гл. 1-10. С. 47–121, 377–455.
140. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3-х т. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер; пер. с англ.; под ред. Е. А. Коган. Москва : Логосфера, 2016. Т. 3: гл. 21-29. С. 1139–1205.
141. Особливості аеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія / І. Б. Вовк та ін.

Здоровье женщины. 2016. № 2. С. 102–106.

142. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія / І. Б. Вовк та ін. *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 102–106.

143. Особливості матково-яєчникового кровотоку при проліферативних процесах матки / А. М. Громова та ін. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Рівне : ПП Естери, 2017. Вип. 2(40). С. 101–104.

144. Оцінка психосоматичного стану у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, В. В. Сопель, Т. В. Верещагіна. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 173–174.

145. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015. № 2. С. 123–127.

146. Павловская М. А. Современный взгляд на проблему лечения гиперплазии эндометрия. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015. № 3. С. 32–39.

147. Павловская М. А., Гутикова Л. В. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: иммуноморфологические особенности патологии. *Медицинские новости*. 2015. № 5. С. 70–73.

148. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита / Т.М. Мотовилова и др. *Медицинский альманах*. 2017. № 6. С. 91–94.

149. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский и др. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 1. С. 27–34.

150. Патогенетические особенности макротипов хронического

ендометрита / В. Е. Радзинский и др. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 1. № 27–34.

151. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский и др. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 1. № 27–34.

152. Патология эндометрия: (диагностические и лечебные аспекты) / В. А. Кулавский и др. Уфа : Здоровоохранение Башкортостана, 2018. 328 с.

153. Петренко Н. В. Діагностичні маркери ендокринного безпліддя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 165–167.

154. Петров Ю. А., Арндт И. Г., Галущенко Е. М. Иммуногистологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний женских половых органов. *Молодой ученый*. 2016. № 22 (126). С. 25–26.

155. Пирогова В. І., Шурпяк С. О. Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоровье женщины*. 2015. № 6. С. 60–64.

156. Підручняк Д. Б., Волощук І. І. Сучасний підхід до лікування хронічного ендометриту вірусної етіології. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2014. Вип. 16. С. 27.

157. Подольський В. В. Корекція порушень вегетативного гомеостазу в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 112–119.

158. Подольський В. В. Спосіб лікування мікрогландулярні гіперплазії шийки матки у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу : пат. 100902 Україна : МПК А61Р 15/02, А61К 35/00. № u201502465 ; заявл. 19.03.2015 ; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15.

159. Подольський В. В., Задорожна Т. Д., Пустовалова О. І. Спосіб діагностики мікрогландулярні гіперплазії шийки матки у жінок із

порушеннями вегетативного гомеостазу : пат. 99668 Україна : МПК G01N 33/48, A61B 10/00. № u201501631 ; заявл. 24.02.2015 ; опубл. 10.06.2015, Бюл. № 11.

160. Подольський В. В., Лісяна Т. О., Пономарьова І. Г. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу. *Здоровье женщины*. 2015. № 2. С. 142–150.

161. Пономаренко К. Ю. Рецептивність ендометрія у жінок з порушеннями в репродуктивній системі. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66, № 4. С. 90–97.

162. Потапов В. А. Целесообразность применения L-аргинина в терапии недостаточности лютеиновой фазы у пациенток репродуктивного возраста. *Медицина газета Здоров'я України*. 2016. № 2. С. 2–3.

163. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом / А. А. Конопля, С. А. Гавриш, А. И. Конопля, А. Л. Локтионов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 5. С. 9–22. DOI: [10.17116/kurort2016519-22](https://doi.org/10.17116/kurort2016519-22)

164. Прудніков П. М. Роль ехографічних досліджень у тактиці ведення жінок з аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, Ч. 2. С. 113-119.

165. Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.

166. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Добрецова Т. А. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям. *StatusPraesens. гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016. № 2. С. 126–132.

167. Рак Л. М. Стан порожнини матки та ендометрію у жінок з безпліддям трубного генезу на етапі підготовки їх до допоміжних

технологій. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. Т. 3, № 4. С. 92-95.

168. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С. С. Аганезов, Н. В. Аганезова, А. В. Мороцкая, К. Ю. Пономаренко. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66, № 3. Р. 135–142. doi: 10.17816/JOWD663135-142.

169. Ринжук Л. В., Ринжук В. Є., Боднарюк О. І. Спосіб діагностики гіперплазії ендометрія у дівчаток-підлітків : пат. 105107 Україна : МПК А61В 8/00. № u201507085 ; заявл. 16.07.2015 ; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.

170. Роль бактериологических пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии / К. В. Шелепо, Т. Г. Михайленко, А. М. Савичева. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Вып. 4. С. 65–75.

171. Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки / В. О. Бенюк, Д. М. Алтибасва, В. М. Гончаренко, В. В. Курочка. *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 30–32.

172. Роль інфекційних збудників у жінок дітородного віру з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, Т. В. Верещагіна, В. С. Шадріна, О. І. Хлібовська, В. І. Коптюх. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 56–62.

173. Роль НОХ-генов при заболеваниях репродуктивной системы женщины, ассоциированных с бесплодием / Е. А. Князева и др. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 11. С. 16–22. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.16-22>

174. Руженков В. А., Швец К. Н. Медико-психологические характеристики и психические расстройства при генитальном эндометриозе (распространенность, клиника и терапия). *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2016. № 19 (240), вып. 35. С. 23-29.

175. Рыкова О. В. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики: мнение Практического комитета Американского

общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine). *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 98–100.

176. Самойлова М. В. Удосконалення методів діагностики та лікування ендометріозу яєчників, профілактики рецидивів і покращення репродуктивного прогнозу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ; 2015. 15 с.

177. Сельський П. Р., Слива А. Ф., Слива В. В. Аналіз клініко-епідеміологічних аспектів гіперпластичних процесів ендометрію жінок із застосуванням багатопараметричної нейромережевої кластеризації. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2/3. С. 166–170.

178. Скоротіжук Н. І., Шевчук М. М. Вплив хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів на стан ендометрію. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2018. Вип. 20. С. 27.

179. Скрипкар Ю. Інфекційний фактор у генезі гіперпластичних процесів ендометрія. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2015. Вип. 17. С. 37.

180. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия / И. И. Куценко, Э. Р. Аракелян, И. О. Боровиков, Ю. С. Сафронова. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 2. С. 283. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12277> (дата обращения: 28.04.2021).

181. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрит) : проект клинических рекомендаций по ведению больных / под ред. Л. В. Адамяна. Москва, 2015. 92 с.

182. Табакман Ю. Ю., Солопова А. Г., Биштави А. Х. От каменных топоров к аспирационной биопсии. Современные рекомендации по диагностике рака эндометрия. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016. № 2. С. 108–114.

183. Тангилова Ю. А., Тангиров А. А. Гистероскопическое

исследование хронического эндометрита. *Хист : Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2016. Вип. 18. С. 33.

184. Татарчук Т. Ф., Бурлака О. В., Корінна К. О. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія. *Ліки та життя : матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу, 15-18 лютого 2005 р. Київ, 2005*. С. 100–101.

185. Татарчук Т. Ф., Герман Д. Г. Особенности ультразвуковой картины полипов и микрополипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016. Т. 6., № 4. С. 430–439.

186. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Тутченко Т. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015. № 5. С. 7–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.7-13>

187. Тихомиров А. Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии. *Мать и дитя*. 2017. № 3. С. 14–16.

188. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Оптимизация лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе. *Вестник ВолгГМУ*. 2015. №. 3. С. 112–117.

189. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Исаева Л. В. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Вестник ВолгГМУ*. 2017. № 4(64). С. 25–28.

190. Толстанова Г. А. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, Ч. 2. С. 156–163.

191. Толстанова Г. О. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, Ч. 1. С. 212–217.

192. Толстанова Г. О. Роль ехографічних досліджень у діагностиці безпліддя у жінок з патологією ендометрія. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, Ч. 3. С. 148–155.
193. Толстанова Г. О. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, Ч. 2. С. 261.
194. Туманский В. А., Чепец А. В. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриоидной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии. *Патология*. 2016. № 1. С. 22–28. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165.
195. Фетеску С. А. Коморбідні стани у хворих на гіперпластичні процеси ендометрію. *Лікарська справа. Врачебное дело*. 2015. № 1/2. С. 157–159.
196. Фетеску С. А. Роль дендритних клітин у регуляції тканинного проліферативного потенціалу при гіперпластичних процесах ендометрія. *Одесский медицинский журнал*. 2015. № 3. С. 46–50.
197. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / З. М. Гатагажева, З. Х. Узденова, М. М. Гатагажева, Д. О. Сапралиева. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2017. № 5. С. 79–81.
198. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л. И. Мальцева и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15, № 5. С. 102–105. DOI [10.17116/rosakush2015154102-105](https://doi.org/10.17116/rosakush2015154102-105)
199. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л. И. Мальцева и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15, № 5. С. 102–105. DOI [10.17116/rosakush2015154102-105](https://doi.org/10.17116/rosakush2015154102-105)
200. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в

эндометрии и улучшения фертильности : информационный бюллетень / В. Е. Радзинский и др. Москва : Редакция журнала «*Status Praesens*», 2016. 24 с.

201. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима, Е. К. Яковчук, М. А. Дижан. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016. № 4-5. С. 14–23.

202. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, Е. А. Коган. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 3. С. 40–44.

203. Чорненька Г. М. Морфологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрія за умов поліморбідності у жінок репродуктивного віку, що проживають на йоддефіцитній території. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 148–150. DOI 10.11603/24116-4944.2016.1.6034

204. Чорненька Г. М., Корда І. В., Боднар Я. Я. Особливості екстрагенітальної соматичної патології та структурної трансформації ендометрія в жінок репродуктивного віку із первинним і вторинним непліддям. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 88–92. DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8044

205. Чорненька Г. М., Логаш М. В. Морфологічні особливості ендометрія у жінок репродуктивного віку: аналіз морфометричних показників. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 146–150. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9275>

206. Шелепо К. В., Михайленко Т. Г., Савичева А. М. Роль бактериологических пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. № 4. С. 65–75.

207. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд. перераб и доп. Москва : ГЭОТАР-

Медиа, 2020. 1112 с.

208. Юзько О. М., Руденко Н. Г. Досягнення та проблемні питання репродуктології України. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017. № 2(40). С. 306–311.

209. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Muñz, M.C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter. *Microbiome*. 2017. Vol. 5, № 1. P. 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.

210. Accuracy of Two-Dimensional Transvaginal Sonography and Office Hysteroscopy for Detection of Uterine Abnormalities in Patients with Repeated Implantation Failures or Recurrent Pregnancy Loss / M. Shiva et al. *Int J Fertil Steril*. 2018. Vol. 11, № 4. P. 287–292. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5134.

211. ACOG Committee Opinion No. 631: Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015. Vol. 125, Issue 5. P. 1272–1278.

212. Aflatoonian A., Baradaran Bagheri R. B., Hosseinisadat R. The effect of endometrial injury on pregnancy rate in frozenthawed embryo transfer: A randomized control trial. *Int J Reprod BioMed*. 2016. Vol. 14, № 7. P. 453–458.

213. American college of Surgeons. Inspiring Quality: Highest Standards, Better Outcomes.

214. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / Y. Q. Chen, R. L Fang., Y. N. Luo, C. Q. Luo. *BMC Womens Health*. 2016. Vol. 16, № 1. P. 60. DOI: [10.1186/s12905-016-0341-3](https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3)

215. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence / B. Zhu et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016. Vol. 14, № 1. P. 66. DOI: 10.1186/s12958-016-0198-1.

216. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis / N. V. Apostolopoulos, K. I. Alexandraki, A. Gorry, A. Coker. *Arch Gynecol Obstet*. 2016. Vol. 293, № 2. P. 439–445. DOI: [10.1007/s00404-](https://doi.org/10.1007/s00404-)

015-3855-2

217. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R. L. Fang et al. *Am. J. Transl. Res.* 2016. Vol. 8, № 3. P. 1581–1592.

218. Best practice in outpatient hysteroscopy : Green-top Guideline № 59 / Royall College of Obstetricians and Gynecologists. 2011. 22 p. URL: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg59hysteroscopy.pdf> (Last accessed: 23.06.2019).

219. Bhurke A. S., Bagchi I. C., Bagchi M. K. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol. 75, № 3. P. 237–245. DOI: 10.1111/aji.12473.

220. Biopsy- induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action / Y. Gnainsky et al. *Reproduction.* 2015. Vol. 149, № 1. P. 75–85. DOI: 10.1530/REP-14-0395.

221. Boychuk A. V., Vereshchahina T. V., Nikitina I. M. Estimation of Relative Risk of Development and Informativeness of Diagnostic Methods of Hyperproliferative Processes of Endometrium. *Wiadomości Lekarskie.* 2020. Vol. LXXIII, № 9, Pt. II. P. 2011–2017. DOI: 10.36740/WLek202009220.

222. BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy / S. Umranikar et al. *Gynecol Surg.* 2016. Vol. 13, № 4. P. 289–303. DOI: [10.1007/s10397-016-0983-z](https://doi.org/10.1007/s10397-016-0983-z)

223. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraeln et al. *Peer J.* 2016. Vol. 4. P. e1602. DOI: 10.7717/peerj.1602. eCollection 2016.

224. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. S. Lee. *Clin Exp Reprod Med.* 2016. Vol. 43, № 4. P. 185–192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.

225. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception /

E. Cicinelli et al. *Am J Reprod Immunol.* 2018. Vol. 79, № 1. P. e12782. DOI: [10.1111/aji.12782](https://doi.org/10.1111/aji.12782).

226. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. E. Bouet et al. *Fertil Steril.* 2016. Vol. 105, № 1. P. 106-110. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2015.09.025](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025)

227. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu et al. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. Vol. 15, № 1. P. 16. DOI: [10.1186/s12958-017-0233-x](https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x)

228. Chronic Endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Vol. 75, № 1. P. 13–22. DOI: [10.1111/aji.12438](https://doi.org/10.1111/aji.12438).

229. Chronopoulou E., Harper J. C. IVF culture media: past, present and future *Hum Reprod Update.* 2015. Vol. 21, № 1. P. 39–55. DOI: [10.1093/humupd/dmu040](https://doi.org/10.1093/humupd/dmu040)

230. Cloninger C. R., Svrakic D. M., Przybeck T. R. A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Arch Gen Psychiat.* 1993. Vol. 50, № 12. P. 975–990. DOI: [10.1001/archpsyc.1993.01820240059008](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008).

231. Coexistence of adenomyosis and endometrioid endometrial cancer: Role in surgical guidance and prognosis estimation / S. Gizzo et al. *Oncol Lett.* 2016. Vol. 11, № 2. P. 1213–1219. DOI: [10.3892/ol.2015.4032](https://doi.org/10.3892/ol.2015.4032)

232. Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens / S. Tetikkurt et al. *Mol Clin Oncol.* 2018. Vol. 9, № 2. P. 231-237. DOI: [10.3892/mco.2018.1660](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1660).

233. Cohen R. A., Check J. H., Dougherty M. P. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *J Assist Reprod Genet.* 2016. Vol. 33, № 2. P. 221–229. DOI: [10.1007/s10815-015-0619-7](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0619-7).

234. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212, № 5. P. 611–619. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.

235. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis / R. Beryl et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 212, № 4. P. 450–455. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.015.

236. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and metaanalysis / A. Vitagliano et al. *Fertil Steril.* 2018. Vol. 110, № 1. P. 103–112. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017

237. Elevated plasma levels of lysophosphatidic acid and aberrant expression of lysophosphatidic acid receptors in adenomyosis / B. Yang et al. *BMC Womens Health.* 2017. Vol. 17, № 1. P. 118. DOI: 10.1186/s12905-017-0474z

238. Endometrial hyperplasia: A review / J. L. Brun, E. Descat, B. Boubli, D. Dallay. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016. Vol. 35, № 6. P. 542–550. DOI:10.1016/s0368-2315(06)76444-4

239. Errol R. Norwitz, Kelley E. Conroy. Cervical insufficiency. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1979914-overview>. (Last accessed: 13.06.2018).

240. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, № 6. P. 684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075

241. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, № 6. P. 684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075

242. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent

pregnancy loss / A. Fukui, A. Funamizu, R. Fukuhara, H. Shibahara. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017. Vol. 43, № 11. P. 1678–1686. DOI: 10.1111/jog.13448

243. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy / J. H. Yang et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 12. P. e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857

244. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy / J. H. Yang et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 12. P. e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857.

245. For the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N. P. Johnson et al. *Hum Reprod.* 2017. Vol. 32, № 2. P. 315–324. DOI: 10.1093/humrep/dew293

246. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy / Y. Kuribayashi et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017. Vol. 43, № 9. P. 1465–1471. DOI: 10.1111/jog.13408

247. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis / C. N. Herndon et al. *Reprod Sci.* 2016. Vol. 23, № 10. P. 1289–1303. DOI: 10.1177/1933719116650758.

248. Gupte V., Luthra U. Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. *J Pharm Anal.* 2017. Vol. 7, № 4. P. 203–207. DOI: 10.1016/j.jpha.2017.03.005.

249. Hapangama D. K., Kamal A. M., Bulmer J. N. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update.* 2015. Vol. 21, № 2. P. 174–193. DOI: 10.1093/humupd/dmu053.

250. High levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1/sFlt1 and low levels of vascular endothelial growth factor in follicular fluid on the day of oocyte retrieval correlate with ovarian hyperstimulation syndrome regardless of the stimulation protocol / A. J. Jakimiuk et al. *J Physiol Pharmacol.* 2017. Vol. 68, № 3. P. 477–484.

251. Histological component quantification for the evaluation of

endometrial receptivity in women with natural cycles undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / D. Y. Wang, L. Tian, D. Shen, Z. J. Yang. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 56, № 3. P. 368–370. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.04.019.

252. Hot topic: 16S rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus / S. G. Moore et al. *J Dairy Sci.* 2017. Vol. 100, № 6. P. 4953–4960. DOI: 10.3168/jds.2017-12592.

253. Hot topic: 16s rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus / S. G. Moore et al. *J Dairy Sci.* 2017. Vol. 100, № 6. P. 4953–4960. DOI: 10.3168/jds.2017-12592.

254. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: A cost analysis and systematic review / Y. Mouhayar, O. Yin, S. L. Mumford, J. H. Segars. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 213. P. 107–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.025.

255. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies / F. Gkrozou et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291, № 6). P. 1347–1354. DOI: 10.1007/s00404-014-3585-x.

256. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a metaanalysis on four major endometrial pathologies / F. Gkrozou et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291, № 6. P. 1347–1354. DOI: 10.1007/s00404-014-3585-x

257. Hysteroscopy: A necessary method for detecting uterine pathologies in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding or increased endometrial thickness / F. Sarvi et al. *Turk J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 13, № 4. P. 183–188. DOI: 10.4274/tjod.66674

258. Hysteroscopic Resection of Premalignant and Malignant Endometrial Polyps: Is it a Safe Alternative to Hysterectomy? / O. Elyashiv et al. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 7. P. 1200–1203. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.002.

259. Immune cells in the female reproductive tract / S. K. Lee, C. J.

Kim, D. J. Kim, J. H. Kang. *Immune Netw.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 16–26. DOI: 10.4110/in.2015.15.1.16.

260. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I / G. F. Peres et al. *Onco Targets Ther.* 2018. Vol. 11. P. 3949–3958. DOI: 10.2147/OTT.S160014.

261. Korniyenko S. M. Infertility and personality of the late reproductive age patients with the endometrial pathology. *Здоровье женщины.* 2015. № 4. P. 126–128. DOI: 10.15574/HW.2015.100.126

262. Kumari M., Gupta A. S. A prospective comparative study to evaluate the efficacy of ultrasonography and hysteroscopy and their correlation with the histopathology of endometrium in a case of abnormal uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 4, № 6. P. 1926–1935. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151288>

263. Lax S. F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Der Pathologe.* 2016. Vol. 4, № 6. P. 521–525. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.

264. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia / M. M. El Behery et al. *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22, № 3. P. 329–334. DOI: 10.1177/1933719114542014.

265. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya et al. *Am J Reprod Immunol.* 2017. Vol. 78, № 5. P. e12719. DOI: 10.1111/aji.12719.

266. Management of endometrial hyperplasia : Green-top Guideline № 67. RCOG/BSGE Joint Guideline / Royall College of Obstetricians and Gynecologists. 2016. 31 p. URL: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf (Last accessed: 14.11.2017).

267. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age / T. V. Vereshchahina, A. V. Boychuk, Y. B.

Yakymchuk, I. M. Nikitina, T. V. Datsko. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, № 3, Pt. 1. P. 388–394. DOI: 10.36740/WLek202103102.

268. MRI for adenomyosis: a pictorial review / L. Agostinho et al. *Insights Imaging*. 2017. Vol. 8, № 6. P. 549–556. DOI: 10.1007/s13244-017-0576-z.

269. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias / E. Emons et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. Vol. 75, № 2. P. 135–136. DOI: 10.1055/s-0034-1396256.

270. Outcome of diagnostic hysteroscopy for suspected endometrial polyp on Ultrasound: the Birmingham Women’s Experience / A. Mahmud, M. Abbasher, N. Nunes, I. Hassan. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. Vol. 206. P. e128–e193. DOI:[10.1016/j.ejogrb.2016.07.407](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.407)

271. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Ye. Horban et al. *J Med Life*. 2019. Vol. 12, № 3. P. 266–270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.

272. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M. R. Walther-António et al. *Genome Med*. 2016. Vol. 8, № 1. P. 122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y

273. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli et al. *Hum Reprod*. 2015. Vol. 30, № 2. P. 323–330. DOI: 10.1093/humrep/deu292.

274. R. Peymani, A. De Cherney. Microbiome, Infection and Inflammation in Infertility. *Genital Infections and Infertility* / ed. by A. M. Darwish. Rijeka : Intech Open, 2016. P. 99–135. DOI: 10.5772/63090.

275. Rižner T. L. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front. Pharmacol*. 2016. Vol. 7. P. 30. DOI: 10.3389/fphar.2016.00030.

276. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques / P. Bakas et al. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014. Vol. 21, № 2. P. 233–237. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.07.023.

277. Serum estradiol levels in controlled ovarian stimulation directly affect the endometrium / K. Ullah et al. *J Mol Endocrinol*. 2017 Vol. 59, № 2. P. 105–119. DOI:10.1530/JME-17-0036.

278. Surgical management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review / N. Pereira et al. *Surg. Res. Pract.* 2015. 2015. P. 914390. DOI: 10.1155/2015/914390

279. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 218, № 6. P. 602. e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.

280. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno et al. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018. Vol. 218, № 6. P. 602. e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012

281. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia / T. Bese et al. *Int J Gynecol Cancer*. 2016. Vol. 16, № 2. P. 809–813. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00533.x.

282. The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age / T. Vereshchahina, A. Boychuk, V. Sopel, B. Behosh, B. Onyskiv. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1494–1501. <https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501>.

283. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2014. Vol. 289, № 6. P. 1363–1369. DOI: 10.1007/s00404-013-3131-2.

284. The role of hysteroscopy in the diagnostic work-up of infertile asymptomatic patients / U. Indraccolo et al. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 41, № 2. P. 124–127.

285. Tuchkina I. O., Vygivska L. A., Novikova A. A. Abnormal uterine bleeding in adolescents: current state of the problem. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 8, P.1752–1754. URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202008130.pdf>. (Last accessed: 12.08.2019)

286. Understanding and improving endometrial receptivity / J. A. Miravet-Valenciano, A. Rincon-Bertolin, F. Vilella, C. Simon. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 27, № 3. P. 187–192. DOI: 10.1097/GCO.000000000000173.

URL: <https://www.facs.org/aboutacs/archives/pasthighlights/bozzinihighlight> (Last accessed: 20.12.2019).

287. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs : / ed. by R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, R. H. Young. 4th ed. Lyon : IARC, 2014. 309 p.(IARC WHO Classification of Tumours. № 6).

288. Women and their Microbes: The Unexpected Friendship / J. A. Younes et al. *Trends Microbiol*. 2018. Vol. 26, № 1. P. 16–32. DOI: [10.1016/j.tim.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008)

289. Wortman M. “See-and-treat” hysteroscopy in the management of endometrial polyps. *Surg. Technol. Int*. 2016. Vol. 28. P. 177–184.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

1. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В. Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017. № 3. С. 18–21.
2. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 48–51.
3. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 1. С. 31–34.
4. Оцінка психосоматичного стану у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, В. В. Сопель, Т. В. Верещагіна. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 173–174.*
5. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67–73.
6. Верещагіна Т. В. Діагностика гіперпроліферативних процесів ендометрія за допомогою гістероскопії. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 112–113.*
7. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Роль статевих гормонів у патогенезі проліферативних процесів ендометрію. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXII наук.-*

- практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, 13-14 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 67–68.
8. Верещагіна Т. В. Вплив вірусних інфекцій при гіперпластичних процесах ендометрію (огляд літератури). *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 79–80.
 9. Верещагіна Т. В. Сучасний погляд на діагностику гіперпластичних процесів ендометрія (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 1. С. 6–13.
 10. Роль інфекційних збудників у жінок дітородного віру з гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, Т. В. Верещагіна, В. С. Шадріна, О. І. Хлібовська, В. І. Коптюх. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 56–62.
 11. Бойчук А. В., Павлишин А. В., Верещагіна Т. В. Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Science, research, development: monografia pokonferencyjna*, Czestochowa, 29.06-30.06.2020 r. Warszawa : Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2020. Vol. 06, № 30. S. 13-15.
 12. The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age / T. Vereshchahina, A. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiv. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1494–1501. <https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501>.
 13. Boychuk A. V., Vereshchahina T. V., Nikitina I. M. Estimation of Relative Risk of Development and Informativeness of Diagnostic Methods of Hyperproliferative Processes of Endometrium. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII, № 9, Pt. II. P. 2011–2017. DOI: 10.36740/WLek202009220.
 14. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Шадріна В. С., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія: інфекційний агент чи «пасажир»? *Громадське здоров'я в соціальному і*

- освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку* : матеріали другого міжнар. україно-німецького симпозіуму з громадського здоров'я, 22-24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35–37.
15. Бойчук А. В., Верещагіна Т. В., Павлишин А. В. Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку : пат. № 17538/ЗУ/20 Україна : МПК А61В 17/22, А61В 17/42, А61К 31/18, А61Р 31/12. № u202004077 ; заяв. 06.07.2020 ; опубл. 08.10.2020, Бюл. № 23.
16. Вплив вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія / Т. В. Верещагіна, В. В. Сопель, Б. О. Ониськів, Б. М. Бегош. «*YOUNG SCIENCE 2.0*» : збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 23–24.
17. Верещагіна Т. В., Коптюх В. І., Хлібовська О. І. Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 20 листопада 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 30–31.
18. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age / Т. V. Vereshchahina, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk, I. M. Nikitina, T. V. Datsko. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, № 3, Pt. 1. P. 388–394. DOI: 10.36740/WLek202103102.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання сучасного акушерства” м.Тернопіль – «Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія» (12-13 квітня 2018 року) *(доповідь, публікація)*;
- XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м.Тернопіль – «Оцінка психо-емоційного статусу обстеженої групи жінок з фіброміомою матки та ендокринною дисфункцією» (23-25 квітня 2018 року) *(доповідь)*;
- Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» м.Тернопіль – «Оцінка психосоматичного стану у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія» (7 червня 2018 року) *(доповідь, публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання сучасного акушерства” м.Тернопіль – «Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури)» (4-5 квітня 2019) *(доповідь, публікація)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м.Тернопіль – «Діагностика гіперпроліферативних процесів ендометрія за допомогою гістероскопії» (15-17 квітня 2019 року) *(доповідь, публікація)*;
- Підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського м.Тернопіль – «Роль статевих гормонів у патогенезі проліферативних процесів ендометрію» (13-14 червня 2019 року) *(доповідь, публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю „Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну

- практику” м.Тернопіль – «Пошук нових діагностично цінних методів діагностики гіперпластичних процесів ендометрію» (27-28 лютого 2020 року) *(доповідь)*;
- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м.Тернопіль – «Вплив вірусних інфекцій при гіперпластичних процесах ендометрію (огляд літератури)» (13-15 квітня 2020 року) *(доповідь, публікація)*;
 - Підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» м.Тернопіль – «Сучасний погляд на діагностику гіперпластичних процесів ендометрія (огляд літератури)» (12 червня 2020 року) *(доповідь)*;
 - International scientific and practical conference “Science, research, development #30” Czestochowa – «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку» (29-30.06.2020) *(доповідь, публікація)*;
 - Другий міжнародний україно-німецький симпозіум з громадського здоров’я «Громадське здоров’я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку м.Тернопіль – «Роль вірусів при гіперпластичних процесах ендометрія: інфекційний агент чи «пасажир»? (22-24 вересня 2020 року) *(доповідь, публікація)*;
 - Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» м. Тернопіль – «Психосоматичний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами в репродуктивному періоді» (8-9 жовтня 2020 року) *(доповідь)*;
 - Конференція «Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика» присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії (27-28.11.2020) *(доповідь, публікація)*.

ДОДАТОК В.1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНП
 «Чортківська центральна міська
 лікарня» Чортківської міської ради
 Чортківський Р. В.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «20» 07 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»
 назва пропозиції для впровадження

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів

3. Джерело
 інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06).
 Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020р.³
 в лікувальний процес

5. Строки впровадження⁴ з 20.07.2020 по 30.09.2020
 6. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
 інформації (п.3) з гіперпластичною ендометрією

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	80%	85%

8. Зауваження,
 додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"20" 07. 2020 р. Відповідальний за впровадження

районний акушер-гінеколог
 Лудик М.А.
 посада, підпис, ПІБ

- Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



ДОДАТОК В.2

Головний лікар
Комунального некомерційного
підприємства "Подогового будинку"
Рівненської міської ради,
Муравська С.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018³.

в лікувальний процес

гінекологічного вивчення

5. Строки впровадження⁴ з

10.09.2018 по 20.10.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴

35 Жінок

7. Ефективність впровадження інформації (п.3)

з гіперпластичними процесами ендометрія

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	90%	85%

8. Зауваження, додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"10" 09. 2018 р. Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ІПБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.3



керівник установи, в якій проведено впровадження¹
«01» 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації

Акушерство, Гінекологія, Генетика. - 2017. Том 3. № 3. С.18-21.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018 р.³
в лікувальний процес

гінекологічного впровадження

5. Строки впровадження⁴ з 01.11.2018 По 01.12.2018

6. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) *з гіперпластичними процесами ендометрія*

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія	90%	88%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"01" 11 2018 р. Відповідальний за впровадження

Продев'я Кур'як Олександр
посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до державного плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.4



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор КНП

Кременецька районна комунальна лікарня Кременецької районної лікарні Кременецької області

Кісіль П. В.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹

«01» 07 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»

назва пропозиції для впровадження¹

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі І.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.³
в лікувальний процес5. Строки впровадження¹ з гінекологічного бур'яння 01.07.2020 по 20.11.20206. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) з гіперпластичною ендометрією

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	80%	48%

8. Зауваження, додатки¹

Зауважень і пропозицій немає.

"01" 07. 2020 р. Відповідальний за впровадження

д-р Верещагіна

Сердюк Володимир Васильович
посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження заперджус зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.5



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
проф. І. М. Кліщ
Кривчик установи, в якій проведено впровадження¹
"01" 09 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Шадріна В.С.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²3. Джерело
інформаціїЗбірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 1(41)
2018, с. 31-34

назва, рік видання методичних рекомендацій

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018 р.³в практичні заняття
кафедри акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.
Я. Горбачевського5. Строки впровадження¹ з

01.09.2018

До 30.05.2019

6. Загальна кількість
спостережень⁴

30

Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
інформації (п.3)

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія	80%	79%

8. Зауваження,
додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"01" 09 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 д-р мед. наук, проф. Маланчук Л. М.

посада, підпис, ПІБ

- Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідувачого відділом охорони здоров'я
- Заповнюється розробником
- Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.6



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету ім. І.Я. Горбачевського
 проф. І. М. Кліш
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «01» 09. 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»
 назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації: Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06).
 Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020³

в практичні заняття
 кафедри акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.
 Я. Горбачевського

5. Строки впровадження⁴ з 01.09.2020 по 30.12.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
 інформації (п.3)
 з гіперпластичними процесами ендометрія

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	85%	84%

8. Зауваження. Зауважень і пропозицій немає.
 додатки⁴

"01" 09. 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри акушерства та гінекології ННІПО д-р мед. наук, проф. Маланчук Л. М.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.7

"ЗАТВЕРДЖУЮ
 директор КНП «ВРЛ»
 Вишгородівської районної ради
 Закарпатської області
 Мельников О. В.
 керівник установи, в якій проведено впровадження"
 20 18 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Шадріна В.С.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 1(41) 2018, с. 31-34

назва, рік видання методичних рекомендацій

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018р.³
 в лікувальний процес

гінекологічного впровадження

5. Строки впровадження⁴ з

01.04.2018

По *10.01.2020*

6. Загальна кількість спостережень⁴

50 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

гінекологічного впровадження

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія	70%	<i>68%</i>

8. Зауваження, додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"*01*" *04* 2018 р. Відповідальний за впровадження

Лавриченко С.В.
 неседа, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.8

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. директора КНП
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Тернопільської області
Паламар С.А.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹
« 10 » 09 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age»

назва пропозиції для впровадження²
2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Т. Vereshchahina, А. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiv
установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Letters in Applied NanoBioScience, Platinum Open Access Journal (ISSN: 2284-6808), Vol. 9, Iss. 4, 2020, 1494-1501.

назва, рік видання методичних рекомендацій
The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age
інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020р.³
в лікувальний процес

гінекологічного впровадження з 10.09.2020 по 30.12.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age	85%	83%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

" 10 " 09 . 2020 р. Відповідальний за впровадження

Зав. бу. Дамшюк О.У.
посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.9

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Проректор з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету ім. І.Я. Горбачевського
 проф. І. М. Кліщ
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 04.07.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»
 назва пропозиції для впровадження

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м.Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело
 інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06).
 Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020³

в практичні заняття
 кафедри акушерства та гінекології ННІПО

5. Строки впровадження¹ з 01.07.2020 р. по 10.10.2020 р.

6. Загальна кількість
 спостережень¹ 30 жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
 інформації (п.3) з інтенсивністю ендометріє

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	85%	90%

8. Зауваження,
 додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"01" 07. 2020 р. Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри акушерства та гінекології ННІПО канд. мед. наук, доц. Сопель В. В.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджують зам. завідувачого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.10

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КП «Володимир-Волинське
 територіальне медичне об'єднання»
 Волинської області
 Ващук Т.І.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «05» 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Воли 1.

автори: Т. Vereshchahina, А. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiy
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Letters in Applied NanoBioScience. Platinum Open Access Journal (ISSN: 2284-6808). Vol. 9, Iss. 4, 2020, 1494-1501.

назва, рік видання методичних рекомендацій

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020р.³
 в лікувальний процес

5. Строки впровадження⁴ з гінекологічного вурієння 05.10.20 по 05.10.20

6. Загальна кількість спостережень⁴ 40 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) гіперплазією ендометріє

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age	85%	84%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"05" 10 2020 р. Відповідальний за впровадження

Зав. лічощі консуляції Бусуєв С.М.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідувачого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.11

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор КНП
 Теофіпольський центр первинної медико-
 санітарної допомоги Теофіпольської
 районної ради Хмельницької області
 Крапчук О.Ф.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «10» 08 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.³
 в лікувальний процес

гінекологічного відривання

5. Строки впровадження⁴ з

10.08.2020

по

10.10.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴

20 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

з гіперпластичною ендометрією

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	90%	85%

8. Зауваження, додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"10" 08 2020 р. Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



Во. Работушевська

ДОДАТОК В.12

ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р.Д.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «01» 09 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації

Акушерство, Гінекологія, Генетика. - 2017, Том 3, № 3, С.18-21.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2017 р.³
 в лікувальний процес

гінекологічного втручання

5. Строки впровадження¹ з *01.09.2017* По *01.09.2019*

6. Загальна кількість спостережень⁴ *30* Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі *з гіперпластичними процесами ендометріє*

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія	90%	<i>85%</i>

8. Зауваження. Зауважень і пропозицій немає.

додатки⁴ "01" 09. 2017 р. Відповідальний за впровадження

зав. ву. Данилюк О.І.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.13

ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНЕ ГРР
 «Теребовлянська центральна районна лікарня»
 Никеруй М. С.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 « 10 » 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²
 2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Воли І.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Шадріна В.С.
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації: Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 1(41) 2018, с. 31-34

назва, рік видання методичних рекомендацій
 Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018р.³
 в лікувальний процес

гінекологічного відділення
 5. Строки впровадження⁴ з 10.05.2018 По 10.01.2020
 6. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження⁴ у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) гіперпластичною ендометрією

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія	90%	88%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

" 10 " 05 2018 р. Відповідальний за впровадження

Зеленчук В. В. *Зеленчук В. В.*
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.14

ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНП «ЗДЛ»
 Виноградівської районної ради
 Закарпатської області
 Милуков О. В.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «01» _____ 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.00). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020р.³

в лікувальний процес

гінекологічно-акушерське

5. Строки впровадження⁴ з

01.07.2020

по *20.11.2020*

6. Загальна кількість

25 Жінок

спостережень⁴

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі

інформації (п.3)

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження ¹
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	80%	<i>78%</i>

8. Зауваження,

Зауважень і пропозицій немає.

додатки⁴

"01" 07.2020 р. Відповідальний за впровадження

Т.В. Верещагіна
посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.15

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В. о. директора КНП «Тернопільський
обласний клінічний перинатальний
центр «Мати і дитина»
Тернопільської обласної ради
Заріцька Н. Р.
керівник установи, в якій проведено впровадження¹
«10» 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Т. Vereshchahina, A. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiw
установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Letters in Applied NanoBioScience. Platinum Open Access Journal (ISSN: 2284-6808), Vol. 9, Iss. 4, 2020, 1494-1501.

назва, рік видання методичних рекомендацій

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.
в лікувальний процес

технологічного впровадження

5. Строки впровадження³ з 10.10.2020 по 10.12.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴ 20 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) з гіперплазією ендометрію

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age	85%	84%

8. Зауваження, додатки¹ Зауважень і пропозицій немає.

"10" 10 2020 р. Відповідальний за впровадження

Зав. відділом оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями посада, підпис, ПІБ Кученко А.В.

1. Узагальнені акти, впровадження затверджусь зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.16

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНКТРР
 «Теребовлянська центральна
 районна лікарня»
 Івкеруй М.С.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «01» 07 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»
 назва пропозиції для впровадження

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі І.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій
 Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку
 інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020³ в лікувальний процес

гінекологічного впровадження

5. Строки впровадження¹ з 01.07.2020 по 10.11.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) з гіперпластично ендометрією

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	80%	78%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"01" 07 2020 р. Відповідальний за впровадження

Івкеруй М.С. (посада, підпис, ПІБ)

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідувачого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.17

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор КНП СОР
«Обласний клінічний
перинатальний центр»
доктор мед. наук, професор
Кузьоменська М.Л.

«10» 05 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м.Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Шадріна В.С.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 1(41) 2018, с. 31-34

назва, рік видання методичних рекомендацій

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2019р.³ в лікувальний процес*гінекологічного впровадження*5. Строки впровадження⁴ з

10.05.2019

По 10.05.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴

00 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

з гіперпластичними процесами ендометрія

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія	70%	68%

8. Зауваження, додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"10" 05. 2019р. Відповідальний за впровадження

*Менішич**Верещагіна Т.В.*

посада, підпис, ПІБ

ДОДАТОК В.18



«15» 07 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»
назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м.Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело
інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06).
Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.³
в лікувальний процес

гінекологічного відрізняється

5. Строки впровадження⁴ з 15.07.2020 по 20.11.2020

6. Загальна кількість
спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
інформації (п.3)

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	90%	88%

8. Зауваження,
додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

"15" 07. 2020 р. Відповідальний за впровадження

Верещагіна Т.В.
посада, підпис, ПІБ

ДОДАТОК В.19

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 В. директора КНІ «Тернопільський
 обласний клінічний перинатальний
 центр «Мати і дитина»
 Тернопільської обласної ради
 Заріцька Н. Р.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «20» 06 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації

Акушерство, Гінекологія, Генетика. - 2017. Том 3. № 3. С.18-21.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2019³
 в лікувальний процес

гінекологічного впровадження

5. Строки впровадження¹ з

20.06.2019

По 10.05.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴

15 Жінок

7. Ефективність впровадження⁵ відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

з гіперпластичною ендометрією

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія	90%	87%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"20" 06. 2019 р. Відповідальний за впровадження

Зав. бір. оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями посада, підпис, ПІБ Кученко А.В.

1. У загальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.20

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНД «БРЛ»
 Борщівської районної ради
 Тернопільської області
 Гладкий В.М.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 « 10.08.2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Шадріна В.С.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 1(41) 2018, с. 31-34

назва, рік видання методичних рекомендацій

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2019³ в лікувальний процес

гінекологічного *впровадження*

5. Строки впровадження⁴ з

10.08.2019

По *01.09.2020*

6. Загальна кількість спостережень⁴

20 Жінок

7. Ефективність впровадження інформації (п.3)

Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія	70%	<i>69%</i>

8. Зауваження, додатки⁴

Зауважень і пропозицій немає.

" *10.08.2019* р. Відповідальний за впровадження

[Підпис]
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.21



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор КНП

Кременецька районна комунальна лікарня Кременецької районної лікарні Тернопільської області

Кісіль П. В.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹

«01» 07 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку»

назва пропозиції для впровадження¹

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі І.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В., Павлишин А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації

Monografia pokonferencyjna. Science, research, development №30 (v.06). Warszawa, 2020.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.³
в лікувальний процес5. Строки впровадження¹ з гінекологічного вирішення 01.07.2020 по 20.11.20206. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) з гіперпластичною ендометрією

Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	80%	48%

8. Зауваження, додатки¹

Зауважень і пропозицій немає.

"01" 07. 2020 р. Відповідальний за впровадження

д-р Верещагіна

Сердюк Володимир Васильович
посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження заперджус зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиція, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.22

ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р.Д.

керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «01» 09 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Верещагіна Т.В., Бойчук А.В.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації

Акушерство, Гінекологія, Генетика. - 2017, Том 3, № 3, С.18-21.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2017 р.³
 в лікувальний процес

гінекологічного втручання

5. Строки впровадження¹ з 01.09.2017 По 01.09.2019

6. Загальна кількість спостережень⁴ 30 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі *з гіперпластичними процесами ендометрія*

Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами процесами ендометрія

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Ефективність психотерапевтичного лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія	90%	85%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"01" 09. 2017 р. Відповідальний за впровадження

зав. ву. Данилюк О.І.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я

2. Заповнюється розробником

3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження

4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.23

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КП «Володимир-Волинське
 територіальне медичне об'єднання»
 Волинської області
 Ващук Т.І.
 керівник установи, в якій проведено впровадження¹
 «05» 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Воли 1.

автори: Т. Vereshchahina, А. Boychuk, V. Sopol, B. Behosh, B. Onyskiw
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Letters in Applied NanoBioScience. Platinum Open Access Journal (ISSN: 2284-6808). Vol. 9, Iss. 4, 2020, 1494-1501.

назва, рік видання методичних рекомендацій

The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020р.³
 в лікувальний процес

5. Строки впровадження¹ з гінекологічного вурієння 05.10.20 20 по 05.10.20 20

6. Загальна кількість спостережень⁴ 40 Жінок

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) гіперплазією ендометріє
 The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age

Показники	За даними	
	Розробника	установи, яка проводила впровадження
The Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium of Childbearing Age	85%	84%

8. Зауваження, додатки⁴ Зауважень і пропозицій немає.

"05" 10 2020 р. Відповідальний за впровадження

Зав. лічоб. консуляції, Бусуєв С.М.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідувачого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.