

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

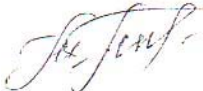
ПОЛІЩУК ТЕТЯНА ПАВЛІВНА

УДК 618.173-06:618.14-006.03:611.664]-036.65-07-084

ДИСЕРТАЦІЯ
**ДОБРОЯКІСНА ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЮ В
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ:
ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України, доктор
медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Поліщук Т. П. Доброякісна патологія ендометрію в постменопаузальному періоді: діагностика та профілактика рецидивів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Завдання дослідження включали: показати частоту, терміни розвитку та рівень малігнізації доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку; з'ясувати ефективність скрінінгового ультразвукового дослідження та гістероскопії с подальшим морфологічним дослідженням у жінок постменопаузального періоду з доброякісною патологією ендометрія; розглянути основні патогенетичні аспекти рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку; представити роль імуногістохімічних маркерів в діагностиці та ефективності лікування доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку; удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок постменопаузального віку із доброякісною патологією ендометрія. Об'єкт дослідження – доброякісна патологія ендометрія. Предмет дослідження – перебіг постменопаузального періоду. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні. Автором проведено клініко- лабора-

торне і функціональне обстеження 144 жінки із доброякісною патологією ендометрія у постменопаузальному віці. Встановлено нові аспекти патогенезу доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку, які полягають у тому, що у генезі рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку в 90,5% мають місце непрямі, а у 9,5% – прямі ознаки тривалої персистенції хронічного запалення (периваскулярна лімфо-макрофагальна з домішкою плазмочитів інфільтрація ендометрія) та порушення диференціювання епітелію залоз ендометрія. Показано, що при рецидивах патології ендометрія в менопаузальному періоді достовірно нижче експресія рецепторів естрогенів і прогестерону у епітеліальних і стромальних клітинах. Різниця в експресії маркера проліферації Ki-67 не визначена (крім її підвищення в стромальних клітинах), але підвищення експресії bcl-2 в поєднанні зі зниженням – Вах вказує на пригнічення апоптозу. Крім того, з'являється експресія ароматази цитохром 450, що вказує на можливість локального підвищення концентрації естрогенів, посилюючих проліферацію клітин. В умовах придушення апоптозу це підвищує ризик неопластичної трансформації. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із доброякісною патологією ендометрія у жінок постменопаузального віку. Вивчено частоту та структуру рецидивів патології ендометрія у жінок постменопаузального віку, а також рівень малігнізації. Показано найбільш інформативні методи діагностики доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку крім ультразвукового скрінінгу є гістероскопія із подальшим морфологічним дослідженням. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти рецидивів та попередження малігнізації доброякісної патології у жінок постменопаузального віку

з використанням ендоскопічних втручань та індивідуально направленої гормональної корекції. Для ефективної діагностики рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку, крім ультразвукового дослідження, необхідно використовувати гістероскопію з подальшим морфологічним дослідженням. З метою зниження частоти рецидиву та попередження малігнізації необхідно використовувати дифереційований підхід до проведення внутрішньоматкових втручань (гістерорезектоскопія або абляція) та індивідуально направленої гормональної корекції під контролем імуногістохімічних показників проліферації: Ki-67; bcl-2; Вах та ароматаза цитохрома 450. Використання удосконаленого нами алгоритму в жінок постменопаузального віку із патологією ендометрія дозволяє знизити частоту рецидиву в 2,1 рази (з 14,6 до 7,0%), а також попередити розвиток ендометріальної аденокарциноми.

Ключові слова: доброякісна патологія ендометрія, постменопаузальний вік, діагностика, лікування, профілактика рецидивів.

SUMMARY

Polishchuk T. P. Benign pathology an endometrium in the postmenopausal period: diagnostics and prophylaxis of recurrence. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to depression of frequency of recurrence of pathological processes an endometrium at women of post-menopausal age on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions. Research problems included: to show the

frequency, terms of development and level of malignancy of benign pathology an endometrium at women of post-menopausal age; to find out efficiency of screening ultrasonic research and hysteroscopy with the subsequent morphological research from women of the postmenopause period with benign pathology an endometrium; to survey the main pathogenetic aspects of recurrence of pathology an endometrium at women of post-menopausal age; to present role of immunohistochemical markers in diagnostics and efficiency of treatment of benign pathology an endometrium at women of post-menopausal age; to improve and show efficiency of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at women of post-menopausal age with benign pathology an endometrium. Object of research – benign pathology an endometrium. An object of research – a current of the post-menopausal period. Research methods – clinical, ehografical, morphological, immunohistochemical and statistical. The author conducted laboratory and functional examination of 144 women with benign pathology an endometrium in post-menopausal age. New aspects of pathogenesis of benign pathology an endometrium at women of post-menopausal age who consist that in genesis of recurrence of pathology an endometrium at women of post-menopausal age in 90.5% take place indirect, and in 9.5% – direct signs of long persistention of chronic inflammation (perivascular lympho-macrofagale with addition of plasmocytes infiltration an endometrium) and disturbances of differentiation of an epithelium of glands an endometrium are established. It is shown that at pathology recurrence the endometrium in the post-menopausal period authentically decreases an expression of receptors of estrogens and Progesteronum in epithelial and the stromale cells. The difference in an expression of marker of proliferation K-67 isn't defined (except its rising in the stromale cells), but rising of an expression of bcl-2 in combination to depression indicates Bax apoptosis oppression. Besides, there is an aromatase expression cytochrome

450 that points to possibility of local rising of concentration of the estrogens strengthening a proliferation of cells. In the conditions of apoptosis oppression it increases risk of neoplastic transformation. The obtained data allowed to prove scientifically need of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at women with benign pathology an endometrium at women of post-menopausal age. Frequency and structure of recurrence of pathology an endometrium at women of post-menopausal age, and also malignancy level is studied. The most informative methods of diagnostics of benign pathology an endometrium at women of post-menopausal age except ultrasonic screening are shown the hysteroscopy with the subsequent morphological research is. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions for depression of frequency of recurrence and the prevention of malignancy of benign pathology at women of post-menopausal age with use of endoscopic interventions and individually referred hormonal corrections is improved and introduced. For effective diagnostics of recurrence of pathology an endometrium at women of post-menopausal age, except ultrasonic research, it is necessary to use a hysteroscopy with the subsequent morphological research. For the purpose of depression of frequency of recedive and the prevention of a malignancy it is necessary to use the differentiated approach to carrying out endometrial interventions (a hysteroresectoscopia or ablyation) and individually referred hormonal correction under control of immunohistochemical indicators of a proliferation: Ki-67; bcl-2; Bax and cytochrome 450 aromatase. Use of the algorithm improved by us at women of post-menopausal age with pathology the endometrium allows to reduce the frequency of recurrence 2.1 times (from 14.6 to 7.0%), and also to prevent development of endometrial adenocarcinoma.

Keywords: benign pathology endometrium, post-menopausal age, diagnostics, treatment, prophylaxis of recurrence.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Поліщук Т. П. Особливості клінічної симптоматики поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л.Шурика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 209–215.

2. Полищук Т. П. Психологические аспекты качества жизни пациенток при сочетанной патологии матки в постменопаузе. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 147–151.

3. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді на стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 138–142.

4. Поліщук Т. П. Поєднання міоми матки та аденоміоза: тактика хірургічного лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 173–178.

5. Поліщук Т. П. Профілактика рецидивів у жінок постменопаузального віку з доброякісною патологією ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3(43). С. 24–27.

6. Polishchuk T., Vdovichenko S., Lubkovska O., Ledin D. Peculiarities of intrauterine pathological processes in women of the postmenopausal period. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. No. 3. P. 16–23. (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)

7. Поліщук Т. П. Сучасні аспекти поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонарод-

женого в Україні» (21 жовтня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 291.

8. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки на якість життя жінок постменопаузального періоду. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 квітня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 226–227.

9. Поліщук Т. П. Поєднана патологія матки у постменопаузальному періоді та стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 259.

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ	11
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	17
1.1 Етіопатогенетичні механізми формування та класифікаційні системи патології ендометрія у постменопаузальному періоді	17
1.2 Методи діагностики патології ендометрія у постменопаузальному періоді	32
1.3 Тактика лікування доброякісної патології ендометрія у постменопаузальному періоді	41
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1 Клінічна характеристика пацієнток	49
2.2 Методи обстеження	55
РОЗДІЛ 3	
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ	62
3.1 Клінічні та морфологічні зміни при рецидуванні патологічних процесів ендометрія	62
3.2 Особливості експресії молекулярно-біологічних маркерів	80
3.3 Оптимізація тактики ведення пацієнток	87

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	95
ВИСНОВКИ	109
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	111
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	112
ДОДАТКИ	142

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

ГС – гістероскопія

ДПЕ – доброякісна патологія ендометрія

ЗФПЕ – залозисто-фіброзні поліпи ендометрія

ІГД – імуногістохімічне дослідження

ІХС – ішемічна хвороба серця

КЕ – коефіцієнти експресії

ПЕ – патологія ендометрія

РПЕ – рецидив патологічних процесів в ендометрії

УЗД – ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема доброякісної патології ендометрія (ПЕ) є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що обумовлено тим фактом, що вона посідає друге місце в структурі всіх гінекологічних захворювань після запальних процесів, а в спеціалізованих клініках виходить на перше місце [20, 114]. Частота доброякісної патології ендометрія серед жінок постменопаузального періоду становить від 40 до 70% [47, 124].

На сучасному етапі відмічається збільшення частоти доброякісної ПЕ, особливо серед жінок постменопаузального віку, що знижує якість їхнього життя і впливає на розвиток патологічного клімактеричного синдрому [91, 133]. Складність ведення пацієток з доброякісною ПЕ матки в постменопаузальному періоді обумовлена тим, що в цьому віці, як правило, мають місце соматичні захворювання: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, патологія хребта, тиреоїдна дисфункція тощо, що негативно впливає на клінічний перебіг доброякісної ПЕ і викликає певні труднощі при проведенні лікувально-профілактичних заходів і хірургічного лікування [89, 145].

Не дивлячись на широке використання сучасних ендоскопічних технологій при лікуванні різної генітальної патології [33, 80, 152], у жінок посменопаузального періоду не завжди вони широко використовуються, що викликає певні труднощі як в плані своєчасної діагностики, так і у розвитку рецидивів. Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку, не можна вважати наукове завдання ефективного лікування доброякісної ПЕ в постменопаузальному періоді повністю вирішеним, особливо в плані своєчасної діагностики та ефективної профілактики рецидивів.

Все вищевикладене є обґрунтуванням для проведення нашого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання.

1. Показати частоту, терміни розвитку та рівень малігнізації доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку.

2. З'ясувати ефективність скрінінгового ультразвукового дослідження та гістероскопії з подальшим морфологічним дослідженням у жінок постменпаузального періоду із доброякісною патологією ендометрія.

3. Розглянути основні патогенетичні аспекти рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку.

4. Представити роль імуногістохімічних маркерів в діагностиці та ефективності лікування доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку.

5. Удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок постменопаузального віку із доброякісною патологією ендометрія.

Об'єкт дослідження – доброякісна патологія ендометрія.

Предмет дослідження – перебіг постменопаузального періоду.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенезу доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку, які полягають у тому, що в генезі рецидивів патологічних процесів в ендометрії у жінок постменопаузального віку в 90,5% мають місце непрямі, а у 9,5% – прямі ознаки тривалої персистенції хронічного запалення (периваскулярна лімфо-макрофагальна з домішкою плазмоцитів інфільтрація ендометрія) та порушення диференціювання епітелію залоз ендометрія.

Показано, що при рецидивах патологічних процесів в ендометрії в менопаузальному періоді достовірно нижче експресія рецепторів естрогенів і прогестерону у епітеліальних і стромальних клітинах. Різниця в експресії маркера проліферації Ki-67 не визначена (крім її підвищення в стромальних клітинах), але підвищення експресії bcl-2 в поєднанні зі зниженням – Вах вказує на придушення апоптозу. Крім того, з'являється експресія ароматази цитохром 450, що вказує на можливість локального підвищення концентрації естрогенів, посилюючих проліферацію клітин. В умовах придушення апоптозу це підвищує ризик неопластичної трансформації.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із доброякісною патологією ендометрія у жінок постменопаузального віку.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено частоту та структуру рецидивів патологічних процесів в ендометрії у жінок постменопаузального віку, а також рівень малігнізації.

Показано найбільш інформативні методи діагностики доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку крім ультразвукового скрінінгу є гістероскопія із подальшим морфологічним дослідженням.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти рецидивів та попередження малігнізації доброякісної патології ендометрія у жінок постменопаузального віку невиношування із використанням ендоскопічних втручань та індивідуально направленої гормональної корекції.

Для контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів найбільш інформативними є імуногістохімічні показники проліферації: Ki-67; bcl-2; Вах та ароматаза цитохрома 450.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 144 жінки із доброякісною патологією ендометрія у постменопаузальному віці. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.); на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року,

м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ.

Публікації

За темою кандидатської дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 3 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 144 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотацій, вступу, аналізу сучасних поглядів на етіопатогенетичні механізми, методи діагностики і тактику лікування доброякісної патології ендометрія у постменопаузальному періоді, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, розділу власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 240 джерел кирилицею і латиною та займає 30 сторінок. Робота ілюстрована 13 таблицями та 40 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

1.1 Етіопатогенетичні механізми формування та класифікаційні системи патології ендометрія у постменопаузальному періоді

У структурі гінекологічних захворювань постменопаузального періоду патологічні процеси ендометрія посідають провідне місце не тільки в Україні, але і в всьому світі. В гінекологічній практиці останнє десятиліття відзначено пильною увагою до фізичного благополуччя жінок старшої вікової групи в зв'язку зі збільшенням тривалості життя [1, 2, 5, 11, 31, 42, 44, 62, 155, 194, 205].

Вчені вказують, що загальною тенденцією у всьому світі є неухильне зростання частки населення старших вікових груп, що має назву демографічного старіння населення. Відповідно до сучасних прогнозів, чисельність людей старше 60 років до 2025 року перевищить один мільярд, а до 2030 року кожна п'ята людина у світі буде віком понад 65 років та кількість жінок старше 50 років складе 1,2 млрд [1, 6, 11, 31, 44, 62].

Так, за даними Державної служби статистики, середня тривалість життя жінок в Україні становить 75,5 року, при цьому вік настання менопаузи залишається у середньому 49–50 років. Отже, майже третину життя жінка перебуває у клімактеричному або постменопаузальному періоді [89].

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я до літнього належить населення у віці від 60 до 74 років, до старого –

від 75 до 89 років і до довгожителів – після 90 років [1, 11, 31, 44, 62].

У зв'язку з цим особливої актуальності в гінекології придбали проблеми постменопаузального періоду, зокрема профілактика, діагностика та лікування патології ендометрія (ПЕ) у літніх пацієнок. Жінок похилого та старого віку відносять до групи ризику по виникненню різноманітної внутрішньоматкової патології на тлі інволютивних змін репродуктивної системи і широкого спектра соматичних і психоемоційних захворювань [1, 18, 21, 89, 129, 160, 166, 177, 201, 210, 216].

За даними різних авторів, частота розвитку ПЕ у жінок постменопаузального віку досягає 49-73% [1, 11, 31, 44, 61, 191, 194, 201, 205, 216, 226].

Актуальність дослідження ПЕ у жінок старшої вікової категорії обумовлена перш за все високим ризиком її малігнізації та проблемами, пов'язаними з дисфункціональними матковими кровотечами та анемізацією [1, 96, 114, 137, 139, 179, 193, 194, 199, 205, 216].

За даними різних досліджень, близько 50% випадків раку ендометрія в постменопаузі є результатом малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія, причому частота і терміни малігнізації коливаються в широких межах (0,25-50%) і залежать значною мірою від ступеня вираженості гіперпроліферації в ендометрії, наявності дисгормональних і метаболічних порушень [11, 42, 101, 114, 139, 141, 180, 193, 216].

Вчені наголошують, що рак ендометрія можна сміло вважати захворюванням жінок постменопаузального віку, адже 90% випадків цієї патології зустрічається у пацієнок віком понад 50 років. Пік захворюваності на рак ендометрія припадає на вік 65-69 років і становить 104,6 на 100 тисяч жінок [36, 100, 101, 137, 140, 155, 193, 200, 216, 217].

При цьому науковці відмічають, що частота аденокарциноми ендометрія, що займає перше місце серед злоякісних новоутворень геніталій, не тільки залишається високою, але і останнім часом має тенденцію до істотного зростання в багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні, і, згідно довгострокового прогнозу, не буде зменшуватись найближчим часом [12, 91, 101, 114, 137, 139, 141, 156, 161, 193, 212, 216].

Вчені виявили, що ризик малігнізації ПЕ в 2,5 рази вище у жінок, менструальна функція яких закінчилася після 50 років, у порівнянні з жінками, менопауза у яких наступила до 50 років. Встановлено, що при наявності 3 факторів ризику – відсутність вагітностей, надлишкова маса тіла і пізніше настання менопаузи – ризик розвитку аденокарциноми ендометрія зростає в 5 разів [13, 42, 81, 99, 114, 129, 140, 177, 217].

За даними різних авторів, частота різних патологічних процесів ендометрія в період постменопаузи залежить від її тривалості і в середньому становить: поліпи ендометрія – 39,2-69,3%, гіперплазія ендометрія без атипії – 3,3-4,9%, гіперплазія ендометрія з атипією – 0,5-5,2%, аденокарцинома – 0,5-14%, субмукозна міома матки – 3,6-8,5%, синехії – 4,8-7,9% [1, 62, 92, 148, 194, 201, 217].

За літературними даними на особливу увагу заслуговують питання термінології, використовуваної для оцінки різних видів ПЕ. Так, згідно з МКХ-10, проліферативні процеси можуть бути класифіковані наступним чином:

№ 84. Поліп жіночого статевого органа

№ 84.0. Поліп тіла матки. Поліп ендометрія

№ 85. Інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки

№ 85.0. Залозиста гіперплазія ендометрія: кістозна, залозисто-кістозна, поліпоїдна

№ 85.1. Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Більшість науковців вказує, що у виборі тактики ведення пацієнток визначальним моментом є інтерпретація результатів гістологічних висновків, що можливо при достатньому розумінні природи патологічних змін ендометрія, які відображають функціональні, циркуляторні, метапластичні зміни і ятрогенні впливи [42, 70, 139, 193].

При інтерпретації гістологічних висновків надзвичайно важливим є застосування уніфікованих методів оцінки ендометрія клініцистами і гістологами з використанням єдиної (об'єднаної) класифікації його патологічних станів та оцінки їх функціональної категорії [14, 20, 46, 194, 200, 212, 226].

Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я в 1994 р. була розроблена і затверджена класифікація, яка орієнтована на два ключових цитогістологічних показника – залозисто/стромальну структурну картину ендометрія та наявність цитологічної атипії і виділяє чотири типи гіперплазії ендометрія: просту без атипії, комплексну (складну, аденоматозну) без атипії, просту з атипією та комплексну з атипією [219].

Поліп ендометрія в класифікації 1994 г. окремо не виділен, бо він трактується як результат продуктивного хронічного ендометриту, що вимагає адекватного протизапального лікування [219, 223].

На сьогодні доведено, що проста і складна неатипова гіперплазії ендометрія є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, в той час як атипова гіперплазія є прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним зростанням [42, 101, 114, 137, 140, 180, 193, 200, 216].

З огляду на це у 2000 р. група патологів Endometrial Collaborative Group запропонувала нову практично-орієнтовану класифікаційну систему і було запропоновано термін «ендометріальна інтра-

епітеліальна неоплазія», морфологічними ознаками якої є залозисте переповнення, при якому обсяг залозистого компонента становить понад 55% в поєднанні з клітинною атипією [36, 42, 119, 197].

В результаті такого підходу з'явилась класифікація, згідно з якою проста і комплексна неатипова гіперплазія ендометрія інтерпретуються як ендометріальна гіперплазія, будучи результатом естрогенної стимуляції, і, відповідно, добре піддається гормональній терапії. Проста і комплексна атипові форми гіперплазії відповідають поняттю ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії і трактуються як прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом та високим ризиком трансформації в інвазивну карциному. Механізми ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії передбачають попередні генетичні зміни в ендометрії, які можуть бути наявні впродовж тривалого часу без морфологічного прояву [36, 119, 164, 193, 197, 212].

Звертає увагу, що мутантні клони все ж зазнають впливу ендокринних чинників з естрогенною дією, які виступають в ролі промоторів, тоді як прогестини, навпаки, справляють супресивну дію, що вимагає індивідуального підходу і нерідко – хірургічного лікування [36, 140, 197, 200, 217, 226].

У 2014 р. Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала 4-те видання Класифікації пухлин жіночих репродуктивних органів в якій гіперплазію ендометрія поділяють на дві категорії: гіперплазія без атипії (доброякісна гіперплазія) та гіперплазія з атипією, або ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія [219].

Слід зазначити, що у 2016 р. Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG) і Британське товариство гінекологічної ендоскопії (BSGE) в своїх настановах з менеджменту гіперплазії ендометрія рекомендували використовувати класифікацію BOO3 2014 р. [203].

Науковці вказують, що важливою складовою розробки діагностичних, терапевтичних та профілактичних заходів для лікування ПЕ є розуміння причин, що призводять до ПЕ в період постменопаузи, та механізмів їхнього впливу, але не дивлячись на стрімкий розвиток медичних технологій, все ще не існує єдиної думки щодо етіопатогенезу ПЕ [36, 191, 201, 205, 210, 223, 228].

К можливим епігенетичним чинникам розвитку ПЕ в період постменопаузи вчені відносять підвищення соматичної захворюваності та частоти ендокринно-обмінних порушень. Згідно з результатами систематичного огляду 1067 досліджень було виділено 58 факторів, які чинять суттєвий вплив на розвиток ПЕ, серед яких були виділені: абсолютна або відносна гіперестрогенія; дисбаланс естрогенових (ЕР) / прогестеронових (ПР) рецепторів; запалення/ендометрит; ендометріоз; ожиріння/надлишкова маса тіла; гіпертензія; вік; прийом тамоксифену; замісна гормональна терапія; цукровий діабет / інсулінорезистентність [165].

Як відомо, ендометрій – найбільш чутлива гормональнозалежна структура всієї репродуктивної системи жінки. Більшість науковців вказують, що серед факторів, що сприяють виникненню ПЕ, провідна роль належить абсолютній або відносній гіперестрогенії, а також комплексу нейроендокринних і метаболічних порушень, які супроводжують зміни в естрогеновому статусі [14, 42, 167, 200, 210, 217, 223, 232].

Встановлено, що в період постменопаузи синтез естрогенів яєчниками припиняється і особливого значення набуває позагонадний синтез естрогенів жировою тканиною, яка може виробляти до 100% циркулюючих естрогенів [36, 169, 208, 210, 225].

Основним естрогеном, синтезованим жировою клітковиною, є естрон, тоді як естрадіол синтезується меншою мірою. Дослідники

виявили, що утворення естрону в жировій тканині відбувається завдяки двом видам ферментних систем – ароматази та стероїдсульфатази. В першому випадку відбувається ароматизація циркулюючих андрогенів, зокрема андростендіону в естрон, тоді як стероїдсульфатаза здійснює гідроліз естронсульфату з утворенням естрону. Ароматазна активність стимулюється переважно глюкокортикоїдами, цитокінами та фактором некрозу пухлин альфа [36, 106, 144, 208].

Науковці зазначають, що у період постменопаузи, як результат порушень в адаптаційному гомеостазі і підвищення секреції адренокортикотропного гормону, може виникнути гіперплазія кори наднирників та посилюється ароматизація андростендіону в жировій клітковині (особливо при ожирінні та метаболічному синдромі). Встановлено, що такий синтез постійний і не контролюється гонадотропними гормонами гіпофіза, що є важливим чинником гіперестрогенії постменопаузального віку [14, 169, 208, 210, 223].

Результати досліджень виявили, що естрон є менш активним стероїдним гормоном порівняно з естрадіолом, однак також може зв'язуватись з естрогенними рецепторами, крім того, під дією 17- β гідроксистероїддегідрогенази (типи 1, 7, 12) може перетворюватись в естрадіол. Деякі дослідження показують, що у вісцеральній жировій тканині рівень естрону є вищим ніж у підшкірній жировій клітковині, що може свідчити про важливу роль абдомінального ожиріння та підвищення активності ферментних систем в регуляції загального естрогенового впливу в постменопаузальний період [36, 49, 120, 132, 159, 225, 232].

Також достовірно відомо, що жирова тканина вважається активним ендокринним органом, в якому синтезуються такі біологічно активні пептиди, як лептин та адипонектин. Встановлено, що лептин виявляє мітотичну активність та пригнічує апоптоз, тоді як адипо-

нектин здійснює протизапальний, протиангіогенний та проапоптозний ефект, а також впливає на підвищення чутливості периферичних клітин до інсуліну. Згідно з результатами досліджень такий дисбаланс співвідношення лептину та адипонектину призводить до підвищення проліферації клітин, ангіогенезу, порушення регуляції інсуліну, що відповідно спричиняє гіперпроліферацію клітин та канцерогенез [36, 47, 82, 140, 159, 178, 208, 225, 230, 233].

Науковці вказують, що провідною ланкою метаболічного синдрому у жінок в менопаузі є інсуліно-резистентність і гіперінсулінемія внаслідок селективного порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну, що призводить до розвитку гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця і цукровому діабету 2-го типу [14, 129, 132, 158, 160].

Встановлено, що короткочасна гіперестрогенемія спричиняє розвиток простої гіперплазії ендометрія, тоді як хронічна (довготривала) абсолютна або відносна гіперестрогенемія (або гіпогестагенемія) зумовлює розвиток комплексної (аденоматозної) гіперплазії [14, 191, 210, 215, 223, 232].

Науковці відмічають важливу роль печінки в метаболізмі стероїдних гормонів, оскільки при печінковій недостатності, знижується активність ферментів системи цитохрому P450 1A1 і P450 1A2, що забезпечують (в нормі переважаючи вдвічі) метаболізацію естону у фракцію 2-ОН-естрон (нормальний регулятор клітинного поділу) і перешкоджають утворенню надлишку патологічного метаболіту 16 α ОН-естрону – активного стимулятора проліферації. Також, при захворюваннях гепатобіліарної системи сповільнюється і зменшується розпад та утилізація естрогенів внаслідок порушення в печінці процесу їх кон'югації з глюкуроною кислотою [14, 48, 210, 212, 217, 223, 225].

Вчені вказують на значенні в розвитку гіперестрогенії глобуліну, що зв'язує статеві гормони, до чинників зниження якого належать

захворювання печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, гіпотиреоз та зниження рівня вітаміну D. Слід зазначити, що ці ж патологічні стани, частота яких зростає в період менопаузи, є чинниками розвитку гіперпроліферативної патології та раку ендометрія [36, 83, 99, 132, 160, 166, 174, 208].

Дослідники показують, що однією з можливих причин гіперестрогенії в період постменопаузи є вплив гормонпродукуючих пухлин яєчників, до яких належать злоякісні пухлини статевого тяжа, найпоширенішою з яких є герміногенна пухлина, яка має здатність до синтезу естрогенів. Встановлено, що частота виявлення гіперплазії ендометрія у пацієток з герміногенною пухлиною становить 21-60% [36, 130, 226]. У вітчизняній літературі опубліковані дані, які показують, що близько 74% пацієток зі стромально-клітинними пухлинами яєчників та 85,4% із раком яєчника мають супутню гіперплазію ендометрія [23, 36, 80, 217].

Інші автори до причин ПЕ в постменопаузі відносять гіпертекоз яєчників. За даними досліджень було виявлено, що серед жінок з ПЕ дану патологію виявили у 49,6%, тоді як у пацієток з атрофічним ендометрієм частота діагностики гіпертекозу яєчників становила лише 23,9% [36, 210, 238].

Науковці встановили, що при прийомі тамоксифену підвищується концентрація естрогенів в крові, потовщується слизова матки, відзначається зростання ендометріальних поліпів. Показано, що препарат конкурентно взаємодіє з естрогеновими рецепторами, обмежуючи їх тканинний вплив та може підвищувати канцерогенний ефект препарату на ендометрій [42, 123, 170, 181, 210, 239].

Згідно з Кохранівським оглядом ролі менопаузальної гормональної терапії в розвитку ПЕ в період постменопаузи виявлено, що застосування помірної дози естрогену без протекторної комбінації

з прогестероном підвищує ризик ПЕ в 2,9 рази, та в 11,5 рази для високих його доз. Також вчені встановили відсутність ризику розвитку ПЕ при проведенні менопаузальної гормональної терапії у низьких дозах [36, 152].

Авторами виявлені фактори, які, незважаючи на свою нібито невинність, можуть викликати гормональні порушення в організмі жінки, що може сприяти розвитку ПЕ, такі як: куріння (провокує оксидантний стрес із накопиченням агресивного в проліферативному сенсі метаболіту 16α -ОН-естрону); гормони в продуктах харчування; гіподинамія (на відміну від фізичних навантажень, що стимулюють утворення антипроліферативного метаболіту естрогену – 2-ОН-естрону); дефіцит нутрієнтів (вітамінів, мінералів, що є кофакторами ферментів, які беруть участь у метаболізмі жіночих статевих гормонів) [1, 11, 14, 139, 191, 210, 217, 226].

За даними літератури, нерідко ПЕ виникає на фоні хронічного запалення. Встановлено, що через прогресуючий дефіцит естрогенів і вікових метаболічних порушень неспецифічна резистентність піхвового біотопу знижується, тому нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими для колонізації вагінального біотопа як екзогенними, так і ендогенними мікроорганізмами з подальшим ризиком розвитку висхідної інфекції. Науковці вказують, що вагінальний мікробіон у жінок з вульвовагінальною атрофією в період постменопаузи характеризується зменшенням кількості штамів лактобактерій та збільшенням – анаеробних мікроорганізмів, у тому числі *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* та *Prevotella* [11, 14, 36, 40, 51, 61, 103, 131, 150, 185].

За результатами інших досліджень, у 100% пацієток з ПЕ в період постменопаузи спостерігається інфікування порожнини матки. Крім того, мікробне навантаження у них було вищим порівняно з жінками без ПЕ, у яких сумарне інфікування становило лише 14,8%.

В цьому ж дослідженні було встановлено, що в кожній десятій жінки з атрофією піхви незалежно від наявності ПЕ був бактеріальний вагіноз [4].

Літературні дані показують, що на тлі хронічної мікробної інвазії в ендометрії навколо окремих маткових залоз і кровоносних судин формуються запальні інфільтрати, які інтенсивно продукують про-запальні цитокіни і фактори росту [36, 103, 210, 227].

Науковцями виявлено, що підвищена продукція факторів росту імункомпетентними клітинами у вогнищі запалення стимулює мітотичну активність клітин і розвиток гіперпластичного процесу. При цьому, деякі фактори росту (епідермальний фактор росту) можуть самостійно активувати та посилювати транскрипцію ER навіть за відсутності естрадіолу [14, 36, 217].

Було встановлено, що на фоні хронічного ендометриту змінюється експресія ПР, вони втрачають чутливість до дії прогестерону та його аналогів, що може стати причиною неефективної гестагенної терапії ПЕ. Крім того, було доведено, що основним етіопатогенетичним механізмом виникнення поліпів ендометрія, особливо фіброзної та залозисто-фіброзної будови, є вогнищева проліферація стромі на фоні хронічної персистуючої інфекції [14, 15, 19, 150, 201, 221, 223, 227].

Визначення рівня експресії ER та ПР за наявності ПЕ в постменопаузі – новий напрям у вивченні їхньої ролі в патогенезі та можливості використання як додаткового методу дослідження. За припущенням вчених, їх визначення, дасть змогу прогнозувати перебіг цієї патології та вплинути на вибір лікувальної тактики [34, 59, 87, 126, 133, 202].

Результати деяких досліджень демонструють постійну експресію ER у залозах та стромі атрофічного ендометрія в період постменопаузи [36, 133, 217, 221, 236].

В той же час, в цей період відсутній синтез прогестерону, який в репродуктивному віці в другій фазі менструального циклу зменшує експресію ER і PR. Тому, за думкою дослідників, ендометрій жінок в постменопаузі менш захищений від дії стероїдних гормонів та швидше відповідає на естрогенстимульований ріст [36, 191, 212, 217].

Велика кількість досліджень оцінювали стан ER у пацієток з ПЕ і вивчали зв'язок між станом їхньої експресії та морфологічним типом захворювання, а також ризиком прогресії в ендометріальну карциному. Однак результати досліджень є досить суперечливими, адже одні з них демонструють підвищення експресії ER при ПЕ порівняно з інтактним ендометрієм, а інші, навпаки, не знаходять суттєвої відмінності [35, 36, 111, 209].

Стосовно вивчення експресії стероїдних рецепторів у поліпах ендометрія в період постменопаузи більшість досліджень продемонстрували підвищення експресії ER в залозах та стромі поліпів порівняно з атрофічним ендометрієм [36, 45, 84, 120, 201].

Наприклад, за даними L. Nappi та співавторів, експресія ER у залозах поліпів у постменопаузі значно вища щодо оточуючого ендометрія незалежно від проведення менопаузальної гормональної терапії та прийому тамоксифену [195].

Sant'Ana de Almeida E. та співавтори виявили більш сильну експресію ER і PR в залозистому епітелії поліпів і більш сильну експресію ER в стромі поліпів ніж в епітелії аутологічного ендометрія [211].

Згідно з результатами дослідження інших авторів, істотних відмінностей в експресії ER і PR в залозистому епітелії поліпа ендометрія порівняно з едометрієм не виявлено, тоді як в стромі поліпів експресія ER та PR була більш вираженою, ніж у незміненому ендометрії [190].

Науковці зробили висновок, що підвищення чутливості поліпів ендометрія до стероїдних гормонів дає можливість їхнього розвитку на тлі атрофічного ендометрія без наявності високого рівня локального естрогену [25, 36, 221].

Проведені дослідження Р. McGurgan і співавторів свідчать, що в постменопаузі експресія ЕР і ПР в поліпах ендометрія була значно вище, ніж в пременопаузальних. Автори це пояснюють різними причинами: активація рецепторів через низький рівень ендогенних гормонів або ж ці групи двох поліпів мають різну етіологію і різний рівень експресії рецепторів [189].

Деякі вчені встановили, що у залозистому епітелії та стромі доброякісних поліпів ендометрія спостерігається підвищення експресії ЕР порівняно із зазначеними структурами зляжкісних поліпів ендометрія, що підтримує гіпотезу щодо різної етіології доброякісних та зляжкісних поліпів ендометрія [36, 140, 212, 215, 221].

Однак розвиток патологічної проліферації ендометрія можливий лише за умови порушення балансу процесів проліферації та апоптозу клітин [8, 37, 97, 102, 108, 114].

За даними літератури, точна послідовність змін у клітинній фізіології ендометрія на шляху до малігнізації поки що не встановлена, але виявлено шість необхідних умов: самодостатність по відношенню до сигналів росту клітин; нечутливість до ріст-гальмівних сигналів; уповільнення від апоптозу; необмеженість реплікативного (мітотичного) потенціалу; неоангіогенез; тканинна інвазія і метастазування. Науковці наголошують, що ряд цих властивостей набувається клітинами вже на етапі доброякісної патології, коли ще відсутня клітинна атипія [14, 28, 38, 60, 110, 137, 139, 149, 157, 193, 201, 212, 228].

Встановлено, що гіпер- і неопластичні процеси в слизовій оболонці матки (по мірі підвищення ступеня їх тяжкості) розвиваються на

фоні прогресуючого зниження здатності клітин до апоптозу і збільшення інтенсивності неоангіогенезу, що підтверджується зниженням експресії bcl-2 протеїну в цитоплазмі клітин ендометрія, появою з накопиченням мутантного гена p-53 в ядрах гіперплазованого ендометрія (імуногістохімічна ідентифікація маркерів апоптозу), а також зростанням рівня експресії судинного ендотеліального фактора росту в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрія [14, 109, 122, 140, 172, 200, 202, 228, 240].

Останнім часом велика увага приділяється білкам сімейства bcl-2, які можуть сприяти або гальмувати апоптоз шляхом синтезу анти-апоптичних (тобто bcl-2, bcl-Xl) або проапоптичних (наприклад, Bax, Bak, Bad, Bid, bcl-X) білків. Вчені вказують, що співвідношення bcl-2/Bax є важливим чинником регуляції апоптозу, високе співвідношення призводить до стійкості клітин до апоптичних подразників, тоді як низьке – спричиняє загибель клітини [36, 88, 154, 172, 201, 223].

Слід зазначити, що експресія гена білка bcl-2 залежить від рівня естрогенів та прозапальних цитокінів. Результати різних досліджень свідчать, що збільшення експресії bcl-2 є ознакою доброякісної гіперплазії ендометрія, а її зменшення властиве для атипових гіперплазії ендометрія та раку ендометрія. Великого значення надають ролі інгібування апоптозу в механізмах формування гіперпроліферативної патології ендометрія [36, 91, 98, 157, 172, 193, 202, 228, 240].

За даними експериментальних досліджень доведена роль фактора некрозу пухлин-альфа в утворенні активних і канцерогенних метаболітів естрогенів та зменшенні кількості антиканцерогенних форм естрогену. Цей вплив здійснюється завдяки участі даного фактора в різних ланках метаболізму естрогенів. Фактор некрозу пухлин- α стимулює ген CYP1B1, який підвищує експресію цитохрому P4501B1 та призводить до формування канцерогенних форм естрогенів-4-гідроксіестрадіолу [36, 154, 191, 200, 210, 223].

Проліферативній активності ендометрія сприяють фактори проліферації (PCNA, Ki-67), які необхідні для реплікації геномної ДНК. У літературі є протиречиві повідомлення про зростання проліферативної активності ендометрія при атиповій гіперплазії, зниження експресії PCNA та Ki-67 при типовій та атиповій гіперплазії у порівнянні з нормальним ендометрієм [26, 39, 86, 98, 146, 154, 193, 202, 221, 227].

Деякі автори досліджували експресію маркера проліферації Ki-67 в поліпах ендометрія в постменопаузальному періоді і виявили підвищений характер проліферативної активності як в самому поліпі, так і в навколишньому його ендометрії. Дані, отримані в ході досліджень, доводять, що зміни в тканини поліпа синхронізовані зі змінами в навколишньому ендометрії і відповідно утворення поліпа не є автономним процесом, незалежним від стану навколишнього ендометрія [17, 201].

Як відзначають Ш. Саттаров і співавтори, єдиним маркером проліферації, який який був значно вище в стромі поліпів, ніж в інтактном ендометрії, був Ki-67, що свідчить про підвищений поділ клітин в стромі поліпа [84].

В. Risberg і співавтори та L. Talor і співавтори відзначають, що в залозах і стромі поліпів ендометрія експресія Ki-67 нижче, а bcl-2 вище щодо навколишнього ендометрію. З цього приводу автори висловили гіпотезу, що поліпи по суті не є мітотично гіперактивними, а розвиваються через дефект в механізмах природного контролю апоптозу, що приводить до збільшення тривалості життя клітин [206, 222].

Таким чином, згідно з літературними даними, факторами, що сприяють ПЕ в постменопаузі, є нейро-обмінно-ендокринні порушення, які викликають дисбаланс тропних та стероїдних гормонів, порушення жирового обміну (ожиріння, дисліпопротеїдемія), порушення в адаптаційному гомеостазі, що призводять до зриву антибластоматозного

імунного захисту, хронічних інфекцій жіночих статевих органів тощо, але в той же час багато питань залишаються невирішеними і альтернативними, такі, як етіологія, джерела зростання, механізми автономності і злоякісної трансформації.

1.2 Методи діагностики патології ендометрія у постменопаузальному періоді

Проблема діагностики і лікування ПЕ в постменопаузальному періоді обґрунтовано викликає підвищений науковий і практичний інтерес, який обумовлений не тільки її високою частотою, але й високим ризиком малігнізації [7, 42, 55, 107, 114, 139, 162, 193].

Схильність ПЕ до відсутності специфічних, патогномонічних симптомів та тривалого, рецидивного перебігу зумовлює певні труднощі у диференціальній діагностиці та становить велику медико-біологічну та соціально-економічну проблему [5, 42, 107, 137, 140, 145, 199, 205].

За результатами досліджень, у 80% жінок в постменопаузі ПЕ носить безсимптомний характер, що не виключає наявності патологічного процесу в інволютивному ендометрії і виявляється під час ультразвукового дослідження (УЗД) [43, 61, 93, 162, 182, 193, 200, 226, 234].

Враховуючи вартість скринінгових програм, більшість дослідників рекомендують проведення відбіркового підходу – проведення селективного скринінгу в групі ризику ПЕ в постменопаузі. Але частина авторів наголошують на високій ефективності щорічної диспансеризації всіх жінок похилого та старечого віку в плані профілактики і ранньої діагностики ПЕ [1, 14, 107, 114, 115, 137, 138, 140, 145, 162, 199, 212, 234].

American Cancer Society у 2017 році опублікувало рекомендації щодо проведення скринінгу на рак ендометрія, згідно з якими жінкам з середнім ризиком або підвищеним ризиком, який встановлюється при терапії естрогенами, тамоксифеном, пізній менопаузі, відсутності пологів, безплідді або ановуляції, ожирінні, діабету або гіпертонії не проводити скринінгові ультразвукові програми. Товариство рекомендує таких жінок інформувати на початку менопаузи про ризики та симптоми (зокрема, несподівані кровотечі і кров'яністі виділення) раку ендометрія і негайно повідомляти про ці симптоми їх лікарям. Жінкам з дуже високим ризиком раку ендометрія, який встановлюється при генетично діагностованому синдромі Лінча; високій ймовірності мутації при присутньому синдромі Лінча у родині; відсутності генетичного тестування, якщо в сім'ях є підозра на аутосомно-домінантне попереднє розповсюдження раку товстої кишки, онкологі рекомендують розглянути щорічне УЗД на раннє виявлення раку ендометрія у віці 35 років [218].

Українські вчені за допомогою математичної моделі розробили метод прогнозування виникнення ПЕ в постменопаузі, який може сприяти розробці диференційного підходу діагностики ПЕ, що відповідно збільшить відсоток її виявлення при відсутності симптомів, що в свою чергу дасть можливість своєчасного лікування та застосування профілактичних заходів [94].

Науковцями було виділено 13 факторів ризику, що найбільш впливають на виникнення ПЕ у жінок в постменопаузі, до яких відносяться: вік настання менопаузи до або після 55 років; безпліддя в анамнезі; гінекологічна патологія в анамнезі (синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, лейоміома матки, гіперпроліферативна патологія, запальні захворювання), наявність гіпертонічної хвороби; захворювань з боку гепатобіліарної системи; цукрового діабету, ожиріння,

значення показника WHR (waist-hip ratio) (ожиріння по абдомінальному типу), рівень концентрації естрогену та лептину в сироватці крові; рівень вітаміну Д. Таким чином, модель дає можливість виділити групи ризику виникнення даної патології [94].

Деякі автори рекомендують визначення канцерогенного потенціалу у жінок груп ризику в постменопаузальний період, який вважається позитивним при сумарній кількості естрогену та естрадіолу в сироватці крові більшої за кількості естріолу, гіперестрогенним чи гіперандрогенним (в нормі – атрофічний/гіпоестрогенний) типу кольпоцитограми, підвищеному на $\geq 25\%$ рівні фолікулостимулюючого гормону [14, 27].

К додатковим обстеженням науковці відносять за наявності певних анамнестичних та клінічних показань: бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження; дослідження функції щитоподібної залози, серцево-судинної системи, печінки; визначення індексу маси тіла (при ожирінні), метаболічного профілю (проведення тесту толерантності до глюкози, встановлення рівня імунореактивного інсуліну, холестерину та ліпопротеїдів низької та високої щільності); медико-генетичне обстеження для оцінки ступеня генетичного ризику (при обтяженій спадковості), визначення генетичних маркерів, асоційованих з передраковими та раковими процесами [14, 143, 166, 184, 193, 210, 215, 226].

Дослідники вказують, що перспективним є використання на доклінічному етапі генетичного скринінгу із застосуванням ДНК-чипової технології для виявлення ракового фенотипу (мікросателітної нестабільності генома), що суттєво допомагає у виборі оптимальної тактики лікування ПЕ [14, 125, 137, 163, 193, 197, 200, 212, 227].

Прихильники активного виявлення ПЕ у жінок групи ризику рекомендують проведення скринінгу з частотою один раз на 1,0-1,5 роки [5, 14, 138-140, 162].

Провідним скринінговим методом діагностики патології органів репродуктивної системи, в тому числі ендометрія, визнано УЗД. Багато зарубіжних та вітчизняних авторів в своїх роботах вказують на високу ефективність, простоту виконання, неінвазивність, низьку вартість УЗД, що дозволяє в ряді випадків уникнути використання агресивних інвазивних процедур [24, 62, 105, 115, 135, 138, 140, 145, 162, 173, 187, 199].

Слід зазначити, що у разі проведення трансвагінального дослідження в постменопаузальний період візуалізація М-ехо є можливою у 100% випадків [5, 6, 30, 107, 145, 187, 199, 200].

Одним із значущих критеріїв діагностики прийнята симетричність і товщина ендометрія (показник М-ехо). Практично всі закордонні і деякі вітчизняні автори вважають, що у нормі товщина М-еха у період постменопаузи не перевищує 5 мм [5, 62, 127, 137, 138, 139, 145, 162, 187, 193, 199, 205].

На думку більшості авторів для раннього виявлення патологічних процесів ендометрія слід орієнтуватися не тільки на його товщину. Не менш важливим для оцінювання стану ендометрія є уточнення структурних змін, уривчастість М-еха, поява ділянок з підвищеною ехогенністю, нечітке зображення, нерівномірна товщина М-еха у межах припустимих величин [6, 107, 127, 138, 140, 145, 162, 199, 205].

В зв'язку з цим, важливим є оцінка такої УЗ-ознаки, як наявність рідини в порожнині матки – внутрішньоматкової рідини або серозометри у жінок постменопаузального періоду [51, 139, 156, 162, 200, 214, 224].

За даними літератури, приблизно 10-20% жінок постменопаузального періоду з внутрішньоматковою рідиною мають безсимптомний перебіг до моменту встановлення діагнозу. Але науковці вказують на декілька симптомів, за якими можна діагностувати серозометру,

а саме: біль внизу живота різної інтенсивності, періодично рясні водянисті виділення сіруватої рідини з піхви; утруднене сечовипускання, біль при сечовипусканні або прискорене сечовипускання; біль під час статевого акту з появою рідких виділень після нього; при приєднанні інфекції і розвитку гнійного запалення в порожнині матки можливе різке підвищення температури до 39-40 градусів, симптоми інтоксикації, гострий біль внизу живота [51, 137, 162, 214, 224].

Дослідники вказують, що ультразвукова картина ендометральних поліпів показує овоїдні, рідше округлі, включення підвищеної ехоплотності в структурі М-еха і порожнини матки. Діагностичні труднощі виникають при залозистих поліпах ендометрія, які відповідно до форми порожнини матки бувають листовидними, сплюсненими, можуть не приводити до потовщення М-еха і по ехогенності близькі до навколишнього ендометрію [50, 128, 148, 221, 223].

Реєстрація ехосигналів при кольоровому доплерівському картуванні дозволяє диференціювати поліпи з внутрішньоматковими синехіями, а при кровотечі – зі згустками крові. Встановлено, що інформативність трансвагінального УЗД при поліпах ендометрія становить 80-98% [50, 128, 148, 175, 187, 205, 221, 223, 237].

Деякі науковці вважають у пацієток в період постменопаузи доцільним обчислювати ендометріально-маткове співвідношення – відношення товщини ендометрія до передньо-заднього розміру матки – показник, який дозволяє враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія порівняно з міометрієм [14, 193, 199, 226].

З розвитком діагностичних ультразвукових технологій та втілення доплерографії у діагностичному арсеналі сучасного лікаря-гінеколога з'явилась можливість кількісного оцінювання маткового кровообігу як додаткового діагностичного критерію, що є важливим під час проведення диференціальної діагностики [5, 107, 138, 145, 162, 200].

Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню маткових артерій, оскільки ці судини мають найбільший діаметр порівняно з усіма іншими артеріями малого таза жінки, що зумовило можливість їхньої візуалізації у період постменопаузи у 80-100% випадків [5, 118, 138, 175, 187, 199, 237].

Отже, аналіз сучасної літератури свідчить, що кровопостачання органів репродуктивної системи за настання постменопаузи зменшується, судинний опір у маткових, аркуатних, променевих артеріях зростає з кожним роком після припинення менструацій. Відзначається зменшення діастолічного компонента швидкості кривої, що проявляється появою прогресивно заглиблюючої діастолічної виїмки або повною відсутністю діастолічного кровотоку [5, 127, 137, 175, 187, 205].

Науковці вказують, що у разі розвитку онкологічного процесу спостерігається феномен неоваскуляризації, що проявляється наявністю аномальних судин з великою кількістю анастомозів з низьким судинним опором, тоді як під час доброякісних процесів судини розташовані правильно та мають високий коефіцієнт резистентності [5, 105, 137, 138, 139, 145, 147, 175, 199, 237].

Дослідження індексу резистентності та пульсового індексу дозволило ряду авторів довести відсутність м'язової оболонки у стінці судин у разі злоякісних процесів ендометрія [5, 107, 137, 138, 140, 145, 147, 187, 237].

Останніми роками велика увага зосереджена на використанні тривимірних ультразвукових технологій, а саме визначення об'єму ендометрія та тривимірних доплерометричних індексів. Науковці демонструють, що для виявлення патології ендометрія оцінка його об'єму у жінок з постменопаузальною кровотечею є більш точним методом порівняно з вимірюванням його товщини. Однак, аналіз

клінічних досліджень дозволяє стверджувати, що на сьогодні цей критерій не має консенсусного значення норми. За різними даними порогове значення об'єму ендометрія для визначення ризику атипії ендометрія становить від 1,35 до 13,0 мл [36, 116, 117, 121, 136, 188, 196, 220].

Більшість досліджень УЗД стану порожнини матки є невеликими, а їхні результати – іноді досить суперечливими. Деякі вчені вказують, що показники сонографії в групі пацієнток постменопаузального періоду мають чутливість 90,9% і специфічність 92,3%. При цьому науковці вказують на можливість отримання хибнопозитивних результатів при УЗД до 5,2% [1, 31, 36, 138, 176, 187, 199, 200, 220].

У 2008 р. в Чикаго на Всесвітньому Конгресі ультразвуку в акушерстві і гінекології була сформована – Міжнародна група пухлинного аналізу ендометрія – ІЕТА, основною метою якої було узгодження термінів і визначень для опису ендометрія та порожнини матки при ехографії, доплерометрії та соногістерографії [183]. За даними деяких авторів чутливість критеріїв ІЕТА у виявленні злоякісної патології становить 100%, а частота хибнопозитивних результатів – 15% [186].

Через низьку специфічність УЗД та високий відсоток хибнопозитивних результатів практично всі закордонні настанови не рекомендують метод рутинного УЗД жінкам в постменопаузі без симптоматики менопаузальної кровотечі. При цьому стрімке зростання частоти раку ендометрія в період постменопаузи диктує необхідність розробки скринінгових програм діагностики ПЕ [36, 193, 200, 205, 212, 217, 221, 226, 231].

Вітчизняні науковці вказують, що активний ехографічний та доплерографічний моніторинг жінок із безсимптомним перебігом постменопаузального періоду у суворій відповідності до вікових ехографічних та доплерографічних нормативів дозволяє здійснювати ранню діагностику ПЕ [1, 5, 11, 31, 44, 62].

За літературними даними магніторезонансна томографія досить рідко застосовується в рутинній клінічній практиці для діагностики ПЕ по ряду причин, серед яких основною є висока вартість цього дослідження, але завдяки високій контрастності м'яких тканин дозволяє чітко простежити морфологічні зміни окремих шарів стінки матки. Метод має чутливість 86-100% і специфічність 85,0-90,5% у виявленні ПЕ, високу точність в проведенні диференціальної діагностики, що зумовлює важливий пріоритет цього променевого метода діагностики [50, 69].

Однак встановлення остаточного діагнозу можливе лише за результатами гістологічної оцінки матеріалу з порожнини матки.

Доведено, що для постменопаузального віку єдиною клінічною ознакою ПЕ є наявність кров'янистих вагінальних виділень. Однак, переважно вони з'являються при малігнізації процесу та міометральній інвазії на глибину ~10 мм [36, 105, 113, 121, 139, 199, 205, 226].

Сучасні настанови вказують, що основним методом диференційної діагностики ПЕ є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого шляхом інвазивних втручань: гістероскопії, роздільного діагностичного вишкрібання або пайпель-біопсії [1, 36, 62, 137, 218, 193, 207, 231, 234].

На користь цитологічного методу дослідження аспіраційного біоптату із порожнини матки в програмах селективного скринінгу науковці відмічають такі моменти, як можливість діагностики ПЕ на початковій стадії; відсутність потреби розширення шийкового каналу матки, безболісність, зниження ризику перфорації матки при отриманні матеріалу; можливість багаторазового дослідження патологічних вогнищ у динаміці; результати легко зіставляються і близькі за ефективністю до інших методів, зокрема гістологічного; простий у виконанні і недорогий як забір, так і аналіз матеріалу досліджень [14, 135, 140, 197, 207, 226, 231].

В умовах скринінгу дослідники показали, що точність цитологічної діагностики становить 90,5%, проте при ендометриті, поліпах ендометрія, ендocerвіциті, а також в регенеративний період точність цитологічного методу значно знижується – до 69,6%, особливо якщо аспірацію з порожнини матки проводити на фоні маткової кровотечі [14, 137, 139, 199, 207, 231].

При виявленні ПЕ вчені вважають доцільним проводити імуногістохімічну ідентифікацію маркерів апоптозу (bcl-2, p-53), маркерів проліферації (Ki-67), ендотеліального судинного фактора росту в ендометрії з метою прогнозування ступеня ризику малігнізації [14, 53, 137, 154, 200, 207, 213, 231].

Деякі науковці встановили, що при оцінці стану ендометрія у жінок в період постменопаузи роздільне діагностичне вишкрібання є малоінформативним, адже через високу частоту вогнищевого характеру патології майже половину випадків гіперплазій (43-66%) і приблизно три з чотирьох поліпів ендометрія (40-90%) діагностувати не вдається [36, 140, 207, 221, 226, 235].

У пацієток даної категорії доцільним є пошук оптимального поєднання неінвазивних та малоінвазивних методик для отримання максимальної інформації про стан ендометрія, визначення його початкових змін ще на амбулаторному етапі обстеження. Тому, більшість дослідників надають перевагу гістероскопії, яка з високою точністю дозволяє визначити локалізацію і розмір патологічного процесу [36, 135, 221].

Однак, з огляду на зростання в період постменопаузи частоти екстрагенітальної патології та пов'язаних з цим анестезіологічних та хірургічних ризиків, у ранній діагностиці внутрішньоматкової патології і причин метроррагії у хворих похилого та старечого віку, удосконалення медичного обладнання дозволяє застосовувати «офісну»

гістероскопію, перевагами якої є можливість її виконання під місцевим знеболенням або контактною анестезією.

1.3 Тактика лікування доброякісної патології ендометрія у постменопаузальному періоді

Згідно з чинними вітчизняними та зарубіжними нормативними документами вибір лікарської тактики ПЕ в постменопаузі ґрунтується на морфологічному варіанті та наявності атипії [3, 36, 54, 71, 85, 126, 134, 137, 153, 168, 194, 198].

За даними літератури, мета лікування всіх варіантів ПЕ без атипії: не допустити розвитку маткових кровотеч і малігнізації даного процесу. Вибір оптимального методу лікування даної патології пов'язаний з великими труднощами, в зв'язку з наявністю в даному віці поєднаних гінекологічних захворювань та високої частоти екстрагенітальної патології. Вчені вказують, що це може бути причиною високої частоти неефективності гормональної терапії та рецидиву ПЕ, а також проти-показанням до застосування гормональних препаратів. Останнім часом значно розширився арсенал гормональних препаратів для лікування ПЕ, проте, у деяких хворих їх використання супроводжується змінами в системі гемостазу, негативним впливом на ендокринну систему, вірилізацією, диспепсичними явищами [10, 44, 52, 71, 104, 126, 134, 151, 153].

Науковці вказують, що одним з можливих шляхів профілактики та лікування ПЕ у пацієток може бути встановлення левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи. Деякими авторами було схвалене її застосування для профілактики ПЕ у жінок, які приймають менопаузальну гормональну терапію або тамоксифен. Однак можливість її застосування у постменопаузальний період на сьогодні не визначена. Більшість опублікованих досліджень включають пацієток

перед- і постменопаузального віку, і дані щодо когорти пацієнток в період постменопаузи окремо не повідомляються [36, 124, 192, 229].

У сучасній науковій літературі є публікації, присвячені вивченню ролі негормонального медикаментозного лікування ПЕ. Більшість публікацій оцінюють ефективність негормонального лікування в комплексі з прогестагенними препаратами [36, 85, 112, 134, 153, 198].

Результати деяких досліджень демонструють безпечність та доводять ефективність використання препаратів до складу яких входять епігаллокатехін-3-галлат та індол-3 карбінол в профілактиці та лікуванні гіперпластичних захворювань ендометрія. Їх дія в першу чергу реалізується через виражений антипроліферативний ефект, пригнічення патологічного росту, проліферації пухлинних клітин та процесів неоваскуляризації, а також інгібування запалення [36, 96, 198].

Однак проблема консервативного лікування ПЕ, особливо у хворих старших вікових груп залишається. Науковці наголошують, що нераціональне консервативне лікування в постменопаузі призводить до прогресування ПЕ та можливості злоякісного переродження [5, 42, 134, 139, 153, 198].

За даними літератури, досить тривалий час найбільш поширеним методом лікування ПЕ у жінок в період постменопаузи була гістеректомія [36, 58, 168, 193, 194].

Хірургічне втручання вважалось методом вибору при першому виявленні ПЕ в постменопаузі і особливо при рецидиві в обсязі пангістеректомії з лапаротомічним або лапароскопічним доступами. Дана операція складна й травматична, незалежно від доступу виконання, супроводжується значною кількістю ускладнень і високою частотою функціональних розладів в післяопераційному періоді [44, 137, 194, 221, 235].

Впровадження в гінекологічну практику сучасних технологій, до числа яких належать гістероскопічні та гістерорезектоскопічні методи лікування, дозволяє уникнути радикальних операцій і дає можливість переглянути деякі аспекти терапії пацієнок з ПЕ [36, 168, 194, 200, 221].

Тому на сьогоднішній день «золотим стандартом» у діагностиці та лікуванні ПЕ гінекологами всього світу визнається гістероскопія з подальшим патогістологічним дослідженням біопсії ендометрія [62, 148, 168, 194, 207, 226, 235].

Деякі автори вважають першим етапом лікування ПЕ у пацієнок в періоді постменопаузи гістероскопію з роздільним діагностичним вишкрібанням слизової оболонки матки [56].

Більшість дослідників на сучасному етапі розвитку малоінвазивних гістероскопічних технологій категорично не рекомендують виконувати у хворих похилого та старечого віку «сліпого» вишкрібання слизової оболонки матки [1, 11, 31, 44, 61, 191, 194, 221].

Однак виконання хірургічного втручання у пацієнок похилого та старечого віку має свої особливості, можливий розвиток як анестезіологічних, так і хірургічних ускладнень [16, 62, 148, 194].

Науковці вказують, що анестезіологічні ускладнення обумовлені віком пацієнок і наявністю у них широкого спектру екстрагенітальної патології, в якій превалюють захворювання серцево-судинної і дихальної систем (до 70%), а також захворювання ендокринної (до 30%) і системи органів травлення (до 16%), що визначають маршрутизацію пацієнок на догоспітальному етапі обстеження і вибір адекватного і в той же час щадного методу знеболення [1, 11, 29, 31, 44, 61, 68].

У цієї групи хворих відзначається зміна основного обміну, зниження компенсаторних можливостей серцево-судинної і дихальної систем, а також функції печінки і нирок. Змінюється фармакокінетика

препаратів: знижується метаболізм, підвищується чутливість до опіоїдів, гіпнотиків, інгаляційних анестетиків і м'язових релаксантів, уповільнення виділення препаратів з організму. Таким чином, анестезіологи рекомендують вкрай обережно титрувати внутрішньовенні гіпнотики при «малих» гінекологічних операціях до отримання необхідного ефекту [29, 62, 148, 168].

Дослідники наголошують, що у підготовці хворих похилого віку до госпіталізації в стаціонар для хірургічного втручання доцільна їх консультація анестезіологом для своєчасної корекції функціональних порушень життєво важливих органів і систем [29, 31].

Літературні дані вказують, що хірургічні ускладнення обумовлені тим, що процеси старіння в організмі жінки характеризуються атрофічними змінами органів генітального тракту. Матка зменшується в розмірах, стоншуються її м'язовий шар і ендометрій, тканини втрачають еластичність. Найбільш частою проблемою, з якою стикаються гінекологи при лікуванні вікових пацієнок, є часткова або повна атрезія цервікального каналу. Наявність всіх цих чинників тягне за собою збільшення ризику хірургічних ускладнень, таких як перфорація матки, «помилковий хід», кровотечі, розвиток гематометри в післяопераційному періоді, навіть при детальному дотриманні технології проведення малоінвазивних лікувально-діагностичних втручань [29, 62, 148, 168, 194, 221].

Перспективними шляхами профілактики ускладнень, за думкою деяких дослідників, є поєднане застосування дбайливого розширення цервікального каналу з інтраопераційним ультразвуковим контролем [29].

Також автори наполягають, що при виявленні синехій в порожнині матки у хворих в постменопаузі показано їх розсічення для оптимізації огляду слизової порожнини матки [1, 41, 148, 168].

Більшість науковців вважають, що при виявленні поліпа ендометрія в постменопаузі, з огляду на підвищення ризику малігнізації з віком, основним методом лікування є прицільна поліпектомія з видаленням базального шару в місці локалізації поліпа, що можливо тільки за допомогою гістероскопічного обладнання, що дозволяє точно встановити діагноз, визначити тип, кількість, розміри поліпа, оцінити стан навколишнього ендометрія і в цей же час виконати хірургічне видалення [56, 148, 168, 201, 221].

Деякі вчені встановили, що у 74% хворих, яким при первинному зверненні не проводили гістероскопію має місце рецидив або повторний розвиток поліпів ендометрія. У 10% пацієток при первинному і повторному обстеженні порівняння результатів гістероскопії було виявлено збіг локалізації поліпів ендометрія. Науковці припускають, що вони можуть розвиватися як *de novo*, так і рецидивувати [1, 41, 148, 168, 221].

Одним з інноваційних методів ендоскопічних технологій лікування є абляція ендометрія, сутність якого полягає в гістероскопічному видаленні базального шару ендометрія [9, 32, 44, 57, 194].

За даними літератури, до показань для виконання абляції ендометрія в постменопаузальному періоді відносяться: відмова від гормональної терапії або наявність медичних протипоказань до її проведення; проліферативні процеси ендометрія при неможливості проведення гормональної терапії; наявність протипоказань до радикального хірургічного лікування (хірургічний або анестезіологічний ризик високого ступеня) [9, 32, 44, 57, 194].

Науковці вказують, що при гістероскопічній абляції у 90% хворих відзначається в динаміці відсутність ендометрія за даними УЗД та зменшення розмірів матки щодо спостереження. Дослідники виявили, що при недостатній деструкції ділянки отвору маткових труб і

шийково-перешійчного сегмента матки можливі рецидиви патологічного процесу, що потребує повторної абляції ендометрія з подальшою ретельною обробкою стінок порожнини матки шаровидним електродом [9, 32, 44, 57, 194].

Таким чином, вчені зробили висновок, що абляція ендометрія є альтернативою тривалого гормонального та радикального оперативного лікування ПЕ в постменопаузальному періоді, що дозволяє зменшити число радикальних втручань за рахунок зменшення травматичності, дотримання органозберігаючого принципу лікування, скорочення тривалості операції і післяопераційного періоду, зниженням ризику і частоти хірургічних та анестезіологічних ускладнень [9, 32, 44, 57, 194].

Вчені встановили, що вікові інволютивні зміни і анатомічні особливості статевих органів значно посилюють фактори хірургічного ризику, сприяючи інтраопераційним ускладненням, що обумовлює більш складний перебіг післяопераційного періоду, який характеризується больовим синдромом, наявністю субфебрилітету, гематометри. Крім того, з огляду на зростання в постменопаузі частоти екстрагенітальної патології та метаболічного синдрому, під час оперативних втручань та в післяопераційному періоді збільшується ризик тромботичних ускладнень [29, 33, 90, 142].

За даними досліджень, не менш важливою особливістю післяопераційного періоду в даної групи пацієнток є підвищений ризик інфекційних ускладнень, який на патогенетичному рівні залежить від стану імунної системи та метаболічного гомеостазу. Автори вказують, що в постменопаузі виникає зниження загальної та місцевої імунної резистентності організму, що потребує використання антибактеріальних препаратів з урахуванням чутливості інфекційного агента, відновлення мікрофлори кишечника та піхви [1, 11, 29, 61, 91].

Науковці провели аналіз віддалених результатів застосування малоінвазивних ендокхірургічних втручань у хворих в постменопаузальному періоді при високому хірургічному та анестезіологічному ризику та встановили, що можливе виконання всіх видів гістероскопічних операцій незалежно від виду внутрішньоматкової патології. Вибір того чи іншого гістероскопічного втручання дослідники визначають характером виявленої патології та можливостями адекватного проведення інструментального або електрохірургічного методів [1, 41, 148, 168, 194, 221]. Після гістероскопічних втручань рецидиви поліпів ендометрія і серозометри були відзначені у 0,5% оперованих [9, 32, 168, 221].

Вчені вказують, що застосування гістерорезектоскопії в лікуванні хворих похилого та старечого віку з гінекологічною патологією, як альтернатива традиційної радикальної хірургії, дозволяє домогтися медико-економічної ефективності їх використання: зменшити як прямі медичні витрати на одного хворого (на 27,7%), так і вартість одного випадку хвороби (на 71,6%), а також підвищити якість життя хворих [57, 168, 194, 221].

В той же час, автори вважають, що ряд аспектів проблеми ПЕ в постменопаузі вимагають уточнень і доповнень. Зокрема, в повному обсязі не вивчені питання їх доопераційного обстеження і передопераційної підготовки. Не конкретизовані показання і протипоказання до гістерорезектоскопії при обтяженому соматичному статусі. Особливого значення набуває розробка адекватного супроводу цих хворих в післяопераційному періоді.

Теоретичний аспект проблеми показав, що у структурі гінекологічних захворювань в постменопаузому періоді превалюють патологічні процеси ендометрія, які мають високий ризик малігнізації та стерту симптоматику на тлі переважання проявів екстрагенітальних

захворювань. Практично відсутні імуно-ендокринні особливості перебігу постменопаузального періоду жінок, немає єдиної думки про етіологію і патогенез ПЕ, джерела зростання, механізми автономності і злякисної трансформації. Пошук нових і вдосконалення існуючих методів діагностики і лікування цієї патології набуває особливої актуальності не тільки як медико-біологічна, але і як соціальна проблема.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнток

Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України і на базі КНП «Вінницька центральна районна клінічна лікарня», кабінету УЗД ФОР Поліщук Т.П. ліцензія №281103 від 25 липня 2013 року.

Для вирішення поставлених завдань нами було обстежено 144 пацієнтки (група 1), які звернулись за допомогою за період з 2015 по 2019 рр. При відборі пацієнток для нашого дослідження ми використовували наступні критерії включення:

- вік > 60 років;
- стійкий постменопаузальний період;
- відсутність скарг з боку органів репродуктивної системи;
- підозра на внутрішньоматковий патологічний процес за даними УЗД органів малого тазу і гінекологічного огляду.

Критерії виключення пацієнток з дослідження:

- наявність маткових кровотеч в постменопаузі або інших скарг з боку органів репродуктивної системи;
- здобуття замісної гормональної терапії;
- наявність онкозахворювань;
- наявність інфекційних захворювань в гострому періоді;
- наявність супутніх захворювань шийки матки (поліп цервікального каналу, лейкоплакія, дисплазія I-III ступеня шийки матки тощо);
- невідповідність критеріям включення, виявлене як на початку дослідження, так і в його процесі.

Удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів був використаний у 100 жінок постменопаузального віку із патологічними процесами ендометрія (2 група).

Вік пацієток групи 1 коливався від 60 до 87 років (середній вік $68,6 \pm 5,6$ років). Всі пацієнтки знаходилися в стійкому постменопаузальному періоді і були розподілені на дві групи згідно вікової класифікації ВООЗ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Групи пацієток групи 1 по вікових критеріях

Групи	Класифікація ВООЗ (роки)	Кількість пацієток (n)	Середній вік (роки)
1	60-74	123	$65,7 \pm 5,1$
2	75 і старше	21	$77,9 \pm 3,2$

При вивченні соціального статусу нами виявлено, що більшість обстежених хворих у постменопаузальному періоді є службовцями (80 пацієток – 55,6%), решта (64 пацієнтки – 44,4%) – непрацюючі пенсіонери.

Тобто, очевидна важливість обстеження і лікування пацієток з внутрішньоматковими патологічними процесами в постменопаузальному періоді як з медичних, так і з соціально-економічних позицій.

Вивчення анамнестичних даних ґрунтувалося на аналізі особливостей менструальної і репродуктивної функцій (терміни настання менархе і постменопаузального періоду, початок статевого життя, число вагітностей, їх результат), перенесених і супутніх гінекологічних і екстрагенітальних захворювань в різні періоди життя.

Терміни настання менопаузи варіювали від 38 до 56 років. В середньому, менопауза наставала у віці $44,7 \pm 4,9$ років. Середня три-

валість постменопаузального періоду на момент дослідження склала $15,9 \pm 1,1$ років.

При аналізі репродуктивної функції обстежених хворих отримані наступні дані: вагітність не наставала у 14 пацієток (9,7%), що живуть статевим життям, останні (130 пацієток) мали одні – (41,7%), двоє – (40,3%), троє – (3,8%) і четверо пологів (0,7%).

Отримані результати відповідали середньостатистичним значенням [6, 91].

З анамнезу обстежених хворих виявлена структура гінекологічної захворюваності, представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Структура гінекологічної захворюваності

Нозологічні форми	Абс. число, n	Відносн. число, %
Гінекологічні захворювання заперечують	17	11,8
Міома матки, в т.ч. у поєднанні з аденоміозом	34	23,6
Захворювання шийки матки, в т.ч. ектопія шийки матки, поліп цервікального каналу тощо	26	18,1
Хронічний сальпінгоофорит	24	16,7
Кісти яєчників	4	2,8
Позаматкова вагітність	6	4,2
Патологія ендометрія	29	20,1
Неповне випадіння матки	4	2,8
Бартолініт	1	0,7
Всього	144	100,0

Найчастіше в анамнезі зустрічалися міома матки (23,6%), патологія ендометрія (ПЕ) (20,1%), захворювання шийки матки (18,1%), а також запальні захворювання геніталій (16,7%). Рідше в анамнезі були вказівки на кісти яєчників (2,8%), неповне випадання матки (2,8%) і ектопічну вагітність (4,2%). У багатьох пацієнок наголошувалося поєднання різних гінекологічних захворювань.

Особливу увагу приділяли наявності в анамнезі захворювань ендометрія і роздільних діагностичних вискоблювань матки із цього приводу. Детальне вивчення в динаміці внутрішньоматкових змін проводили для визначення етіології і патогенезу ПЕ в літньому і похилому віці з метою оптимізації лікування і пошуку способів профілактики даних проблем надалі.

На наявність ПЕ в анамнезі вказували 29 пацієнок (20,1%), захворювання ендометрія раніше не виявлено у 115 жінок (79,9%).

Всі хворі були соматично обтяжені. Це пов'язано з поступовим придбанням і накопиченням протягом життя різних гострих і хронічних захворювань у вікових пацієнок. Супутня екстрагенітальна патологія представлена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Спектр екстрагенітальних захворювань

Екстрагенітальні захворювання та їх поєднання	Абс. число, n	Відносн. число, %
Заперечують супутні захворювання	1	0,7
Ожиріння	3	2,1
Гіпертонічна хвороба	39	27,1
Хронічний гастродуоденіт	10	6,9
Хронічний панкреатит	3	2,1

Продовження табл. 2.3

Екстрагенітальні захворювання та їх поєднання	Абс. число, n	Віднозн. число, %
Хронічний бронхіт	4	2,8
варикозне розширення вен нижніх кінцівок	7	4,9
Ішемічна хвороба серця	4	2,8
Ожиріння і гіпертонічна хвороба	33	2,1
Ожиріння і хронічний гастрит	3	2,1
Ожиріння, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет	2	1,4
Цукровий діабет 2 типу	2	1,4
Цукровий діабет та гіпертонічна хвороба	10	6,9
Дисплазія молочної залози	9	6,2
Гіпертонічна хвороба та ревматизм	2	1,4
Енцефалопатія	2	1,4
Калькульозний холецистит	3	2,1
ІХС та гіпертонічна хвороба	23	16,0
Патологія щитовидної залози	5	3,5
Сечокам'яна хвороба	5	3,5
Бронхіальна астма	4	2,8
Всього	144	100,0

Найчастіше зустрічається патологія серцево-судинної системи – у 83 пацієток (57,6%), представлена ІХС, гіпертонічною хворобою, миготливою аритмією тощо у поєднанні з іншими захворюваннями або ізольовано. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок, у тому числі з оперативним лікуванням, зустрічалося в 4,9% випадків, захворювання щитовидної залози – в 3,5%, сечокам'яна хвороба – у 3,5% пацієток, патологія молочних залоз – в 6,2%. Захворювання органів дихання представлені бронхіальною астмою (2,8%) і хронічним бронхітом у стадії ремісії (2,1%). У багатьох пацієток мали місце ендокринні порушення: ожиріння 2-4 ступеня в 6,9%, цукровий діабет 2 типу – в 1,4% хворих. Патологія шлунково-кишкового тракту відмічена у 11,5% обстежених пацієток.

У багатьох хворих в анамнезі були оперативні втручання з приводу різних захворювань (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4

Види оперативних втручань в анамнезі у обстежених пацієток

Види операцій	Абс. число, n	Відносн. число, %
Не було оперативних втручань	76	52,8
Мастектомія	8	5,6
Холецистектомія	19	13,2
Апендектомія	15	10,4
Аднексектомія	2	1,4
Тубектомія	4	2,8
Резекція щитовидної залози	6	4,2
Остеосинтез	1	0,7
Тонзилектомія	4	2,8

Продовження табл. 2.3

Види операцій	Абс. число, n	Відносн. число, %
Флебектомія	4	2,8
Нефректomia	1	0,7
Консервативна міомектомія	1	0,7
Резекція молочної залози	3	2,1
Геміколектомія	1	0,7
Резекція шлунка	1	0,7
Всього	144	100,0

Всі пацієнтки, що поступили для роздільного діагностичного вискоблювання матки і гістероскопії, були повністю обстежені амбулаторно. У зв'язку з цим, передопераційний період був нетривалим: терміни оперативного лікування склали від 1 до 5 діб, в середньому $1,7 \pm 0,2$ діб.

Середній койко-день перебування пацієнток в стаціонарі склав $3,5 \pm 0,3$ діб.

2.2 Методи обстеження

Всі пацієнтки, що поступили в гінекологічне відділення з підозрінням на ПЕ в плановому порядку, були повністю обстежені. На амбулаторному етапі вони проходили повне загальноклінічне і лабораторне дослідження, що включає аналіз скарг, детальний збір анамнезу, гінекологічний огляд, групу крові, резус-фактор, RW, ВІЛ, HBsAg, HCV, клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, мазки на флору і уrogenітальні інфекції, мазки на

онкоцитологію з шийки матки, ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітини. Пацієнтки консультовані терапевтом, а також (за наявності супутньої екстрагенітальної патології) вузькими фахівцями [69].

Окрім загальноклінічного, всім пацієнткам проводили гінекологічне дослідження, що включає огляд зовнішніх статевих органів, шийки матки в дзеркалах з проведенням простої і розширеної кольпоскопії, бімануальне дослідження по стандартній методиці з визначенням положення, розмірів, щільності, рухливості матки і придатків, глибини зведень і характеру виділень. Слід зазначити, що у 105 пацієнток (72,9%) будь-яких особливостей при гінекологічному огляді не відмічено. В 19 хворих (13,2%) виявлена атрезія зовнішнього зіву на тлі тривалого постменопаузального періоду, що пов'язане з наявністю атрофічних кольпітів, цервіцитів і травматичних попередніх внутрішньоматкових втручань, в 9 випадках (6,2%) відмічено збільшення матки до 8-9 тижнів вагітності максимально, що пояснювалося наявністю міоми матки, в 11 хворих виявлено опущення стінок піхви (7,6%).

Ультразвукове сканування проводили з використанням апарату «Toshiba Aplio XG SSA-790A» з трансабдомінальним (PVT 375MV 3,5 МГц) і трансвагінальним (PVT 661VT 6,5 МГц) датчиками. Дане дослідження проводили як з метою діагностики внутрішньоматкових змін, так і з метою динамічного спостереження за результатами проведеного лікування. При цьому, для здобуття цілісної інформації про перебування органів малого тазу на першому етапі проводили ультразвукове сканування трансабдомінальним датчиком при наповненому сечовому міхурі, після чого сечовий міхур спорожняли і проводили трансвагінальне УЗД в положенні лежачи на кушетці з підведеним тазовим відділом. Особливу увагу в процесі обстеження звертали на стан ендометрія. Враховували лінійність, однорідність, чіткість кордону між ендометрієм і міометрієм, стан контурів порожнини матки, наяв-

ність в порожнині матки структур різної ехо-генності. М-ехо-камера вимірювалася тричі при подовжній ехографії від одного ендометріально-міометріального кордону до іншого. Відповідно до літературних даних [3, 63] з врахуванням тривалості постмено-паузального періоду за норму прийнята товщина М-ехо-камери не більше 4-5 мм. Окрім серединної маткової структури при подовжньому і поперечному ультразвуковому скануванні визначали положення і розміри матки і яєчників, вивчали їх внутрішню структура з метою виявлення супутньої гінекологічної патології (міоми матки, аденоміозу, кіст яєчників тощо).

Аспіраційну біопсію проводили для уточнення стану ендометрія із застосуванням стерильного одноразового внутрішньоматкового зонда Пайпель, матеріал вирушав на цитологічне і гістологічне дослідження [34].

Гістероскопію з роздільним діагностичним вискоблюванням матки проводили в гінекологічному відділенні в умовах малої операційної під загальною короткочасною внутрішньовенною анестезією згідно загальноприйнятих рекомендацій [33, 89]. При виконанні діагностичної і лікувальної гістероскопії використовували операційний і контактний гістероскоп «Olympus 4 mm». Зовнішній діаметр гістероскопів складав 8 мм, відповідні телескопи мали діаметр 4 мм. Вказані гістероскопи оснащені системою припливу і відтоку рідини через спеціальний канал, тобто операції здійснювалися в умовах постійно-проточної гістероскопії. Як рідинні середовища з метою розширення і адекватної візуалізації порожнини матки при гістероскопії використовували турусол, стерильний фізіологічний розчин і 5% розчин глюкози. На інсуфляторі, що нагнітає рідину в порожнину матки, встановлювали швидкість потоку 0,16 л/хвил і внутрішньоматковий тиск 130 мм рт. ст. Операційний канал, вбудований в корпус гістероскопа, дозволяє при вияв-

ленні патологічного осередку в порожнині матки виконувати внутрішньоматкові оперативні втручання (поліпектомія, прицільна біопсія ендометрія на малих ділянках, розтин синехій) за допомогою набору ендоскопічних мікроінструментів (щипців, ножиць). У набір інструментів для гістероскопії входили також ксенонове джерело світла і ендоскопічна камера, що здійснює передачу зображення з гістероскопа на екран монітора.

Роздільне діагностичне вискоблювання цервікального каналу і порожнини матки здійснювали по загальноприйнятій методиці [6]. У асептичних умовах після обробки зовнішніх статевих органів і слизової оболонки піхви 1%-ним розчином йодопірону шийку матки захоплювали кульовими щипцями. Розширення цервікального каналу виконували за допомогою розширювачів Гегара до № 9.

Цервікальний канал вишкрібали кюреткою № 1, потім вишкрібали порожнину матки кюретками № 2, 4, 6. Зішкрібки поміщали в окремі пластикові контейнери.

Для гістерорезектоскопії використовували гістерорезектоскопи «Karl Storz 24 Fr», Richard Wolf 22 Fr» із зовнішнім діаметром тубуса 9 мм, оснащеного отворами для аспірації рідини з порожнини матки. До складу даного гістерорезектоскопу входить також оптичний елемент діаметром 4 мм і кутом спостереження 12° і пасивний робочий елемент з системою кріплення електродів, що здійснює кругові рухи за рахунок обертального механізму на внутрішньому тубусі. З метою видалення поліпів ендометрія і субмукозних вузлів міоми використовували ріжучий петлевий електрод, а для абляції ендометрія – кулькові коагуляційні електроди діаметром 3 і 5 мм в монополярному режимі. При гістерорезектокопії внутрішньоматкові маніпуляції проводили в режимі різання і в режимі коагуляції залежно від необхідної дії на тканині. При гістерорезектоскопії як середовище розширення порож-

нини матки ми використовували турусол, 5%-ний розчин глюкози. Враховуючи тривалість внутрішньоматкових маніпуляцій, проводили моніторинг внутрішньоматкового тиску, витрати і інтравазації рідини. Максимально допустимий об'єм інтравазації не перевищував 1 500 мл рідини. Підготовка пацієнтки до операції, положення на операційному столі і анестезіологічний посібник використовували такі ж, як при гістероскопії [47].

Морфологічні дослідження проводилися в патоморфологічному відділенні ДУ «НДІ ПАГ імені академіка Лук'янової НАМН України» (завідувачка – член-кор. НАМН України, професор Задорожна Т.Д.) та у Вінницькому обласному патолого-анатомічному бюро за стандартними методиками [34]. Матеріали, отримані при роздільному вишкрібанні цервікального каналу і порожнини матки, промивали від згустків крові і поміщали в пластикові контейнери, після чого відправляли до патологоанатомічного відділення. Матеріал для світлооптичного дослідження фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили через спирти зростаючої концентрації (50-96°), заливали в гістомікс, після чого на ротаційному мікротомі Sakura виготовляли зрізи товщиною 5-6 мкм, які парафінували і забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Імуноморфологічним методом було вивчено 10 зразків залозисто-фіброзних поліпів ендометрія (ЗФПЕ) у жінок репродуктивного віку (10 спостережень, група порівняння) і в період менопаузи (9 пацієток у віці 64-81 року, основна група). У основній групі у 5 жінок ЗФПЕ діагностовані в період менопаузи вперше, в 4 – були рецидиви поліпів (вперше лікування з приводу ЗФПЕ проводили у цих пацієток як в репродуктивному періоді, так і у постменопаузальному віці).

Застосовували імунопероксидазний метод, використовуючи 6 первинних специфічних моноклональних антитіл [26].

Для імуногістохімічного дослідження (ІГД) гістологічні зрізи розміщували на наочних стеклах, покритих адгезивом (APES-ацетоном). Після депарафінування зрізів тканинну ендogenous пероксидазу блокували 3% розчином перекису водню. Далі антигени демаскували, використовуючи мікрохвильову піч (СВЧ, 20 хвилин в 0,1 М розчині цитратного буфера, рН 6,0). Первинні специфічні моноклональні антитіла були представлені антитілами:

1) до рецепторів естрогенів (rabbit monoclonal antibody, IgG, C-term, Spring Bioscience, USA);

2) до рецепторів прогестерону (rabbit monoclonal antibody, IgG, C-term, Spring Bioscience, USA);

3) до білку Ki-67 (mouse monoclonal antibody, IgG1, Leica, UK);

4) до інгібітору апоптозу bcl-2 (Bcl-2, mouse monoclonal antibody, IgG1, Cell Marque, USA);

5) до індуктору апоптозу Bax (Bax-antibody, rabbit monoclonal antibody, IgG, GeneTex, USA);

6) до ароматази цитохрому 450 (cytochrome 450-rabbit monoclonal antibody, IgG, GeneTex, USA)

Проводили загальноприйняті негативні (з виключенням первинних специфічних антитіл) і позитивні (з використанням препаратів раку молочної залози) контрольні процедури на використовуваних реагентах і тканини при обробці паралельних зрізів [26].

Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали за допомогою одного із загальноприйнятих напівкількісних морфометричних методів, обчислюючи коефіцієнти експресії (KE) того або іншого антигену. Візуально відзначали інтенсивність забарвлення в балах від 0 до 3 (негативне, слабе, помірне і виражене) і підраховували відсоток позитивно забарвлених ядер або клітин при кожному значенні інтенсивності забарвлення (по 1000 кліток в 10 полях зору при збільшенні x400).

КЕ розраховували для кожного спостереження по формулі:

$$КЕ = \frac{Б \times П}{100}, \text{ де}$$

Б – інтенсивність забарвлення в балах (від 0 до 3), П – відсоток забарвлених ядер або клітин (від 0 до 100%) для кожного значення Б [26].

Аналіз віддалених результатів лікування проводили шляхом щорічних скринінгових ультразвукових досліджень і гінекологічних оглядів пацієнток.

З метою створення бази даних і статистичного аналізу отриманих результатів використовували загальноприйняті методики [64-66] з використанням пакету Microsoft Office 2007, зокрема програма Excel 2007, а також програми SPSS 16.0 і STATISTICA for WINDOWS v.6.0. Відмінності визнавалися статистично значимими при $p < 0,05$.

Отже, в своїй роботі ми використовували комплекс сучасних високоінформативних клініко-лабораторних, ультразвукових і малоінвазивних ендоскопічних методів обстеження і лікування пацієнтів літнього і похилого віку з різними внутрішньоматковими патологічними процесами.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Поліщук Т. П. Особливості клінічної симптоматики поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л.Шурика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 209–216.

8. Поліщук Т. П. Поєднана патологія матки у постменопаузальному періоді та стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м.Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 259.

РОЗДІЛ 3

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

3.1 Клінічні та морфологічні зміни при рецидуванні патологічних процесів ендометрія

З метою виявлення рецидивів патологічних процесів в ендометрії (РПЕ) проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт з додатковим збором анамнезу, результатів ультразвукового дослідження органів малого тазу в динаміці, гінекологічних оглядів, гістоскопічних картин, а також висновків патогістологічних досліджень зіскрібків з цервікального каналу і порожнини матки. Для уточнення патоморфологічних особливостей РПЕ гістологічні препарати в 16 спостереженнях були повторно досліджені.

Під РПЕ розумівся не тільки повторний розвиток того ж самого патологічного процесу в ендометрії тієї ж самої локалізації (власне рецидив захворювання, наприклад, залозисто-фіброзного поліпа ендометрію (ЗФПЕ)), але і виникнення іншої його патології, в тому числі онкологічної [6, 114].

До групи РПЕ були включені 3 пацієнтки, у яких при перших зверненнях по медичну допомогу виявлялися патологічні зміни в ендометрії (ЗФПЕ), а в ході подальшого диспансерного обстеження в період менопаузи виявлені тільки зміни в міометрії (субмукозна міома матки).

Результати дослідження показали, що з 144 жінок у віці старше 60 років РПЕ відзначені у 21 (14,6%).

Вік хворих з РПЕ склав від 60 до 80 років (середній – $65,8 \pm 5,3$ років).

Важливо відзначити, що у досить великій кількості пацієнок (35 жінок з 144 – 24,3%) були відзначені хибнопозитивні результати діагностики ППЕ при скринінговому ультразвуковому дослідженні, що захотіли проведення гістероскопії і роздільного діагностичного вишкрібання матки з патогістологічним дослідженням, які не підтвердили захворювання. При цьому при підозрі на рецидив ППЕ за результатами УЗД діагноз не підтвердився у 8 з 29 пацієнок (27,6%).

Так, при УЗ-скринінгу у даних пацієнок з ППЕ в анамнезі (залозисто-фіброзними поліпами ендометрія) було виявлено М-ехо більше 4-5 мм і у однієї відзначена також його неоднорідність. Однак при гістероскопії і за висновками патогістологічних досліджень зіскрібків ендометрію (в основному вкрай мізерних) в трьох спостереженнях з 9 (33,3%) був діагностований атрофічний ендометрій (гістероскопічно – тонкий атрофічний ендометрій, в ряді випадків з множинними петехіальними крововиливами). У 2 випадках (22,2%) виявлені синехії в порожнині матки, а в решти 4 (44,4%) патологічних утворень або деформації порожнини матки виявлено не було. Крім того, у 2 пацієнок (22,2%) в зіскрібку з цервікального каналу була виявлена койлоцітарна трансформація епітеліоцитів плоского епітелію.

Необхідно відзначити, що 2 пацієнтки з 9 (22,2%) приймали тамоксифен в післяопераційній комбінованій терапії з приводу раку молочної залози. Як відомо, набряк і гіперплазія ендометріальної стромы, а також хронічний ендометрит на фоні прийому тамоксифену можуть призводити до появи при УЗД картини потовщеного М-ехо.

Цікавим є те, що РППЕ, підтверджені патогістологічно (в 21 випадку з 29 – 72,4%), виявилися представлені, головним чином, ЗФПЕ – 21 (100,0%). Рецидивів інших патологічних процесів в ендометрії, наприклад його гіперплазії, виявлено не було, що, можливо, пов'язано як з ефективним лікуванням в анамнезі, так і з віком обстежених жінок.

Тобто, загальна частота рецидування серед жінок групи 1 складала 21 випадок із 144 спостережень – 14,6% відповідно.

В подальшому, результати дослідження спостережень з РПЕ дозволили виділити дві підгрупи пацієнок: підгрупа 1.1 – 8 із 21 (38,1%) – ППЕ, які вперше діагностовано в репродуктивному та/або пременопаузальному віці, а рецидив виник вже у постменопаузальному; підгрупа 1.2 – 13 з 21 пацієнтки (61,9%), у яких вперше діагностовано як РПЕ, так і рецидив виникли у постменопаузальному віці (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика вивчених підгруп спостережень

Підгрупа	Характеристика	Число спостережень	
		Абс.	Отн. (%)
1.1	ППЕ вперше діагностовано в репродуктивному та пременопаузальному періодах, рецидив – в постменопаузі	8	38,1%
1.2	ППЕ вперше діагностовано, як і рецидив, в період постменопаузи	13	61,9%
Разом		21	100%

Встановлено, що до настання менопаузи цим хворим в різні терміни зроблено роздільне діагностичне вишкрібання матки від 1 до 5 разів. У 3 спостереженнях (40%) у пацієнок із зазначенням на наявність ЖФПЕ (в тому числі в поєднанні з гіперплазією ендометрія) в анамнезі результати патогістологічного дослідження зіскрібків ендометрію залишилися достовірно невідомі.

Даній підгрупі пацієнок виконано роздільне діагностичне вишкрібання матки під контролем гістероскопії і в ряді випадків додаткова деструкція ендометрія при гістерорезектоскопії.

Патогістологічне дослідження зіскрібків з порожнини матки виявило у 7 (87,5%) пацієток ЗФПЕ і у 1 (12,5%) – аденокарциному ендометрія (виконана розширена екстирпації матки з клубово-тазової лімфодісекцією). Рецидивів гіперплазії ендометрія або іншої його патології не спостерігалися.

В ході подальшого періоду спостережень за пацієтками (від 3 до 6 років) за даними скринінгових ультразвукових досліджень малого тазу і гінекологічних оглядів при щорічних диспансерних обстеженнях РПЕ були відзначені.

Результати дослідження підгрупи 1.2 спостережень, в яку увійшли 13 пацієток з 21 (61,9%) з ППЕ, вперше діагностованих в період постменопаузи, як згодом і РПЕ, представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика підгрупи 1.2

Вперше виявлені ППЕ: вік; строк постменопаузи; опис гістероскопії і патогістологічний висновок	Число років до рецидиву	Рецидив ППЕ: опис гістероскопії та патогістологічний висновок, особливості лікування	Віддалені результати через 3-6 років
60 років; постменопауза 8 років; М-ехо – 10 мм; атрезія цервікального каналу; гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	1 рік	атрофічний ендो- метрій, в правому трубному куті 2 поліпа до 5 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 2 мм
58 років; постменопауза 4 роки, гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	4 роки	атрофічний ендो- метрій, по передній стінці в правому трубному куті поліп до 12 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 3 мм

Продовження табл. 3.2

Вперше виявлені ППЕ: вік; строк постменопаузи; опис гістероскопії і патогістологічний висновок	Число років до рецидиву	Рецидив ППЕ: опис гістероскопії та патогістологічний висновок, особливості лікування	Віддалені результати через 3-6 років
65 років; постменопауза 13 років, поліп по лівій боковій стінці, 5 мм; ЗФПЕ	1 рік	атрофічний енто- метрій, в лівому трубному куті поліп до 15 мм, виконана електроаблація ендометрія; ЗФПЕ	М-ехо – 2 мм
59 років; постменопауза 6 років, гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	4 роки	атрофічний енто- метрій, в лівому трубному куті поліп 8 мм, електроаблація; ЗФПЕ	М-ехо – лінійне
63 роки; постменопауза 8 років; по лівому ребру поліп до 20 мм; ЗФПЕ	2 роки	атрофічний ендометрій, в лівому трубному куті поліп 25 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 3 мм
59 років; постменопауза 9 років; по задній стінці поліп до 5 мм; ЗФПЕ	3 роки	В області передньої стінки субмукозний вузол, задньої стінки – синехії; ЗФПЕ, субмукозна лейо- міома.	М-ехо – лінійне
64 роки; постменопауза 14 років, гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	4 роки	в лівому трубному куті поліп 11 мм; ЗФПЕ	М-ехо – лінійне

Продовження табл. 3.2

Вперше виявлені ППЕ: вік; строк постменопаузи; опис гістероскопії і патогістологічний висновок	Число років до рецидиву	Рецидив ППЕ: опис гістероскопії та патогістологічний висновок, особливості лікування	Віддалені результати через 3-6 років
69 років; постменопауза 16 років, гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	3 роки	По лівій боковій стінці поліп до 12 мм; електроабляція; ЗФПЕ	М-ехо – 2 мм
65 років; постменопауза 15 років; в дні поліп 5 мм ЗФПЕ; хронічний ендометрит	2 роки	в дні поліп 15 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 2 мм
61 рік; постменопауза 11 років; гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	4 роки	в дні поліп 7 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 3,5 мм
54 роки; постменопауза 3 роки; гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	7 років	в дні і по задній стінці поліпи 9-10 мм; ЗФПЕ	М-ехо - лінійне
80 років, постменопауза 30 років; по задній стінці ділянка білісоватої тканини 5 мм; ЗФПЕ	3 роки	По передній стінці розростання у вигляді «цвітної капусти» 10 мм; помірно-дифе- ренційована аденокар- цинома	екстирпація матки з подвздошно -тазовою лімфо- диссекцією
50 років, постменопауза 2 роки; гістероскопія не проводилась; ЗФПЕ	2 роки	в області лівого трубного кута поліп до 11 мм; ЗФПЕ	М-ехо – 3 мм

Так само як і в підгрупі 1.1 спостережень, звертає на себе увагу те, що РППЕ були представлені в основному ЗФПЕ (12 з 13 92,3%) і в одному спостереженні (7,7%) – його аденокарциномою.

Дозвольте привести клінічний приклад:

Пацієнтка Ч., 73 роки, надійшла в плановому порядку в гінекологічне відділення. Скарг на момент надходження пацієнтка не висувала. При скринінговому УЗД малого таза: матка 48x66x46 мм, по задній стінці субсерозно-інтерстиціальний вузол міоми діаметром 26 мм, в дні – інтерстиціальний вузол міоми діаметром 14 мм. М-ехо 19 мм, неоднорідне. Яєчники без особливостей.

Раніше двічі проводилося роздільне діагностичне вишкрібання матки з приводу ППЕ. При УЗД малого таза – М-ехо 9-10 мм, в порожнині матки овальне утворення 10-12 мм, при гістероскопії – множині синехії в порожнині матки, в області трубних кутів кілька поліпів до 5-6 мм, видалені кюреткою повністю. Патогістологічний висновок: залозисто-фіброзний поліп ендометрія з кістозним розширенням залоз і набряком строми, фрагменти спочиваючого ендометрія, екзо- і ендоцервікса без патології. При подальших контрольних ультразвукових дослідженнях – М-ехо 4 мм, однорідне.

При гістероскопії слизова оболонка нерівномірно потовщена, в дні і по лівій стінці поліпи до 6 мм, видалені кюреткою, при контрольній гістероскопії обривки ендометрію, трубні кути вільні, поліпи видалені повністю.

Патогістологічний висновок: залозисто-фіброзний поліп проліферативного типу, атрофічний ендометрій. При УЗД малого таза – М-ехо 4 мм, однорідне.

Постменопауза 21 рік, в анамнезі 3 вагітності, 1 пологи, 2 штучних аборти, міома матки малих розмірів.

Супутні захворювання: гіпертонічна хвороба 2 ст., варикозне розширення вен нижніх кінцівок. Перенесені операції: резекція

щитовидної залози (з приводу кісти); флебектомія на обох нижніх кінцівках.

Гінекологічний огляд при вступі: зовнішні статеві органи розвинені правильно. Шийка матки циліндрична, чиста. Тіло матки відхилено дозад, не збільшене, щільне, рухоме, безболісне при пальпації. Придатки з обох сторін чітко не визначаються, область їх безболісна при пальпації. Склепіння глибокі. Виділення світлі.

Пацієнтка повністю обстежена амбулаторно, спрямована для роздільного діагностичного вишкрібання матки.

Опис операції: в асептичних умовах після обробки йодопіроном шийка матки взята на кульові щипці. Довжина по зонду 7 см. Слизова порожнини матки атрофічна. По лівій боковій стінці ближче до трубного кута візуалізується поліп до 1,0 см (рис. 3.1).

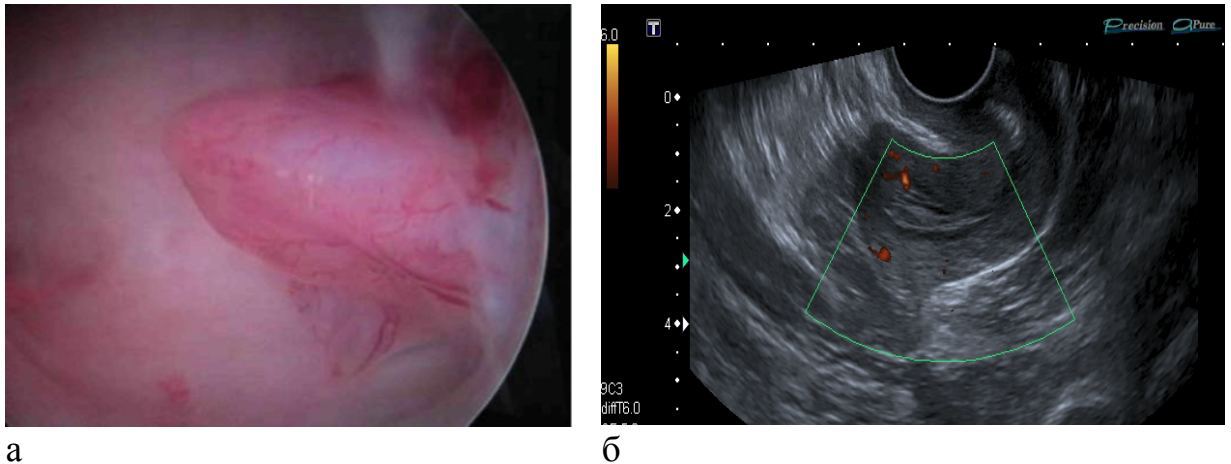


Рис. 3.1. Результати гвстероскопічного (а) та УЗД-обстеження (б):

а. Гістероскопія. Поліп розмірами близько 1 см в області лівої бокової стінки ближче до трубного кута;

б. УЗД. М-ехо: товщина до 9 мм, ендометрій підвищеної ехогенності, неоднорідної структури за рахунок мілких анехогенних включень.

Кровоплин по типу судинної ніжки.

Зроблено вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки кюреткою, зішкріб скудний, поліп видалено повністю. При контрольній

гістероскопії – обривки ендометрію, трубні кути вільні, деформації порожнини матки немає (рис. 3.2). За допомогою кулястого електрода гістеро-резектоскопа виконана абляція ендометрія. Кровотечі немає.

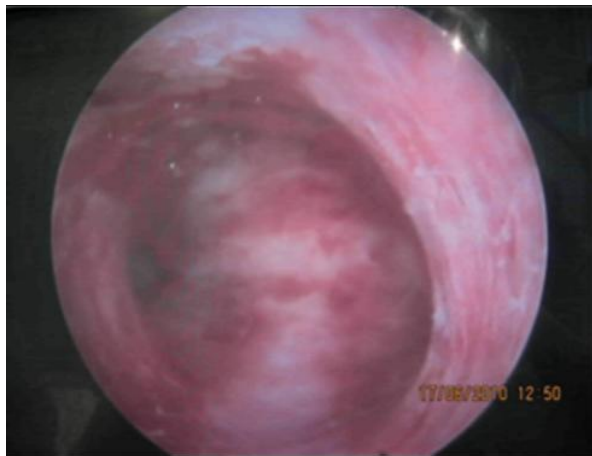


Рис. 3.2. Контрольна гістероскопія: обривки ендометрія, трубні кути вільні, деформації порожнини матки немає.

Патогістологічний висновок: залозисто-фіброзний поліп ендометрія, фрагменти атрофічного ендометрія.

При УЗ-скрінінгу – М-ехо 2 мм, рецидиву захворювання ендометрію не відзначено.

Аналіз даних, представлених в таблиці 3.2, дозволяє зробити припущення, що однією з причин рецидивів ЗФПЕ у вивчених спостереженнях виявилась відмова від застосування гістероскопії (у 7 пацієнток, 53,8%) або її неефективне використання при проведенні роздільного діагностичного вишкрібання матки. Зважаючи на це ряд ЗФПЕ видалявся кюреткою «в сліпу» і контроль за повним видаленням патологічного утворення не проводився. Наявні дані про локалізацію ЗФПЕ і їх морфологічних особливостях не дозволяють зробити однозначний висновок про наявність їхнього справжнього рецидиву зі збережених фрагментів або про виникнення *de novo*. Однак в 2 спостереженнях з 5 (40%, після виключення 7 випадків без гістероскопії і 1 – з аденокарциномою) локалізація вперше виявлених ЗФПЕ і при їх реци-

див збіглася. Відзначено також схожість ряду морфологічних особливостей таких ЗФПЕ. Так, повторюється співвідношення паренхіми і строми (при цьому ступінь склерозу строми в окремих фрагментах вище за рецидив), наявність секреторної трансформації з кістозним розширенням просвіту частини залоз, вогнищ еозинофільної метаплазії (рис. 3.3-3.12). Така морфологічна схожість може свідчити як про справжній рецидив, так і про загальні причини і умови їх розвитку.

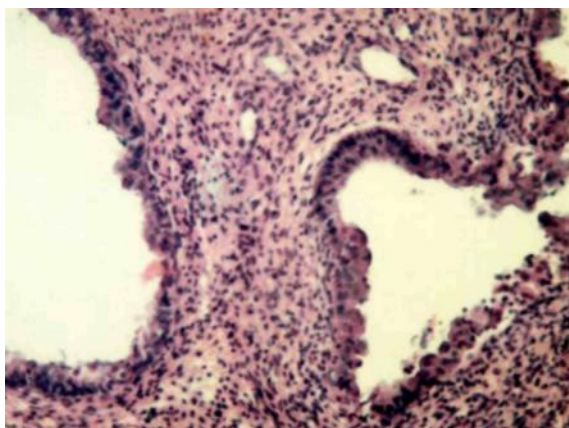


Рис. 3.3. Езінофільна метаплазія і розширення просвіту частини залоз

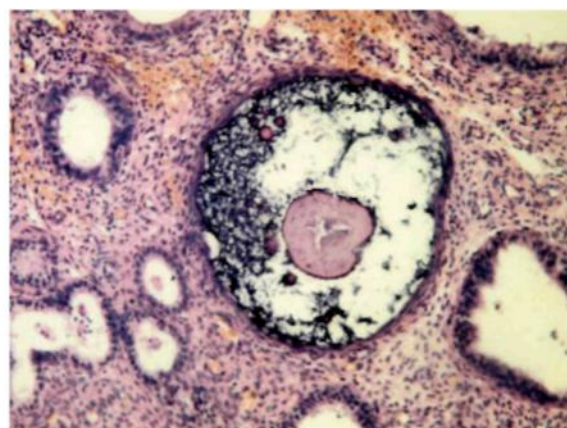


Рис. 3.4. Секреторна трансформація, еозинофільна метаплазія, атрофія епітелію і кістозне розширення просвіту частини залоз з накопиченням білкового секрету.

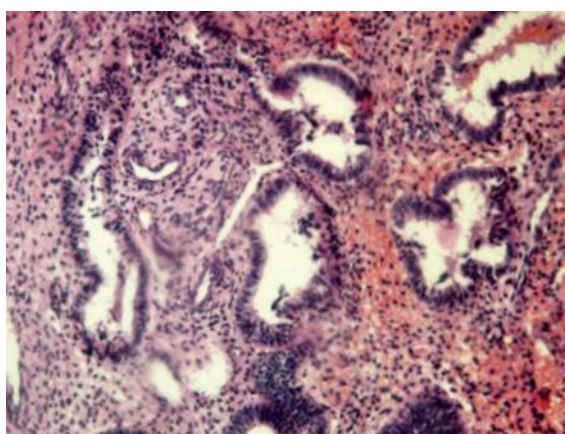


Рис. 3.5. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія. Секреторна трансформація і розширення просвіту частини залоз. Слабо вираженна дифузна лімфо-макрофагальна з домішкою лейкоцитів інфільтрація строми.

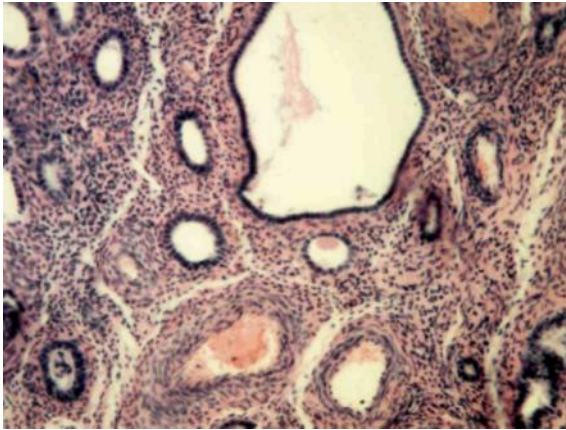


Рис. 3.6. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія.

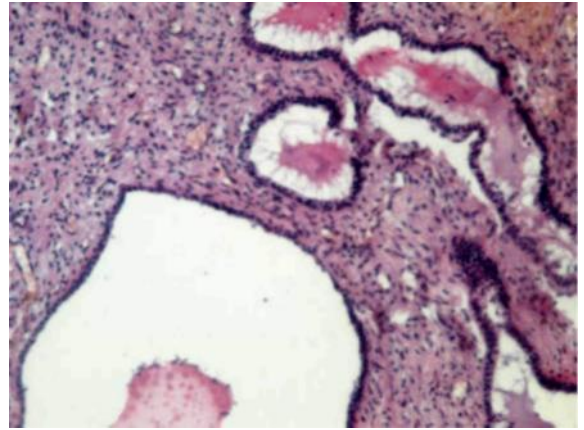


Рис. 3.7 Секреторна трансформація епітелію і кістозне розширення просвіту частини залоз

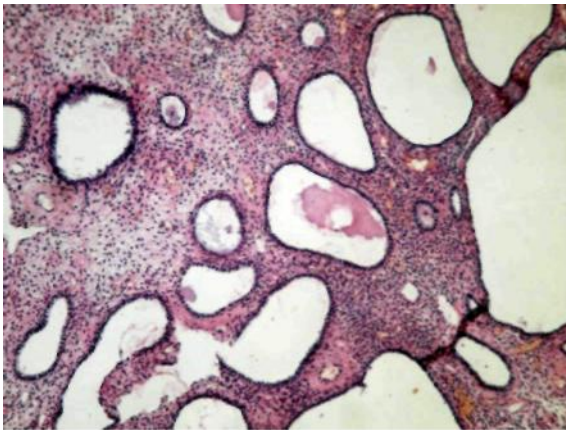


Рис. 3.8 Залозисто-фіброзний поліп ендометрія.

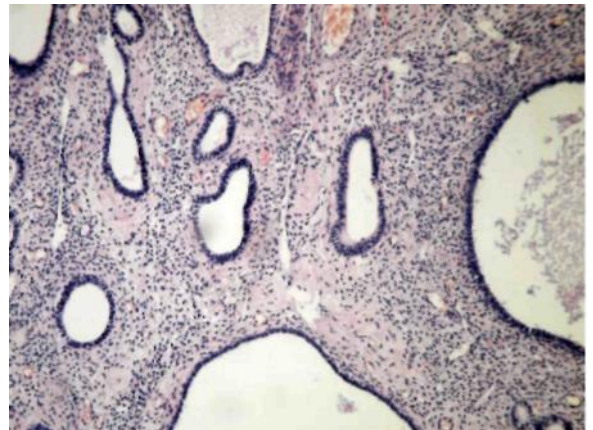


Рис. 3.9 Кістозні розширення просвіту і атрофія епітелію частини залоз

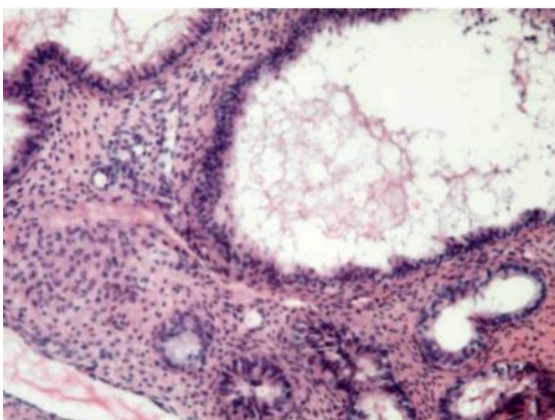


Рис. 3.10 . Роздільне діагностичне вишкрібання матки в – ППЕ.

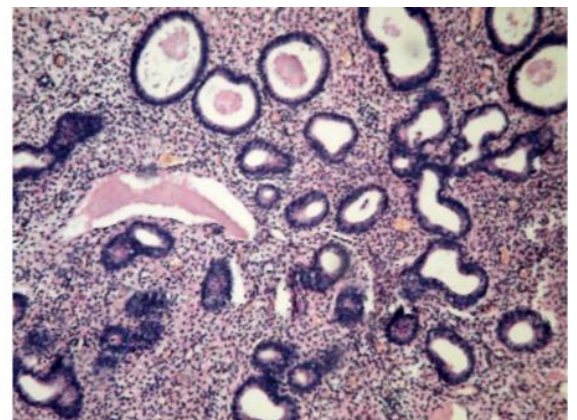


Рис. 3.11. Перший рецидив ППЕ.

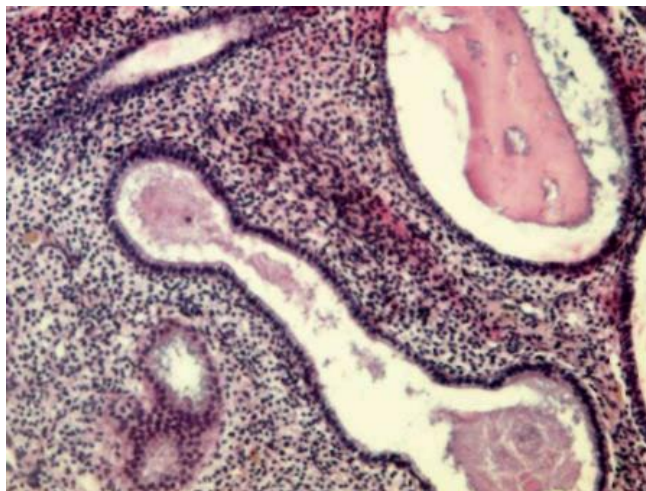


Рис. 3.12. Другий рецидив ППЕ.

Важливо відзначити, що у всіх спостереженнях підгрупи 1.2 у ЗФПЕ як при первинному їх виявленні, так і при РППЕ виявлялися фокуси різної метаплазії (секреторної, еозинофільної) і в 1 спостереженні при РППЕ – простої атипової гіперплазії (рис. 3.13).

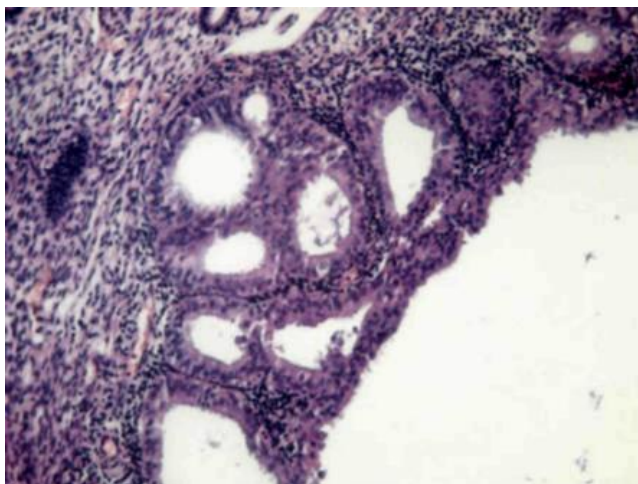


Рис. 3.13. Осередок простої атипової гіперплазії в залозисто-фіброзному поліпі ендометрія.

У підгрупі 1.1 спостережень вогнища метаплазії в ЗФПЕ відзначені у 4 пацієток (50,0%) при первинному зверненні та у 6 (75,0%) – при РППЕ. Атипова гіперплазія у хворих підгрупи 1.1 не відзначена.

Ці дані вказують на наростання частоти порушень диференціювання епітелію залоз в ЗФПЕ з віком хворих і при РПЕ, що може свідчити про підвищення ризику неопластичної трансформації. Так, в підгрупі 1.1 пацієнок при РППЕ діагностовано одна аденокарцинома, а в 1.2 – теж одна.

При цьому слід зазначити, що, за рідкісним винятком, будь-яких гіперпластичних або метапластичних змін в ендометрії у вивчених спостереженнях виявлено не було у жінок обох груп.

Тільки в однієї пацієнтки з підгрупи 1.1 при первинному виявленні ЗФПЕ він поєднувався з гіперплазією ендометрія (варіант гіперплазії уточнити не виявилось можливим), яка була відсутня при його рецидив. Ще в одному спостереженні з підгрупи 1.2 відзначена вогнищева папілярна гіперплазія епітелію на тлі атрофії ендометрія (рис. 3.14).

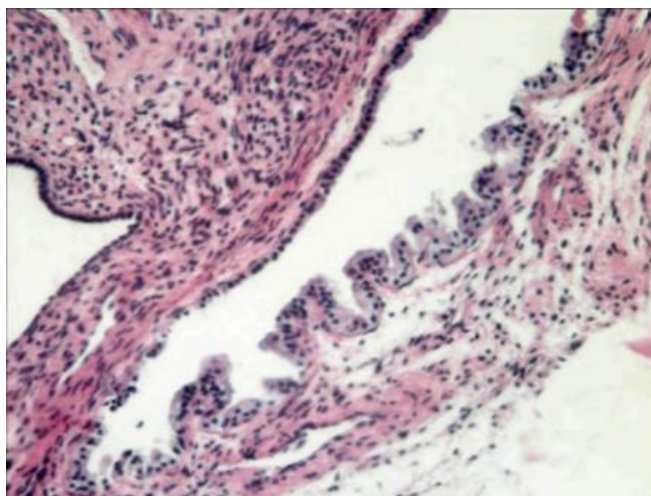


Рис. 3.14. Папілярна гіперплазія епітелію окремих залоз з кістозно розширеним просвітом на фоні атрофічного ендометрія.

Цікавим є виявлене в одному спостереженні підгрупи 1.1 і в 2 – підгрупи 1.2 (всього 3 випадки з 21, 14,3%) поєднання хронічного ендометриту і ЗФПЕ, причому як при первинному їх виявленні, так і при РППЕ.

Визначалася дифузно-вогнищева або переважно периваскулярна лімфо-макрофагальна з домішкою плазмоцитів інфільтрація ендометрію (іноді з формуванням лімфоїдних фолікулів), перігландулярний гіпериваскулярний склероз (рис. 3.15-3.18).

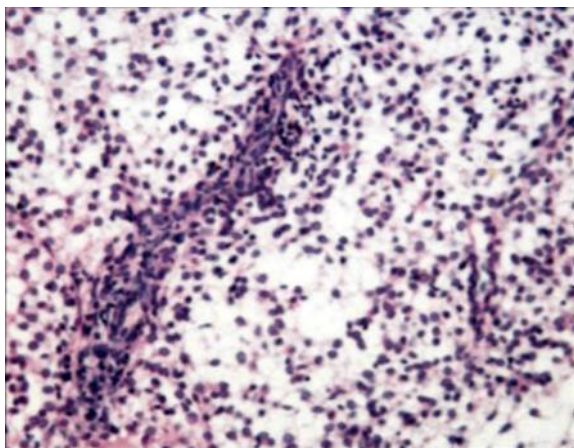


Рис. 3.15 Хронічний ендометрит. Помірно виражена лімфомакрофагальна з домішкою плазмоцитів, головним чином периваскулярна інфільтрація.

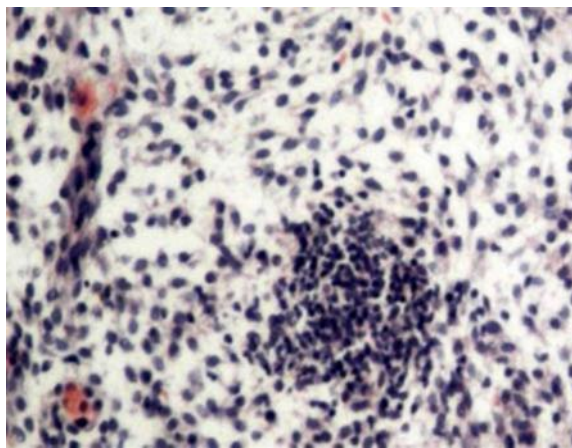


Рис. 3.16 Формування лімфоїдного фолікула.

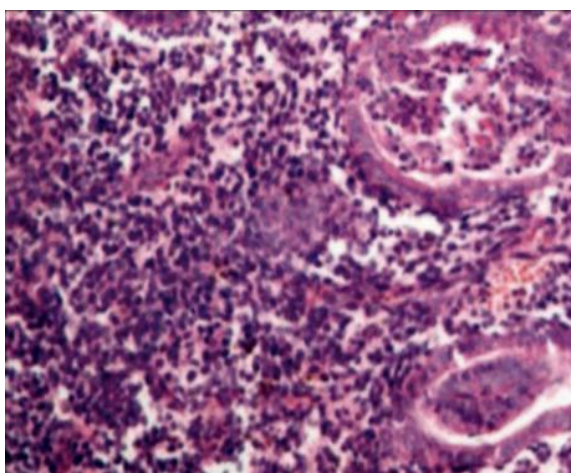


Рис. 3.17 Поряд з інфільтрацією стромы скупчення лейкоцитів в просвіті залоз.

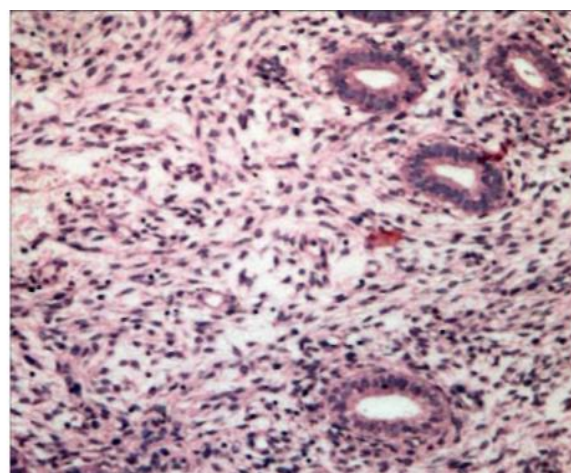


Рис. 3.18 Перігландулярний гіпериваскулярний склероз стромы.

Ще в 2 спостереженнях підгрупи 1.2 матеріал зіскрібка при РППЕ був неінформативний для патогістологічного дослідження ендометрію, але в слизу виявлялося велика кількість лейкоцитів (рис. 3.19).

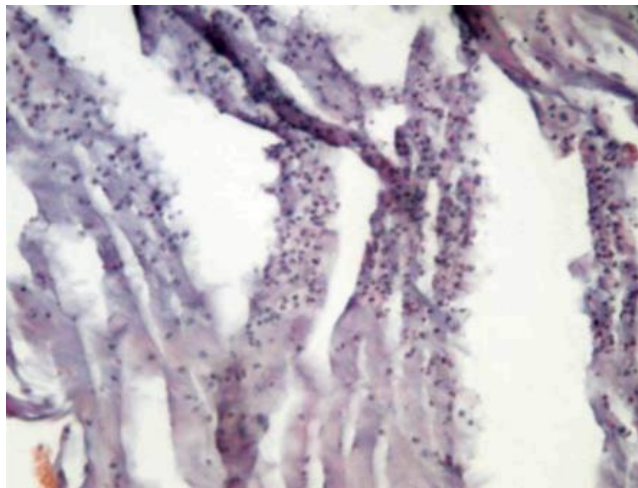


Рис. 3.19. У зіскрібку з порожнини матки велика кількість слизу з великою кількістю лейкоцитів.

В одному спостереженні підгрупи 1.2 був діагностований хронічний цервіцит в фазі загострення (рис. 3.20), частою знахідкою у пацієнок обох груп була койлоцитарна трансформація епітеліоцитів плоского епітелію в зіскрібках з цервікального каналу (рис. 3.21).

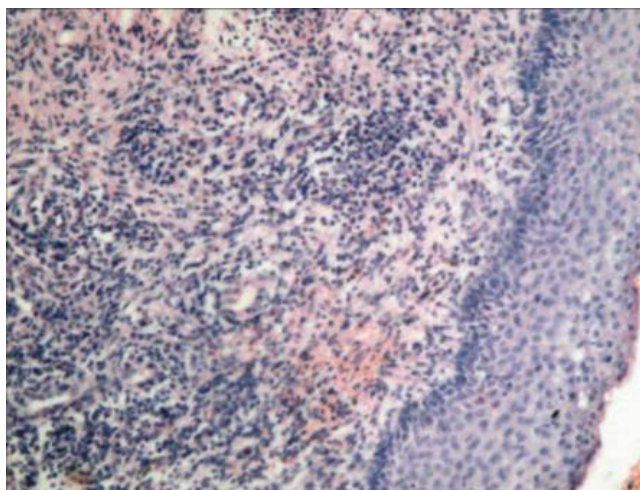


Рис. 3.20. Хронічний цервіцит. Виражена дифузно-вогнищева лімфомакрофагальна з домішкою лейкоцитів інфільтрація стромі в зоні трансформації цервікального каналу. койлоцити в багат шаровому плоскому епітелії.

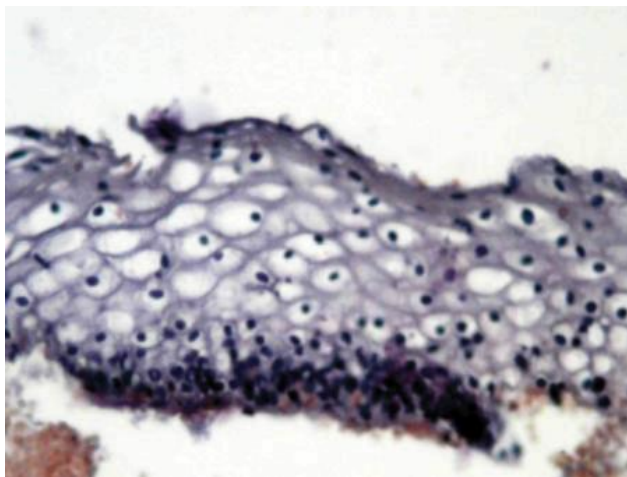


Рис. 3.21. Пласт багат шарового плоского епітелію з койлоцитарною трансформацією епітеліоцитів.

В інших випадках у жінок підгрупи 1.1 при РППЕ і підгрупи 1.2 спостережень виявлявся переважно атрофічний ендометрій або, рідше, ендометрій з переважанням залоз з індиферентним епітелієм (рис. 3.22).

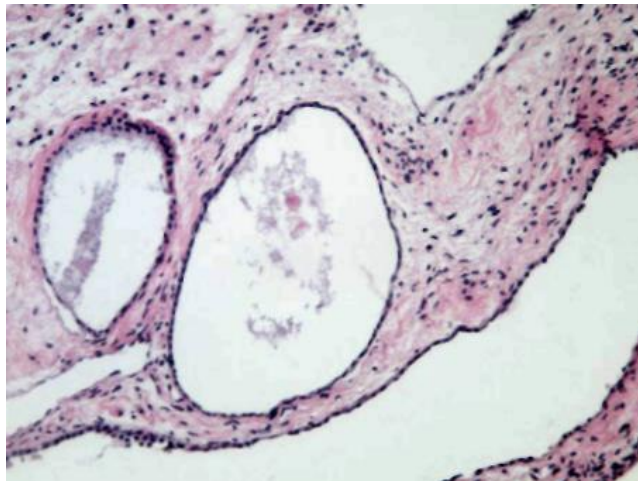


Рис. 3.22. Атрофічний ендометрій з кістозно розширеними просвітами залоз, що вистилають атрофічним епітелієм. Склероз стромі.

Ще в 19 з 21 (90,5%) спостережень, незалежно від групи спостережень, первинно виявленого або рецидиву ЗФПЕ, а також віку пацієнток, в стромі ЗФПЕ була виражена запальна (лімфо-макро-

фагальна, із домішкою лейкоцитів та/або плазмоцитів) інфільтрація (рис. 3.23).

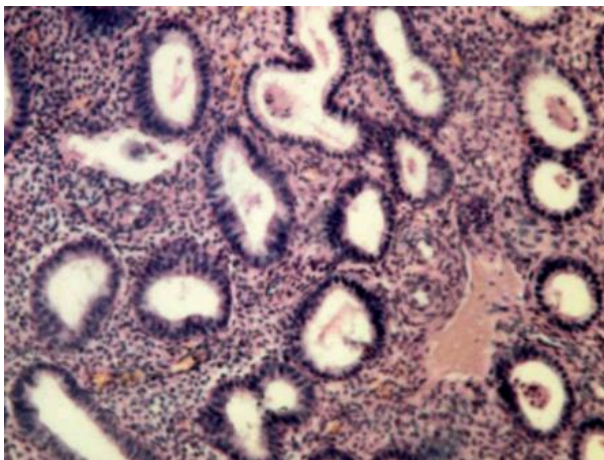


Рис. 3.23. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія. помірно виражена дифузна лімфо-макрофагальна з домішкою лейкоцитів інфільтрація строми.

Таким чином, прямі (в двох спостереженнях, 9,5%) і непрямі (19 спостережень, 90,5%) ознаки тривалої персистенції хронічного запалення в матці в постменопаузальному періоді у пацієток з рецидивами ЗФПЕ дозволяють припустити наявність їх взаємного негативного впливу.

Можливо, що у таких хворих хронічне запалення ендометрія в більшій мірі, ніж порушення ендокринного гомеостазу (на відміну від пацієток молодого віку), може бути причиною розвитку ЗФПЕ або їх рецидивів.

Однак вогнища запальної інфільтрації, як і порушення кровообігу, нерідко виявляються в тканини ЗФПЕ, а тривале існування поліпів, особливо великих, та їх рецидиви можуть призводити до розвитку хронічного запалення в ендометрії.

У 1 спостереженні підгрупи 1.1 (12,5%) і в 1 – 1.2 (7,7%) були діагностовано помірно і високодиференційовані ендометріодні аденокарциноми (рис. 3.24; рис. 3.25).

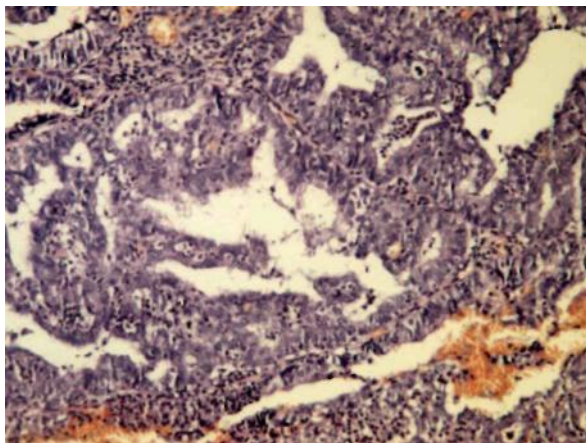


Рис. 3.24. Помірно диференційовані ворсинчасті-залозисті ендометріодні аденокарциноми ендометрія

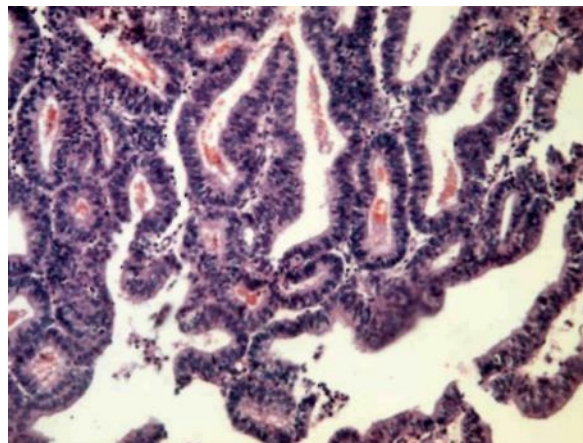


Рис. 3.25. Високо диференційовані ворсинчасті-залозисті ендометріодні аденокарциноми ендометрія

Локалізація ЗФПЕ і згодом розвиток пухлин в одному спостереженні не збіглася, в двох інших – гістероскопія при видаленні ЗФПЕ ендометрія не проводилася. Будь-які передпухлинні процеси в ендометрії або ЗФПЕ при первинному зверненні хворих в ході патогістологічного дослідження в цих спостереженнях виявлені не були. Однак з урахуванням того, що при РПЕ аденокарциноми були виявлені у 9,5% пацієнток з РПЕ (по одній в підгрупах 1.1 і 1.2), що в 700 разів перевищує частоту аденокарцином ендометрія в загальній популяції у жінок (вона становить близько 0,01%) [7, 240], а порушення диференціювання епітелію залоз в ЗФПЕ відзначені в 100% таких спостережень, можна зробити висновок про те, що хворих похилого та старечого віку з рецидивами РПЕ слід віднести до групи ризику розвитку аденокарцином ендометрія.

Відомо, що 2/3 аденокарцином ендометрія виявляються у жінок в постменопаузі, причому пік захворюваності припадає на вік 55-69 років [17, 234]. За даними ряду авторів [20, 221] рак тіла матки займає друге рангове місце у віковій групі 55-69 років і третє рангове місце у віковій

групі 40-54 роки. Зі збільшенням віку він переміщується на 5-е рангове місце у віковій групі 70-84 роки.

Аналіз лікування РППЕ при повторних госпіталізаціях виявив факт індивідуального підходу до профілактики подальших рецидивів: одним хворим проводилася гістерорезектоскопія, іншим – прицільне видалення поліпів ендоскопічними щипцями, електроабляція ендометрія. І хоча за наступний період спостереження, який склав у різних пацієнок від 3 до 6 років, повторних РППЕ відзначено не було, очевидно, що необхідно розробити загальний алгоритм лікування і профілактики РППЕ з урахуванням індивідуальних особливостей хворих.

3.2 Особливості експресії молекулярно-біологічних маркерів

В рамках вивчення патогенетичних аспектів внутрішньоматкових змін у пацієнок старше 60 років нами було вивчено 19 зразків залозисто-фіброзних поліпів ендометрія (ЗФПЕ) у жінок репродуктивного віку (10 спостережень, підгрупа порівняння) і в період постменопаузи (9 пацієнок у віці 64-81 років, основна підгрупа). В основній підгрупі у 5 жінок ЗФПЕ діагностовано в період менопаузи вперше, у 4-являє собою рецидиви поліпів (в перший раз лікування з приводу ЗФПЕ проводилося у цих пацієнок як в репродуктивному періоді, так і менопаузальному). Застосовували імунопероксидазний метод з використанням 6 первинних специфічних моноклональних антитіл до рецепторів естрогенів, прогестерону, білку Ki-67, інгібітору апоптозу bcl-2 та індуктора апоптозу Вах [26].

Статистична обробка результатів дослідження експресії вивчених молекулярно-біологічних маркерів не виявила достовірних відмінностей між підгрупами спостережень з вперше виникли і рецидивом ЗФПЕ у жінок в менопаузальному періоді. У зв'язку з цим такі спостереження були об'єднані і склали основну підгрупу. Показники

основної підгрупи зіставляли з даними підгрупи порівняння – 10 ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) рецепторів естрогенів ядрами епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, менопауза (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія рецепторів естрогенів (n=19)	2,04±0,06	1,53±0,09	1,03±0,07*	0,61±0,05*

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку.

Отже, у жінок в менопаузальному періоді експресія рецепторів естрогенів ядрами епітеліальними і стромальними клітинами ЗФПЕ статистично достовірно нижче (табл. 3.3, рис. 3.26, 3.27).

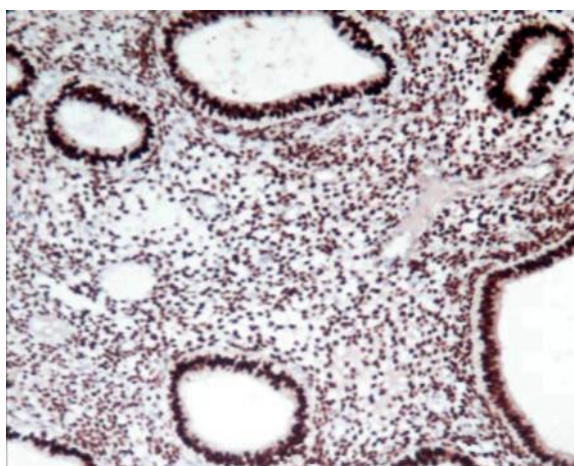


Рис. 3.26. Експресія ЗФПЕ, репродуктивний період. Виражена експресія рецепторів естрогенів ядрами епітелію залоз і клітин стромы.

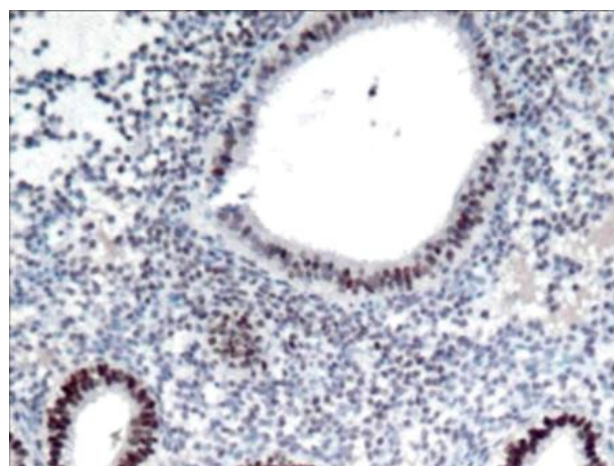


Рис. 3.27. Експресія ЗФПЕ, рецидив в менопаузальному періоді. Слабо і помірно виражена експресія рецепторів естрогенів ядрами епітелію залоз і клітин стромы.

Отже (див. табл. 3.4, рис. 3.28, 3.29), у жінок в менопаузальному періоді експресія рецепторів прогестерону, так само як і рецепторів естрогенів ядрами епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ, статистично достовірно нижче.

Таблиця 3.4

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) рецепторів прогестерона ядрами епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, менопауза (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія рецепторів прогестерону (n=19)	0,87±0,09	1,12±0,05	0,42±0,04*	0,53±0,06*

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з показниками ЖФПЕ у жінок репродуктивного віку.

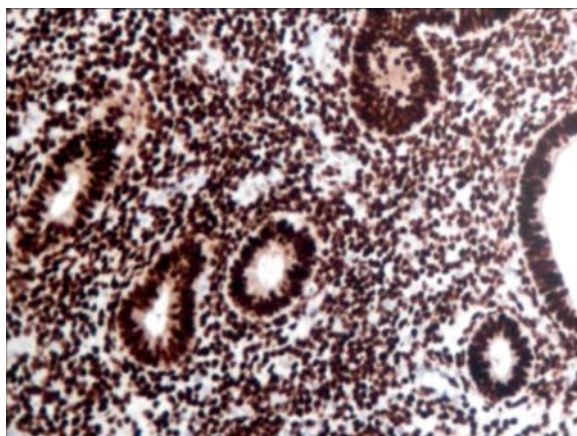


Рис. 3.28. Експресія ЗФПЕ, репродуктивний період. Виражена експресія рецепторів прогестерону ядрами епітелію залоз і клітин стромы.

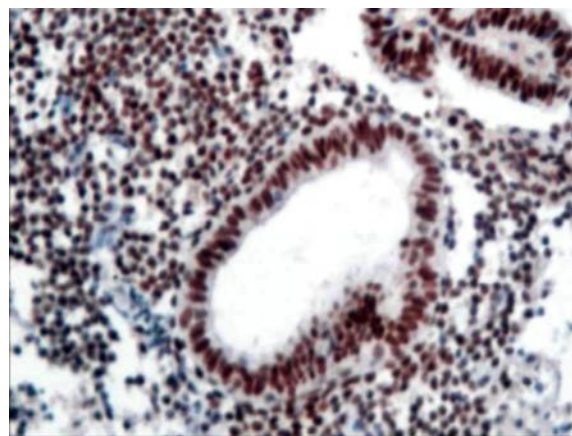


Рис. 3.29. Експресія ЗФПЕ, рецидив в менопаузальному періоді. Слабо і помірно виражена експресія рецепторів прогестерону ядрами епітелію залоз і клітин стромы.

Таким чином, для всіх вивчених ЗФПЕ, як первинних, так і при рецидивах, незалежно від віку і періоду життя жінок, експресія маркера проліферації в епітелії залоз була схожою, тобто проліферативна активність була значно виражена в спостереженнях обох підгруп (табл. 3.5, рис. 3.30, 3.31). Однак, на відміну від ЗФПЕ в репродуктивному періоді, в поліпах у жінок в менопаузі експресія Ki-67 в ядрах стромальних клітин була більш виражена.

Таблиця 3.5

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) Ki-67 ядрами епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, менопауза (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія Ki-67 (n=19)	0,55±0,13	0,39±0,11	0,48±0,04*	0,65±0,01**

Примітка. * відсутня статистично достовірна різниця у порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок в репродуктивному віці; ** $p < 0,05$ у порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок в репродуктивному віці.

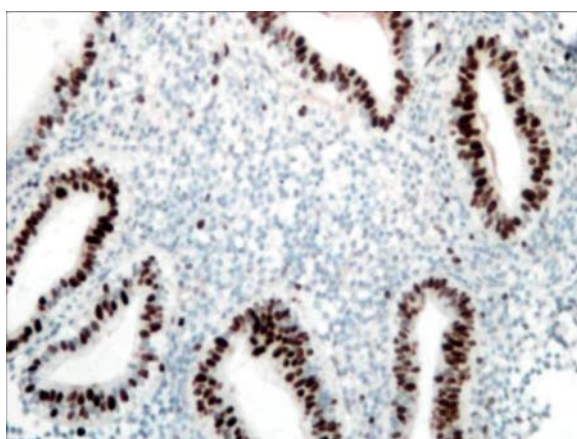


Рис. 3.30. Експресія ЗФПЕ, репродуктивний період. виражена експресія Ki-67 в ядрах епітелію і одиничних стромальних клітин

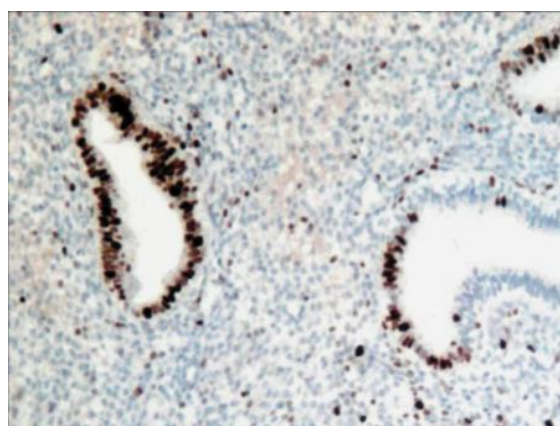


Рис. 3.31. Експресія . ЗФПЕ, рецидив в менопаузальному періоді. Виражена експресія Ki-67 в ядрах частини епітеліальних і багатьох стромальних клітин

Отже (табл. 3.6, рис. 3.32, 3.33), в порівнянні з ЗФПЕ в репродуктивному періоді, в поліпах у жінок в менопаузі експресія інгібітора апоптозу bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах більш виражена.

Таблиця 3.6

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) інгібітору апоптозу (bc1-2) епітеліальними і стромальними клітинами ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, менопауза (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія bcl-2 (n=19)	0,22±0,02	0,11±0,01	0,49±0,04*	0,38±0,03*

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку.

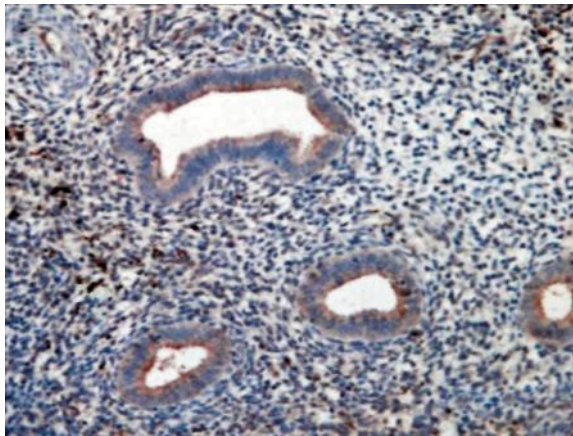


Рис. 3.32. ЗФПЕ, репродуктивний період. Слабовиражена експресія bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах.

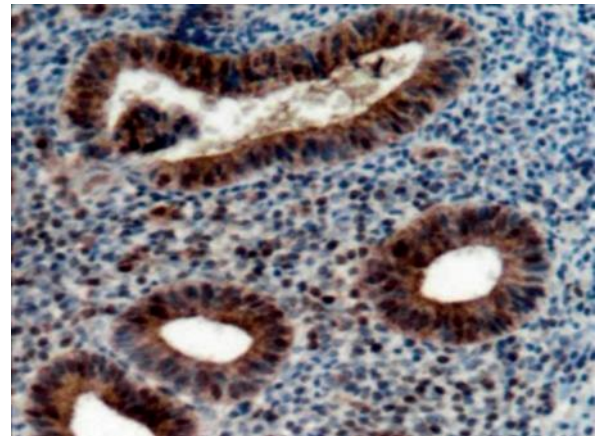


Рис. 3.33. ЗФПЕ, рецидив в менопаузальному періоді. Виражена експресія bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах.

Отже (табл. 3.7, рис. 3.34, 3.35), в порівнянні з ЗФПЕ в репродуктивному періоді, у жінок в менопаузі експресія інгібітора апоптозу bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах поліпів більш виражена, а

експресія індуктора апоптозу, антигену Вах, навпаки, значно слабкіше. Отже, процеси апоптозу при ЗФПЕ в менопаузі (вперше діагностованих і при рецидивах) значно пригнічені, на відміну від ЗФПЕ у жінок в репродуктивному віці. В результаті, не дивлячись на відсутність статистично значущих відмінностей в проліферативній активності епітелію і її підвищенні тільки в стромі, придушення апоптозу при ЗФПЕ в менопаузі демонструє зростання ризику неопластичної трансформації.

Таблиця 3.7

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) індуктора апоптозу (Вах) епітеліальними і стромальними клітинами ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, рецидив в менопаузі (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія Вах (n=19)	0,68±0,05	0,62±0,05	0,38±0,04*	0,33±0,03*

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку.

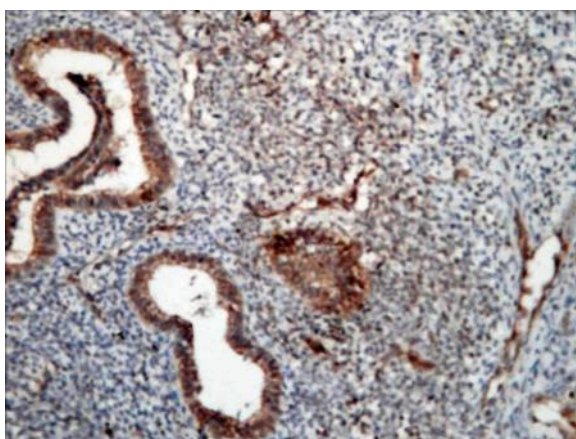


Рис. 3.34. ЗФПЕ, репродуктивний період. Виразена експресія Вах в епітеліальних і стромальних клітинах

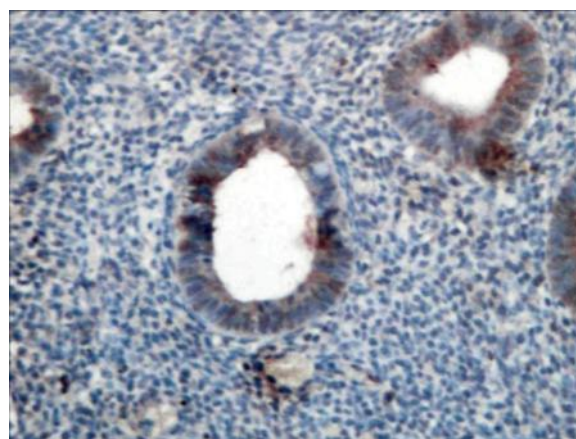


Рис. 3.35. ЗФПЕ, менопаузальний період. Слабовиразена експресія Вах в епітеліальних і стромальних клітинах.

Отже (табл. 3.8, рис. 3.36, 3.37), в порівнянні з ЗФПЕ в репродуктивному періоді, при поліпах у жінок в менопаузі в різному ступені, від мінімальної до помірної, виражена експресія, в основному в епітелії залоз, АЦР450. Це принципова відмінність ЗФПЕ в менопаузі, яка свідчить про локальний синтез естрогенів в таких поліпах.

Таблиця 3.8

Коефіцієнти експресії ($M \pm m$) ароматази P450 епітеліальними і стромальними клітинами ЖФПЕ у жінок репродуктивного віку і в менопаузальному періоді

Показник	ЗФПЕ, репродуктивний вік (n=10)		ЗФПЕ, рецидив в менопаузі (n=9)	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
Експресія АЦР450 (n=19)	-	-	0,12±0,02*	0,09±0,01*

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з показниками ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку.

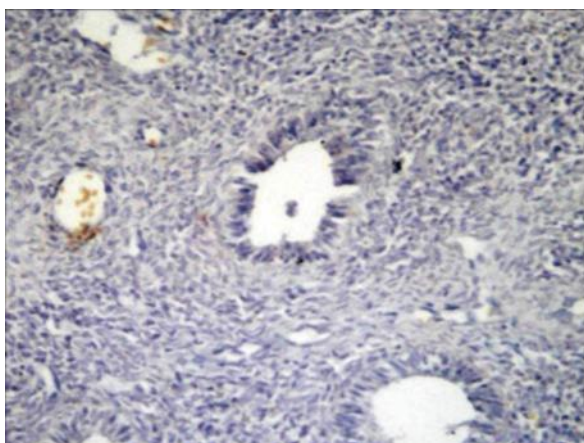


Рис. 3.36. ЗФПЕ, репродуктивний період. відсутність експресії АЦР450 в епітеліальних і стромальних клітинах

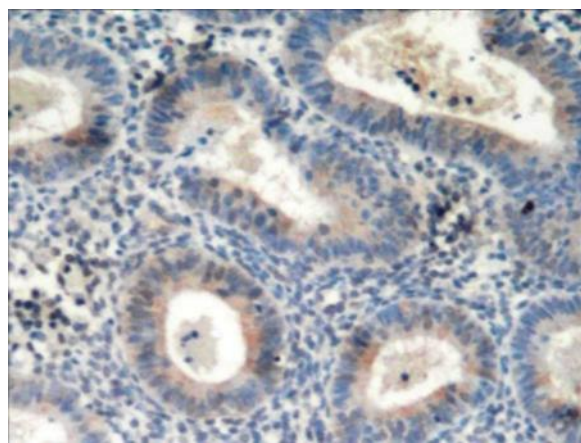


Рис. 3.37. ЗФПЕ, рецидив в менопаузальному періоді помірно виражена експресія АЦР450 в епітеліальних і одиничних стромальних клітинах.

Результати імуногістохімічного дослідження експресії епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і ЗФПЕ, в тому числі при їх рецидивах, в менопаузальному періоді ряду антигенів показали наступне. У ЗФПЕ у пацієток в менопаузі статистично достовірно нижче експресія рецепторів естрогенів і прогестерону. Різниця в експресії маркера проліферації Ki-67 не визначена (крім її підвищення в стромальних клітинах), але підвищення експресії bcl-2 в поєднанні зі зниженням – Вах вказує на придушення апоптозу. Крім того, з'являється експресія ароматази цитохром 450, що вказує на можливість локального підвищення концентрації естрогенів, посилюючих проліферацію клітин. В умовах придушення апоптозу це підвищує ризик неопластичної трансформації. Таким чином, виявлені принципові молекулярно-біологічні відмінності ЗФПЕ у жінок в менопаузі, на відміну від таких утворень в репродуктивному періоді, що свідчать про меншу залежність поліпів від впливу естрогенів і прогестерону і підвищений ризик неопластичної трансформації.

3.3 Оптимізація тактики ведення пацієток

Метою нашого дослідження став аналіз особливостей клінічних проявів внутрішньоматкових патологічних процесів в літньому і старечому віці і визначення оптимальної тактики ведення пацієток з даною нозологічною формою. За удосконаленим нами алгоритмом було проведено 100 жінок постменопаузального віку із ППЕ.

Всі пацієнтки групи 2, що надійшли в гінекологічне відділення з підозрою на ППЕ в плановому порядку за результатами УЗ-скринінгу, були повністю обстежені на етапі поліклініки. На амбулаторному етапі вони проходили загальноклінічне і лабораторне дослідження. З огляду

на наявність супутніх екстрагенітальних захворювань, пацієнткам проводилися консультації профільних фахівців.

У 11% пацієнток при гінекологічному огляді відзначалася атрезія зовнішнього зіву, ще у 10% – атрезія внутрішнього зіву, виявлена при зондуванні матки під час оперативного втручання. Таким чином, труднощі при розширенні цервікального каналу були відзначені у 21% пацієнток. З метою проходження цервікального каналу і визначення довжини порожнини матки виконували зондування по передбачуваному ходу цервікального каналу під контролем ультразвукового сканування. Також застосовували водну дісекцію при цервікоскопії. У 6% випадків при неможливості проходження цервікального каналу зондом розширення проводили ендоскопічними щипцями або ножицями під гістероскопічним контролем (рис. 3.38).



Рис. 3.38. Розширення цервікального каналу за допомогою ендоскопічних щипців.

Усім пацієнткам виконано роздільне діагностичне вишкрібання з попередньою діагностичною гістероскопією. Гістероскопічна картина порожнини матки характеризувалася наявністю поліпів різної величини і локалізації, неоднорідним локальним потовщенням ендометрія, наявністю субмукозних або інтерстиціально-субмукозних вузлів міоми,

синехій в порожнині матки, ознак атрофії ендометрія і хронічного ендометриту.

Потім, при необхідності, була виконана оперативна гістероскопія з використанням ендоскопічних щипців і ножиць (14%) – в тому числі для видалення невеликих поліпів з трубних кутів, гістерорезектоскопія (3%) – видалення міоматозних вузлів і поліпів на широкій основі, які неможливо було видалити при кюретажі (рис. 3.39), а також абляція ендометрія (6%) (рис. 3.40).

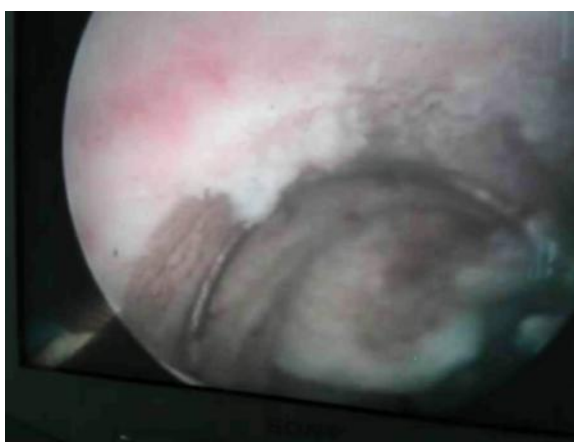


Рис. 3.39. Видалення ендометріального поліпа петлею гістерорезектоскопії.



Рис. 3.40. Абляція ендометрія.

Зауважимо, що додаткову деструкцію ендометрію проводили пацієнткам, у яких в анамнезі були вказівки на внутрішньоматкові втручання в період постменопаузи.

Результати гістологічного дослідження приймалися за 100%-ву верифікацію діагнозу. При патогістологічному дослідженні патологічні зміни ендометрія були виявлені у 71% пацієток. У 25% пацієток гістологічно була виявлена лише атрофія ендометрію, а у 6% – субмукозні вузли міоми матки. Структура змін в ендометрії представлена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Структура ППЕ у жінок 2 групи

Нозологічна одиниця	Абс. число	%
Патологічні зміни не виявлені, атрофічний ендометрій	30	30%
Залозисто-фіброзний поліп ендометрія	64	64%
Хронічний ендометрит	4	4%
Аденокарцинома ендометрію	2	2%
Разом	100	100%

Таким чином, найбільш часто зустрічаються ППЕ у пацієнок групи 2 – залозисто-фіброзні поліпи (64%). Звертає на себе увагу високий відсоток атрофічних процесів ендометрія, що обумовлено постменопаузальними змінами, а також висока частота злоякісних новоутворень ендометрія в постменопаузальному періоді. Цікавим є і відсутність гіперплазії ендометрія у вивченої групи спостережень. Інтраопераційно, а також в ранній і пізній післяопераційні періоди маточних кровотеч не спостерігалось. У 1 пацієнтки зроблено «хибний хід» (діагностика цього ускладнення основана на даних гістероскопії та УЗД малого таза). Перфорації матки не було в жодної пацієнтки із групи спостереження.

Відкладено оперативне лікування з огляду на підвищені цифри артеріального тиску, виявлені при огляді анестезіологом, у 11% жінок. Ці пацієнтки проконсультовані кардіологом, проведена корекція гіпотензивної терапії, до лікування додані седативні препарати. Через 1-2 діб у 11% пацієнок цифри артеріального тиску не перевищували 140/90 мм рт. ст., їм було виконано оперативне лікування під

внутрішньовенним наркозом. 2% пацієнткам було потрібне переведення в кардіологічне відділення для детального дообстеження і підбору гіпотензивних препаратів, після чого хворі поверталися знову в гінекологічне відділення на оперативне лікування без виписки зі стаціонару.

Особлива увага при веденні пацієнток похилого та старшого віку з ППЕ приділялася анестезіологічному посібнику при «малих» гінекологічних операціях.

Більше половини спостережуваних пацієнток (58%) страждали на гіпертонію, що пояснює високі цифри артеріального тиску перед анестезією, обумовлені хвилюванням (11% пацієнток відкладено оперативне лікування зважаючи на необхідність медикаментозної корекції), а також відзначалися низькі цифри артеріального тиску після індукції анестезії. Інтраопераційне зниження артеріального тиску у осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу, пов'язане з сумісним прийомом препаратів для внутрішньовенного наркозу і постійного прийому гіпотензивних препаратів.

Протягом раннього післяопераційного періоду слід відзначити уповільнений вихід з анестезії в порівнянні з пацієнтками більш ранніх вікових груп, а також в 5% випадків наявність короткочасної сплутаність свідомості, як індивідуальної реакції на застосування анестетиків.

У пізньому післяопераційному періоді ускладнень, пов'язаних з наркозом, не спостерігали.

В післяопераційному періоді стан хворих був задовільним, тягнучі болі внизу живота різної інтенсивності турбували в першу добу після операції, в одиничних випадках вимагали призначення нестероїдних протизапальних препаратів. Перші три доби післяопераційного періоду відзначалися мізерні кров'яні виділення зі статевих шляхів, медикаментозна корекція не проводилась. Температура тіла вище 37,0° С,

як правило, не піднімалася. Терміни оперативного лікування склали від 1 до 5 діб, в середньому $1,63 \pm 0,15$ доби. Середній лішко-день перебування пацієнток в стаціонарі склав $3,43 \pm 0,39$. Дана система наступності амбулаторного та стаціонарного ланки дозволяє значно знизити медико-економічні витрати і підвищити ефективність лікування пацієнток з внутрішньоматковою патологією.

Динамічне спостереження за всіма досліджуваними хворими здійснювалось протягом від 3 до 6 років, щорічно поряд з гінекологічним оглядом виконували трансвагінальне УЗД органів малого таза. Критерієм ефективності лікування в нашому дослідженні була радикальність видалення патологічно змінених тканин і відсутність рецидивів патологічних процесів ендометрія. З вищевикладеного випливає, що особливістю внутрішньоматкових патологічних процесів у хворих постменопаузального періоду є їх переважно безсимптомний перебіг, і діагноз може бути поставлений на підставі ультразвукового скринінгу.

Анатомічними особливостями матки у хворих постменопаузального періоду, створюють складності при операції, є її малі розміри, атрофічні зміни тканин і часткова або повна атрезія цервікального каналу.

Найбільш частою патологією ендометрія у жінок постменопаузального періоду є залозисто-фіброзні поліпи ендометрію, зберігається високий ризик ендометріальних аденокарцином.

З огляду на вікові зміни органів малого таза, наявність супутньої екстрагенітальної патології, часто виражену емоційну лабільність, високий ризик ускладнень, доцільно:

- 1) ретельно коригувати супутні екстрагенітальні захворювання на догоспітальному етапі;

- 2) проводити операцію із застосуванням седативною премедикації для виключення підвищення артеріального тиску;

3) у зв'язку з високим ризиком перфорації матки операція повинна виконуватися тільки лікарем, який володіє сучасними ендоскопічними технологіями;

4) для зниження ризику травмування шийки матки необхідно використовувати гістероскопічні щипці і ножиці для розширення цервікального каналу при повних і часткових атрезіях останнього, а також інтраопераційний УЗ-моніторинг;

5) вкрай важлива роль для підтримки здоров'я жінок повинна бути відведена приймальній роботі системи «поліклініка -стаціонар», а також диспансерному обстеженню спостережуваного контингенту.

Після використання удосконаленого нами алгоритму частота рецидування ППЕ у жінок постменопаузального періоду складала 7,0%, що в 2,1 рази нижче у порівнянні із загальноприйнятою тактикою ведення цих пацієнток. Отримані клінічні результати були підтверджені результатами додаткових методів досліджень.

Отже, використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального періоду.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Поліщук Т. П. Психологические аспекты качества жизни пациенток при сочетанной патологии матки в постменопаузе. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 147–152.

2. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді на стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Вип. 27, ч. 2. С. 138–143.

3. Поліщук Т. П. Поєднання міоми матки та аденоміоза: тактика хірургічного лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Вип. 28, ч. 1. С. 173–179.

4. Polishchuk T., Vdovichenko S., Lubkovska O., Ledin D. Peculiarities of intrauterine pathological processes in women of the postmenopausal period. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. No. 3. P. 16–23.

5. Поліщук Т. П. Сучасні аспекти поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м. Київ. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 291.

6. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки на якість життя жінок постменопаузального періоду. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 квітня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 226–227.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що вік пацієнок групи 1 коливався від 60 до 87 років (середній вік $68,6 \pm 5,6$ року). Всі пацієнтки знаходилися в стійкому постменопаузальному періоді і були розподілені на дві групи згідно вікової класифікації ВООЗ [33, 214].

При вивченні соціального статусу нами виявлено, що більшість обстежених хворих у постменопаузальному періоді є службовцями (80 пацієнок – 55,6%), останні (64 пацієнтки – 44,4%) – непрацюючі пенсіонери.

Тобто, очевидна важливість обстеження і лікування пацієнок з внутрішньоматковими патологічними процесами в постменопаузальному періоді як з медичних, так і з соціально-економічних позицій [40, 202].

Вивчення анамнестичних даних ґрунтувалося на аналізі особливостей менструальної і репродуктивної функцій (терміни настання менархе і постменопаузального періоду, початок статевого життя, число вагітностей, їх результат), перенесених і супутніх гінекологічних і екстрагенітальних захворювань в різні періоди життя [47, 202].

Терміни настання менопаузи варіювали від 38 до 56 років. У середньому, менопауза наставала у віці $44,7 \pm 4,9$ років. Середня тривалість постменопаузального періоду на момент дослідження склала $15,9 \pm 1,1$ року.

При аналізі репродуктивної функції обстежених хворих отримані наступні дані: вагітність не наставала у 14 пацієнок (9,7%), що живуть статевим життям, останні (130 пацієнок) мали одні – (41,7%), двоє – (40,3%), троє – (3,8%) і четверо пологів (0,7%).

Отримані результати повністю відповідали середньостатистичним значенням [80, 191].

Серед різних варіантів гінекологічної захворюваності, найчастіше в анамнезі зустрічалися міома матки (23,6%), патологія ендометрія (ПЕ) (20,1%), захворювання шийки матки (18,1%), а також запальні захворювання геніталій (16,7%). Рідше в анамнезі були вказівки на кісти яєчників (2,8%), неповне випадання матки (2,8%) і ектопічну вагітність (4,2%). У багатьох пацієнок (63,7%) наголошувалося поєднання різних гінекологічних захворювань.

Особливу увагу приділяли наявності в анамнезі захворювань ендометрія і роздільних діагностичних вишкрібань матки з цього приводу. Детальне вивчення в динаміці внутрішньоматкових змін проводили для визначення етіології і патогенезу ПЕ в літньому і похилому віці з метою оптимізації лікування і пошуку способів профілактики рецидивів надалі [86, 191].

На наявність ПЕ в анамнезі вказували 29 пацієнок (20,1%), захворювання ендометрія раніше не виявлено у 115 жінок (79,9%).

Супутня соматична захворюваність у жінок постменопаузального віку достатньо вивчена у сучасній літературі [86, 182]. За нашими даними, найчастіше зустрічається патологія серцево-судинної системи – у 83 пацієнок (57,6%), представлена ІХС, гіпертонічною хворобою, миготливою аритмією тощо у поєднанні з іншими захворюваннями або ізольовано. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок, у тому числі з оперативним лікуванням, зустрічалося в 4,9% випадків, захворювання щитовидної залози – в 3,5%, сечокам'яна хвороба – у 3,5% пацієнок, патологія молочних залоз – в 6,2%. Захворювання органів дихання представлені бронхіальною астмою (2,8%) і хронічним бронхітом у стадії ремісії (2,1%). У багатьох пацієнок мали місце ендокринні порушення: ожиріння 2-4 ступеня в 6,9%, цукровий діабет 2 типу –

в 1,4% хворих. Патологія шлунково-кишкового тракту відмічена у 11,5% обстежених пацієнток.

У 47,2% хворих в анамнезі були оперативні втручання з приводу різних захворювань. Так, найчастіше зустрічались холецистектомія (13,2%) та апендектомія (10,4%). Різні гінекологічні операції (аднексектомія, тубектомія, консервативна міоектомія) мали місце у 4,9% жінок.

З метою виявлення рецидивів патологічних процесів в ендометрії (РПЕ) проведено ретроспективний аналіз 144 амбулаторних карт жінок групи 1 з додатковим збором анамнезу, результатів ультразвукового дослідження органів малого тазу в динаміці, гінекологічних оглядів, гістероскопічних картин, а також висновків патогістологічних досліджень зшкрібків з цервікального каналу і порожнини матки.

Під РПЕ розумівся не тільки повторний розвиток того ж самого патологічного процесу в ендометрії тієї ж локалізації (власне рецидив захворювання, наприклад, залозисто-фіброзного поліпа ендометрію (ЗФПЕ)), але й виникнення іншої його патології, в тому числі онкологічної [89, 176].

До групи РПЕ були включені 3 пацієнтки, у яких при перших зверненнях по медичну допомогу виявлялися патологічні зміни в ендометрії (ЗФПЕ), а в ході подальшого диспансерного обстеження в період менопаузи виявлені тільки зміни в міометрії (субмукозна міома матки).

Результати дослідження показали, що з 144 жінок у віці старше 60 років РПЕ відзначені у 21 (14,6%). Вік хворих з РПЕ склав від 60 до 80 років (середній – $65,8 \pm 5,3$ років).

Важливо відзначити, що у досить великої кількості пацієнток (35 жінок з 144 – 24,3%) були відзначені хибнопозитивні результати діагностики ППЕ при скринінговому ультразвуковому дослідженні, що

захотіли проведення гістероскопії і роздільного діагностичного вишкрібання матки з патогістологічним дослідженням, які не підтвердили захворювання. При цьому при підозрі на рецидив ППЕ за результатами УЗД діагноз не підтвердився у 8 з 29 пацієток (27,6%).

Так, при УЗ-скринінгу у даних пацієток з ППЕ в анамнезі (залозисто-фіброзними поліпами ендометрія) було виявлено М-ехо більше 4-5 мм і у однієї – відзначена також його неоднорідність. Однак при гістероскопії і за висновками патогістологічних досліджень зшкрібків ендометрію (в основному вкрай мізерних) в 3 спостереженнях з 9 (33,3%) був діагностований атрофічний ендометрій (гістероскопічно – тонкий атрофічний ендометрій, в ряді випадків з множинними петехіальними крововиливами). У 2 випадках (22,2%) виявлені синехії в порожнині матки, а в решти 4 (44,4%) патологічних утворень або деформації порожнини матки виявлено не було. Крім того, у 2 пацієток (22,2%) в зшкрібку з цервікального каналу була виявлена койлоцитарна трансформація епітеліоцитів плоского епітелію.

Необхідно відзначити, що 2 пацієтки з 9 (22,2%) приймали тамоксифен в післяопераційній комбінованій терапії з приводу раку молочної залози. Як відомо, набряк і гіперплазія ендометріальної стромы, а також хронічний ендометрит на фоні прийому тамоксифену можуть призводити до появи при УЗД картини потовщеного М-ехо.

Цікавим є те, що РППЕ, підтверджені патогістологічно (в 21 випадку з 29 – 72,4%), виявилися представлені, головним чином, ЗФПЕ – 21 (100,0%).

Рецидивів інших патологічних процесів в ендометрії, наприклад його гіперплазії, виявлено не було, що, можливо, пов'язано як з ефективним лікуванням в анамнезі, так і з віком обстежених жінок. Тобто, загальна частота рецидиву серед жінок групи 1 складала 21 випадок із 144 спостережень – 14,6% відповідно.

В подальшому, результати дослідження спостережень з РППЕ дозволили виділити дві підгрупи пацієток: 1.1 – 8 із 21 (38,1%) – ППЕ, які вперше діагностовано в репродуктивному та/або пременопаузальному віці, а рецидив виник вже у постменопаузальному. Підгрупа 1.2 – 13 з 21 пацієтки (61,9%), у яких як вперше діагностовано, так і рецидив виникли у постменопаузальному віці.

Встановлено, що до настання менопаузи цим хворим в різні терміни зроблено роздільне діагностичне вишкрібання матки від 1 до 5 разів. У 3 спостереженнях (40%) у пацієток із зазначенням наявності ЗФПЕ (в тому числі в поєднанні з гіперплазією ендометрія) в анамнезі результати патогістологічного дослідження зшкрібків ендометрію залишилися достовірно невідомі.

Даній підгрупі пацієток виконано роздільне діагностичне вишкрібання матки під контролем гістероскопії і в ряді випадків додаткова деструкція ендометрія при гістерорезектоскопії.

Патогістологічне дослідження зшкрібків з порожнини матки виявило у 7 (87,5%) пацієток ЗФПЕ і у 1 (12,5%) – аденокарциному ендометрія (виконана розширена екстирпації матки з клубово-тазової лімфодісекцією). Рецидивів гіперплазії ендометрія або іншої його патології не спостерігалися.

В ході подальшого періоду спостережень за пацієтками (від 3 до 6 років) за даними скринінгових ультразвукових досліджень малого тазу і гінекологічних оглядів при щорічних диспансерних обстеженнях РПЕ були відзначені.

Результати дослідження підгрупи 1.2 спостережень, в яку увійшли 13 пацієток з 21 (61,9%) з ППЕ, вперше діагностованих в період постменопаузи, як згодом і РППЕ, свідчать, що так само як і в підгрупі 1.1 спостережень, РППЕ були представлені в основному ЗФПЕ (12 з 13 92,3%) і в одному спостереженні (7,7%) – його аденокарциномою.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити припущення, що однією з причин рецидивів ЗФПЕ у вивчених спостереженнях виявилась відмова від застосування гістероскопії (у 7 пацієток, 53,8%) або її неефективне використання при проведенні роздільного діагностичного вишкрібання матки. Зважаючи на це ряд ЗФПЕ видалявся кюреткою «в сліпу» і контроль за повним видаленням патологічного утворення не проводився. Наявні дані про локалізацію ЗФПЕ та їх морфологічних особливостях не дозволяють зробити однозначний висновок про наявність їхнього справжнього рецидиву зі збережених фрагментів або про виникнення *de novo*. Однак в 2 спостереженнях з 5 (40%, після виключення 7 випадків без гістероскопії і 1 – з аденокарциномою) локалізація вперше виявлених ЗФПЕ і при їх рецидив збіглася. Відзначено також схожість ряду морфологічних особливостей таких ЗФПЕ [89, 176].

Так, повторюється співвідношення паренхіми і строми (при цьому ступінь склерозу строми в окремих фрагментах вище за рецидив), наявність секреторної трансформації з кістозним розширенням отвору частини залоз, вогнищ еозинофільної метаплазії. Така морфологічна схожість може свідчити як про справжній рецидив, так і про загальні причини і умови їх розвитку [91, 164].

Важливо відзначити, що у всіх спостереженнях підгрупи 1.2 в ЗФПЕ як при первинному їх виявленні, так і при РППЕ виявлялися фокуси різної метаплазії (секреторної, еозинофільної) і в 1 спостереженні при РППЕ -простої атипової гіперплазії [26, 34].

У підгрупі 1.1 спостережень вогнища метаплазії в ЗФПЕ відзначені у 4 пацієток (50,0%) при первинному зверненні та у 6 (75,0%) – при РППЕ. Атипова гіперплазія у хворих підгрупи 1.1 не відзначена. Ці дані вказують на наростання частоти порушень диференціювання епітелію залоз в ЗФПЕ з віком хворих і при РПЕ, що може свідчити про

підвищення ризику неопластичної трансформації. Так, в підгрупі 1.1 пацієнок при РППЕ діагностовано одна аденокарцинома, а в 1.2 – теж одна. При цьому слід зазначити, що, за рідкісним винятком, будь-яких гіперпластичних або метапластичних змін в ендометрії у вивчених спостереженнях виявлено не було у жінок обох груп. Тільки в однієї пацієнтки з підгрупи 1.1 при первинному виявленні ЗФПЕ він поєднувався з гіперплазією ендометрія (варіант гіперплазії уточнити не виявилось можливим), яка була відсутня при його рецидиві. Ще в одному спостереженні з підгрупи 1.2 відзначена вогнищева папілярна гіперплазія епітелію на тлі атрофії ендометрія [86, 152].

Цікавим є виявлене в одному спостереженні підгрупи 1.1 і в 2 – підгрупи 1.2 (всього 3 випадки з 21, 14,3%) поєднання хронічного ендометриту і ЗФПЕ, причому як при первинному їх виявленні, так і при РППЕ. Визначалася дифузно-вогнищева або переважно периваскулярна лімфо-макрофагальна з домішкою плазмоцитів інфільтрація ендометрію (іноді з формуванням лімфоїдних фолікулів), перігландулярний гіпериваскулярний склероз [26, 34].

В одному спостереженні підгрупи 1.2 був діагностований хронічний цервіцит в фазі загострення, частою знахідкою у пацієнок обох груп була койлоцитарна трансформація епітеліоцитів плоского епітелію в зшкрібках з цервікального каналу [89, 145].

В інших випадках у жінок підгрупи 1.1 при РППЕ і підгрупи 1.2 спостережень виявлявся переважно атрофічний ендометрій або, рідше, ендометрій з переважанням залоз з індіферентним епітелієм [80, 133].

Ще в 19 з 21 (90,5%) спостережень, незалежно від підгрупи спостережень, первинно виявленого або рецидиву ЗФПЕ, а також віку пацієнок, в стромі ЗФПЕ була виражена запальна (лімфо-макрофагальна, із домішкою лейкоцитів та/або плазмоцитів) інфільтрація [26, 34].

Отже, прямі (в 2 спостереженнях, 9,5%) і непрямі (19 спостережень, 90,5%) ознаки тривалої персистенції хронічного запалення в матці в постменопаузальному періоді у пацієток з рецидивами ЗФПЕ дозволяють припустити наявність їх взаємного негативного впливу. Можливо, що у таких хворих хронічне запалення ендометрія в більшій мірі, ніж порушення ендокринного гомеостазу (на відміну від пацієток молодого віку), може бути причиною розвитку ЗФПЕ або їх рецидивів. Однак вогнища запальної інфільтрації, як і порушення кровообігу, нерідко виявляються в тканині ЗФПЕ, а тривале існування поліпів, особливо великих, їх рецидиви можуть призводити до розвитку хронічного запалення в ендометрії [6, 114].

В одному спостереженні підгрупи 1.1 (12,5%) і в 1 – 1.2 (7,7%) (сумарно 2 із 21 – 9,5%) були діагностовано помірно і високодиференційовані ендометріюїдні аденокарциноми [89, 240].

Локалізація ЗФПЕ і згодом розвиток пухлин в одному спостереженні не збіглася, в двох інших – гістероскопія при видаленні ЗФПЕ ендометрія не проводилася. Будь-які передпухлинні процеси в ендометрії або ЗФПЕ при первинному зверненні хворих в ході патогістологічного дослідження в цих спостереженнях виявлені не були. Однак з урахуванням того, що при РПЕ аденокарциноми були виявлені у 9,5% пацієток з РПЕ (по одній в підгрупах 1.1 і 1.2), що в 700 разів перевищує частоту аденокарцином ендометрія в загальній популяції у жінок (вона становить близько 0,01%) [7, 234], а порушення диференціювання епітелію залоз в ЗФПЕ відзначені в 100% таких спостережень, можна зробити висновок про те, що хворих похилого та старечого віку з рецидивами РПЕ слід віднести до групи ризику розвитку аденокарцином ендометрія. При цьому, відомо, що 2/3 аденокарцином ендометрія виявляються у жінок в постменопаузі, причому пік захворюваності припадає на вік 55-69 років [20, 221].

Аналіз лікування РППЕ при повторних госпіталізаціях виявив факт індивідуального підходу до профілактики подальших рецидивів: одним хворим проводили гістерорезектоскопію, іншим – прицільне видалення поліпів ендоскопічними щипцями, електроабляцію ендометрія. І хоча за наступний період спостереження, який склав у різних пацієнок від 3 до 6 років, повторних РППЕ відзначено не було, очевидно, що необхідно розробити загальний алгоритм лікування і профілактики РППЕ з урахуванням індивідуальних особливостей хворих, що також відмічають у сучасній літературі [33, 221].

В рамках вивчення патогенетичних аспектів внутрішньо-маткових змін у пацієнок старше 60 років нами було вивчено 19 зразків залозисто-фіброзних поліпів ендометрія (ЗФПЕ) у жінок репродуктивного віку (10 спостережень, підгрупа порівняння) і в період постменопаузи (9 пацієнок у віці 64-81 років, основна підгрупа). В основній підгрупі у 5 жінок ЗФПЕ діагностовано в період менопаузи вперше, у 4 являє собою рецидиви поліпів (в перший раз лікування з приводу ЗФПЕ проводилося у цих пацієнок як в репродуктивному періоді, так і менопаузальному).

Застосовували імунопероксидазний метод з використанням 6 первинних специфічних моноклональних антитіл до рецепторів естрогенів, прогестерону, білку Ki-67, інгібітору апоптозу bcl-2 та індуктора апоптозу Вах [26, 34].

Статистична обробка результатів дослідження експресії вивчених молекулярно-біологічних маркерів не виявила достовірних відмінностей між підгрупами спостережень з вперше виникли і рецидивом ЗФПЕ у жінок в менопаузальному періоді.

З огляду на те, що такі спостереження були об'єднані і склали основну підгрупу. Показники основної підгрупи зіставляли з даними підгрупи порівняння – 10 ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку.

Отже, у жінок в менопаузальному періоді експресія рецепторів естрогенів ядрами епітеліальними і стромальними клітинами ЗФПЕ статистично достовірно нижче. Крім того, експресія рецепторів прогестерону, так само як і рецепторів естрогенів ядрами епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ, статистично достовірно нижче.

Дуже важливим є той факт, що для всіх вивчених ЗФПЕ, як первинних, так і при рецидивах, незалежно від віку і періоду життя жінок, експресія маркера проліферації в епітелії залоз була схожою, тобто проліферативна активність була значно виражена в спостереженнях обох підгруп. Однак, на відміну від ЗФПЕ в репродуктивному періоді, в поліпах у жінок в менопаузі експресія Ki-67 в ядрах стромальних клітин була більш виражена.

Тобто, в порівнянні з ЗФПЕ в репродуктивному періоді, в поліпах у жінок в менопаузі експресія інгібітора апоптозу bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах більш виражена. Крім того, експресія інгібітора апоптозу bcl-2 в епітеліальних і стромальних клітинах поліпів більш виражена, а експресія індуктора апоптозу, антигену Вах, навпаки, значно слабкіше. Отже, процеси апоптозу при ЗФПЕ в менопаузі (вперше діагностованих і при рецидивах) значно пригнічені, на відміну від ЗФПЕ у жінок в репродуктивному віці. В результаті, не дивлячись на відсутність статистично значущих відмінностей в проліферативній активності епітелію і її підвищенні тільки в стромі, гальмування апоптозу при ЗФПЕ в менопаузі демонструє зростання ризику неопластичної трансформації [47, 221].

У порівнянні з ЗФПЕ в репродуктивному періоді, при поліпах у жінок в менопаузі в різному ступені, від мінімальної до помірної, виражена експресія, в основному в епітелії залоз, АЦР450. Це принципова відмінність ЗФПЕ в менопаузі, яка свідчить про локальний синтез естрогенів в таких поліпах [26, 34].

Результати імуногістохімічного дослідження експресії епітеліальних і стромальних клітин ЗФПЕ у жінок репродуктивного віку і ЗФПЕ, в тому числі при їх рецидивах, в менопаузальному періоді ряду антигенів показали, що при ЗФПЕ у пацієток в менопаузі статистично достовірно нижче експресія рецепторів естрогенів і прогестерону. Різниця в експресії маркера проліферації Ki-67 не визначена (крім її підвищення в стромальних клітинах), але підвищення експресії bcl-2 в поєднанні зі зниженням – Вах вказує на придушення апоптозу.

Крім того, з'являється експресія ароматази цитохром 450, що вказує на можливість локального підвищення концентрації естрогенів, посилюючих проліферацію клітин. В умовах придушення апоптозу це підвищує ризик неопластичної трансформації [47, 214].

Отже, виявлені принципові молекулярно-біологічні відмінності ЗФПЕ у жінок в постменопаузі, на відміну від таких утворень в репродуктивному періоді, що свідчать про меншу залежність поліпів від впливу естрогенів і прогестерону і підвищений ризик неопластичної трансформації [91, 191].

Отримані нами стали підставою для удосконалення алгоритму ведення жінок із ПЕ у постменопаузальному віці. За удосконаленим нами алгоритмом було проведено 100 жінок постменопаузального віку із ППЕ.

З огляду на вікові зміни органів малого тазу, наявність супутньої екстрагенітальної патології, часто виражену емоційну лабільність, високий ризик ускладнень, доцільно:

- 1) ретельно коригувати супутні екстрагенітальні захворювання на догоспітальному етапі;
- 2) проводити операцію із застосуванням седативної премедикації для виключення підвищення артеріального тиску;
- 3) у зв'язку з високим ризиком перфорації матки операція

повинна виконуватися тільки лікарем, який володіє сучасними ендоскопічними технологіями;

4) для зниження ризику травмування шийки матки необхідно використовувати гістероскопічні щипці і ножиці для розширення цервікального каналу при повних і часткових атрезіях останнього, а також інтраопераційний УЗ-моніторинг;

5) вкрай важлива роль для підтримки здоров'я жінок повинна бути відведена приймальній роботі системи «поліклініка – стаціонар», а також диспансерному обстеженню спостережуваного контингенту.

Крім того, удосконалений нами алгоритм включав дифференційований підхід до проведення внутрішньоматкових втручань (гістерезектоскопія або абляція) та призначення індивідуально спрямованої гормональної корекції.

Всіх пацієнок групи 2, що надійшли в гінекологічне відділення з підозрою на ППЕ в плановому порядку за результатами УЗ-скринінгу, було повністю обстежено на етапі поліклініки. На амбулаторному етапі вони проходили загальноклінічне і лабораторне дослідження. З огляду на наявність супутніх екстрагенітальних захворювань, пацієнткам проводилися консультації профільних фахівців.

У 11% пацієнок при гінекологічному огляді відзначали атрезію зовнішнього зіву, ще у 10% – атрезію внутрішнього зіву, що виявлена при зондуванні матки під час оперативного втручання.

З метою проходження цервікального каналу і визначення довжини порожнини матки виконували зондування по передбачуваному ходу цервікального каналу під контролем ультразвукового сканування. Також застосовували водну дісекцію при цервікоскопії. У 6% випадків при неможливості проходження цервікального каналу зондом розширення проводили ендоскопічними щипцями або ножицями під гістероскопічним контролем.

Всім пацієнткам виконано роздільне діагностичне вишкрібання з попередньою діагностичною гістероскопією [44, 191].

Гістероскопічна картина порожнини матки характеризувалася наявністю поліпів різної величини і локалізації, неоднорідним локальним потовщенням ендометрія, наявністю субмукозних або інтерстиціально-субмукозних вузлів міоми, синехій в порожнині матки, ознак атрофії ендометрія і хронічного ендометриту. Потім при необхідності була виконана оперативна гістероскопія з використанням ендоскопічних щипців і ножиць (14%) – в тому числі для видалення невеликих поліпів з трубних кутів, гістерорезектоскопія (3%) – видалення міоматозних вузлів і поліпів на широкій основі, які неможливо було видалити при кюретажі, а також абляція ендометрія (6%). Зауважимо, що додаткову деструкцію ендометрію проводили пацієнткам, у яких в анамнезі були вказівки на внутрішньоматкові втручання в період постменопаузи.

Результати гістологічного дослідження приймалися за 100% верифікацію діагнозу. При патогістологічному дослідженні патологічні зміни ендометрія були виявлені у 71% пацієток. У 25% пацієток гістологічно була виявлена лише атрофія ендометрію, а у 6% – субмукозні вузли міоми матки.

Таким чином, найбільш часто зустрічаються ППЕ у пацієток групи 2 – залозисто-фіброзні поліпи (64%). Звертає на себе увагу високий відсоток атрофічних процесів ендометрія, що обумовлено постменопаузальними змінами. Цікавим є і відсутність гіперплазії ендометрія у вивченої групи спостережень. Інтраопераційно, а також в ранній і пізній післяопераційні періоди маточних кровотеч не спостерігалось. У 1 пацієтки зроблено «хибний хід» (діагностика цього ускладнення основана на даних гістероскопії та УЗД малого таза).

Динамічне спостереження за всіма досліджуваними хворими здійснювалось протягом від 3 до 6 років, щорічно поряд з гінекологічним оглядом виконували трансвагінальне УЗД органів малого тазу. Критерієм ефективності лікування в нашому дослідженні була радикальність видалення патологічно змінених тканин і відсутність рецидивів патологічних процесів ендометрія. З вищевикладеного випливає, що особливістю внутрішньоматкових патологічних процесів у хворих постменопаузального періоду є їх переважно безсимптомний перебіг, і діагноз може бути поставлений на підставі ультразвукового скринінгу.

Анатомічними особливостями матки у хворих постменопаузального періоду, створюють складності при операції, є її малі розміри, атрофічні зміни тканин і часткова або повна атрезія цервікального каналу.

Найчастішою патологією ендометрія у жінок постменопаузального періоду є залозисто-фіброзні поліпи ендометрію, зберігається високий ризик ендометріальних аденокарцином.

Після використання удосконаленого нами алгоритму частота рецидування ППЕ у жінок постменопаузального періоду складала 7,0%, що в 2,1 раза нижче у порівнянні із загальноприйнятою тактикою ведення цих пацієнток. Крім того, випадків ендометріальної аденокарциноми ми не спостерігали. Отримані клінічні результати були підтверджені результати додаткових методів досліджень.

Отже, використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального періоду, особливо у аспекті зниження частоти розвитку рецидивів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – зниження частоти рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про недостатню ефективність профілактики рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку, а також високий ризик їх малігнізації.

2. Частота рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку складає 14,6%. При цьому, у 38,1% вона була діагностована у репродуктивному або перименопаузальному віці, а у 61,9% – у постменопаузальному. Рівень малігнізації (аденокарцінома ендометрія) складає 9,5% відповідно.

3. При скрінінговому ультразвуковому дослідженні частота діагностики рецидиву патології ендометрія складає 24,3%, а при гістероскопії і подальшому морфологічному дослідженні – 14,6%. Частота хибнопозитивних результатів складає 9,7% відповідно.

4. У генезі рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку в 90,5% мають місце непрямі, а у 9,5% – прямі ознаки тривалої персистенції хронічного запалення (периваскулярна лімфомакрофагальна з домішкою плазмоцитів інфільтрація ендометрія) та порушення диференціювання епітелію залоз ендометрія.

5. Результати імуногістохімічного дослідження експресії епітеліальних і стромальних клітин при рецидивах патології ендометрія в менопаузальному періоді достовірно нижче експресія рецепторів естрогенів і прогестерону. Різниця в експресії маркера проліферації Ki-67 не визначена (крім її підвищення в стромальних клітинах), але

підвищення експресії bcl-2 в поєднанні зі зниженням – Вах вказує на придушення апоптозу. Крім того, з'являється експресія ароматази цитохром 450, що вказує на можливість локального підвищення концентрації естрогенів, посилюючих проліферацію клітин. В умовах придушення апоптозу це підвищує ризик неопластичної трансформації.

6. Використання удосконаленого нами алгоритму в жінок постменопаузального віку із патологію ендометрія дозволяє знизити частоту рецидивів 2,1 рази (з 14,6 до 7,0%), а також попередити розвиток ендометріальної аденокарциноми.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ефективної діагностики рецидиву патології ендометрія у жінок постменопаузального віку, крім ультразвукового дослідження, необхідно використовувати гістероскопію з подальшим морфологічним дослідженням.

2. З метою зниження частоти рецидиву та попередження малігнізації необхідно використовувати дифереційований підхід до проведення внутрішньоматкових втручань (гістерорезектоскопія або абляція) та індивідуально направленої гормональної корекції під контролем імуногістохімічних показників проліферації: Ki-67; bcl-2; Вах та ароматаза цитохрома 450.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян Л. В., Мельникова Н. С., Зайратьянц О. В., Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (скрининговое исследование). *Архив патологии*. 2013. № 6. С. 32–38.
2. Акопян Р. А., Печеникова В. А. Клинико-морфологические особенности аденомиоза у женщин различных возрастных групп. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 1(45). С. 65–70.
3. Бабкіна Т.М., Волік Н.К. Ехографічні дослідження в акушерстві та гінекології. *Здоровье женщины*. 2016. № 3(104). С. 188–192.
4. Батиян Т. С. Роль инфекции в генезе полипов эндометрия в постменопаузе: автореф. дисс... канд. мед. Наук: 14.01.01 "Акушерство и гинекология". Москва. 2012. 20с.
5. Бенюк В. А., Винярский Я. М., Гончаренко В. Н. Внутриматочная патология. *Библиотека «Здоровье Украины»*. Киев, 2013. 47 с.
6. Бенюк В. О., Кузьміна А. В., Ковалюк Т. В. Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознакав. *Здоровье женщины*. 2018. №5 (131). С. 9–14.
7. Бойчук А. В. , Нікітіна І. М., Кузьоменська М. Л., Сміян С. А. Сучасні методи діагностики та лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. №1. С. 104–107.
8. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. Книга по Требованиям. Москва, 2012. 464 с.
9. Бреусенко В. Г., Шевченко Н. А., Каухова Е. Н. Эффективность микроволновой аблации эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018. № 3. С. 61–66.

10. Бутіна Л.І. Профілактика порушень у менопаузі в жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. Т. 18. № 4. С. 50–54.
11. Буянова С. Н., Гитинов Э. М., Юдина Н. В., Рижинашвили И. Д. Оптимизация диагностики и лечения у больных с гиперплазией эндометрия в постменопаузе при сочетанной гинекологической патологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013. № 4. С. 58–62.
12. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Київ, 2017.
13. Вдовиченко Ю. П., Гаврюшов Д. Н. Клиническое значение анамнестических особенностей при гиперпластических процессах эндометрия. *Здоровье женщины*. 2014. № 3. С. 114–118.
14. Вдовиченко Ю. П., Голяновський О. В., Лопушан І. В. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. *Жіноче здоров'я*. 2012. № 4 (28). 2012. С. 32–41.
15. Вдовиченко Ю. П., Гопчук Е. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии. *Здоровье женщины*. 2012. № 4. С. 102–108.
16. Вдовиченко Ю. П., Волошин О. А. Діагностика і профілактика ускладнень при лапароскопічних гінекологічних операціях. *Здоровье женщины*. 2015. № 4. С. 72–75.
17. Веропотвелян П. Н., Нарытник Т. Т., Веропотвелян Н. П., Гужевская И. В. Современный взгляд на патогенез полипов эндометрия в постменопаузе. *Здоровье женщины*. 2015. №2. С. 19–24.
18. Веропотвелян П. Н. Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013. № 10. С. 33–40.

19. Веропотвелян П. Н. Гиперпластические процессы эндометрия на фоне хронической дисфункции яичников с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. *Жіночий лікар*. 2012. № 3. С. 56–59.

20. Вовк И. Б., Горбань Н. Е., Борисюк О. Ю. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016. №5 (111). С. 10–17.

21. Вовк І. Б., Жилка Н. Я., Захаренко Н. Ф. Генітальний ендометріоз: методичні рекомендації. Київ, 2012. 34 с.

22. Воробьева Л. И., Ткаля Ю. Г. Клиническое значение сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия у больных со злокачественными опухолями яичника. *Онкология*. 2013. № 4. С. 286–293.

23. Вороненко Н. Ю. Влияние дисфункции жировой ткани на развитие гиперпластических процессов эндометрия. *Медицина сьогодні і завтра*. 2013. № 1. С. 140–153.

24. Гажонова В. Е., Белозерова И. С., Воронцова Н. А., Надольникова Т. А. Соноэластография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. *Медицинская визуализация*. 2013. № 6. С. 57–65.

25. Герман Д. Г. Оптимізація комплексу лікування поліпів ендометрія: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України». Київ, 2017. 22 с.

26. Гончаренко Г. Ю. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. *World science*. 2018. № 6(34). С. 50–53.

27. Гресько М. Д. Характеристика гормонального гомеостазу в жінок із надмірними матковими кровотечами в пременопаузі. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17. №2(66). С. 34–37.

28. Гроховська М. В. Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією. *Здоров'я жінки*. 2015. № 3. С.102–104.

29. Гулієва Н. Ч. Тактика ведення больних после резекции ендометрия в раннем и позднем послеоперационном периоде. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. № 4(2). С. 79–83.

30. Гусев Д. В., Шахламова М. Н., Буданов П. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе. *The Journal Of Scientific Articles "Health & Education Millennium"*. 2013. №15. С. 143–147.

31. Гусев Д. В., Шахламова М. Н., Буданов П. В. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе. *Здоров'я і образование в ХХІ веке*. 2013. № 15(1-4). С. 143–147.

32. Гюрджян С. А., Саркисов С. Э. Электрохирургическая абляция эндометрия в среде физиологического раствора у женщин в постменопаузе. *Акушерство и Гинекология*. 2015. № 9. С. 53–55.

33. Дронова В. Л., Дронов О. І., Теслюк Р. С. Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення (літературний огляд праць). *Перинатологія та педіатрія*. 2017. N 1. С. 65–69.

34. Задорожна Т. Д., Татарчук Т. Ф., Захаренко Н. Ф., Бондаренко Г. І., Бурлака О. В., Попова Т. О. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у пери-та постменопаузі (повідомлення І). *ПАГ*. №2. 2013. С.110–114.

35. Задорожна Т. Д., Татарчук Т. Ф., Бондаренко Г. І., Захаренко Н. Ф., Бурлака О. В., Покришко С. В., Попова Т. О. Імуноморфологічна характеристика експресії рецепторів естрогенів і прогестерону в ендометрії у жінок в пери- і постменопаузі (повідомлення ІІ). *ПАГ*. №3. 2001. С.118–121.

36. Занько О. В. Діагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. Лук'янової Національної академії медичних наук України. Київ, 2018. 20 с.

37. Запорожан В. Н., Татарчук Т. Ф., Дубинина В. Г., Косей Н. В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. №1. С. 5–12.

38. Запорожан В. М., Фетеску С. А. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 1. С. 15–18.

39. Захаренко Н. Ф., Задорожна Т. Д., Калугіна Л. В. Імуногістохімічні маркери проліферації та апоптозу ендометрія у жінок з ендометріозом різної локалізації. *Здоров'є жінчини*. 2012. № 10. С. 98–100.

40. Калугіна Л. В., Татарчук Т. Ф., Занько О. В. Генитоуринарный менопаузальный синдром – проблема женщин элегантного возраста и не только. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 28. С. 68–74.

41. Калугіна Л. В., Татарчук Т. Ф. Полипы эндометрия: нужна ли противорецидивная терапия? *Репродуктивная эндокринология*. 2013. №2. С. 69–75.

42. Карташова М. А. Диагностика и лечение гиперпролиферативных процессов эндометрия у больных с микросателлитной нестабильностью и метилированием гена ESR: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Харьковский национальный медицинский университет. Харьков. 2015. 20 с.

43. Кирщина И. А., Габдрафикова Ю. С. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмазии у женщин в гериат-

рической практике. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014. № 8. С. 67–70.

44. Кобилінський І. А., Ластовецька Л. Д., Камлук Т. Ф., Курочка В. В. Сучасні аспекти в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрію у жінок перита постменопаузального віку. Гістероскопічна абляція. *Перспективи розвитку сучасної науки*. 2016. С. 22–24.

45. Коган Е., Сатаров Ш., Саркисов С., Бойко М., Мамиконян И. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 2. С. 60–66.

46. Коньков Д. Г., Буртяк Н. Г. Современные особенности классификации и комбинированной терапии гиперплазии эндометрия. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013. № 7. С. 43–49.

47. Корнацька А. Г., Ракша І. І., Колесніченко І. С., Чубей Г. В. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку: (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2015. № 1. С. 10–13.

48. Корниенко С. М. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и менопаузальном периоде. *Репродуктивная эндокринология*. 2017. №2 (34). С. 28–31.

49. Коротких И. Н., Бригадирова В. Ю., Ходасевич Э. В., Корж Е. В., Кувшинова Ю. А., Манаева Ю. С. Влияние ожирения на риск развития гиперпластических процессов эндометрия. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. № 2. С. 92–94.

50. Красильников Р. Г., Абдуллаев Р. Я. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магнитнорезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. *Международный медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 113–117.

51. Кузьміна А. В., Бенюк В. О., Гичка Н. М., Ковалюк Т. В. Видовий склад мікрофлори піхви та порожнини матки у жінок постменопаузального періоду з серозометрою. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 2 (42). С. 86–91.

52. Кузьміна И. Ю., Кузьміна І. Ю. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. № 2. С. 179–182.

53. Курик О. Г., Каленська О. В. Імугістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014. № 1(5). С. 100–105.

54. Ліхачов В. К. Гінекологія: керівництво для лікарів : підручник для студентів вищих навчальних закладів. Вінниця : Нова книга, 2018. 687 с.

55. Литвак Е. О. Современный менеджмент пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2012. № 10. С. 54–60.

56. Лупояд В. С., Пасиешвили Н. М. , Мошко Ю. А., Ильченко В. А. Практические вопросы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 4. С. 47–52.

57. Мамиконян И. О. Возможности гистерорезектоскопической коагуляционной аблации эндометрия в поздней постменопаузе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 "Акушерство и гинекология" / ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. Москва, 2017. 20 с.

58. Мартиросян К. А., Караченцова И. В., Политова А. П. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных периода пре и постменопаузы. *Вестник РГМУ*. 2011, Спец. вып. № 2. С. 109–112.

59. Меліксетян А. В., Курик О. Г., Каленська О. В., Лисенко Б. М. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах генітального ендометріозу. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2014. № 3(82). С. 71–73.

60. Меліксетян А. В., Курик О. Г., Каленська О. В., Лисенко Б. М. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах генітального ендометріозу. *Патологія*. 2016. № 3 (38). С. 77.

61. Мельникова Н. С., Адамян Л. В., Козлова О. В., Кособуко С. А., Онегин М. А. Оптимизация тактики ведения пациенток пожилого и старческого возраста с внутриматочными патологическими процессами. *Врач-Аспирант*. 2013. № 6. С. 289–299.

62. Мельникова Н. С. Патологические процессы в эндометрии у пациенток пожилого и старческого возраста: клинико-морфологические особенности: автореф. дис. ... на присв. науч. ст. канд. мед. наук : 14.01.01 "Акушерство и гинекология" / Московский государственный медико-стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова. Москва, 2016. 24с.

63. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. М: Медпресс. Москва. 2018. 360 с.

64. Мінцер О. П., Москаленко В. З., Веселий С. В. Інформаційні технології в хірургії. Вища школа. Київ. 2004. С. 109–173.

65. Мінцер О. П., Сердюк В. Г., Денисенко С. В. Інформаційна платформа забезпечення безпеки пацієнтів. Медична інформатика та інженерія. 2012. № 4. С. 5–11.

66. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В. Нові аспекти використання інформаційних технологій в процедурах захисту дисертаційних робіт. *Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»*. 2012. Вип. XXII. С. 18–24.

67. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В., Сердюк А. М. Особливості створення державних стандартів післядипломної медичної освіти на основі інформаційних технологій. *Медична інформатика та інженерія*. 2008. № 3. С. 69–84.

68. Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Деев А. Д., Романов В. Ю., Ілюшина Г. Я. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 4. С. 96–101.

69. Назаренко Г.И. Лабораторные методы исследования. М., Медицина. 2018. 357 с.

70. Парницька О. І., Задорожна Т. Д., Подольський В. В., Арчакова Т. М., Коваль О. Ю. Морфологічні зміни циліарних клітин у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. *Український морфологічний альманах*. 2013. Том 11, № 4. С. 56–58.

71. Покровенко О. Б. Досвід лікування гіперпластичних захворювань ендо- і біометрія. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2013. № 1 (455). С. 100–103.

72. Поліщук Т. П. Особливості клінічної симптоматики поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л.Шурика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 209–216.

73. Поліщук Т. П. Психологические аспекты качества жизни пациенток при сочетанной патологии матки в постменопаузе. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 147–152.

74. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді на стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Вип. 27, ч. 2. С. 138–143.

75. Поліщук Т. П. Поєднання міоми матки та аденоміоза: тактика хірургічного лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Вип. 28, ч. 1. С. 173–179.

76. Поліщук Т. П. Профілактика рецидивів у жінок постменопаузального віку з доброякісною патологією ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3(43). С. 24–27

77. Поліщук Т. П. Сучасні аспекти поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м. Київ. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 291.*

78. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки на якість життя жінок постменопаузального періоду. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 226–227.*

79. Поліщук Т. П. Поєднана патологія матки у постменопаузальному періоді та стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м.Київ. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 259.*

80. Потапов В. О., Медведєв М. В., Донська Ю. В. Проблема поєднаних гіперпроліферативних процесів матки (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 138–141.

81. Прокопюк О. С. Онкогенный риск, ассоциированный с ожирением, у женщин в перименопаузальном периоде. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 6. С. 97–100.

82. Романцова Т. И., Островская Е. В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015. № 1. С. 75–86.

83. Рымашевский А. Н., Воробьев С. В., Андрющенко Ю. А. Гормональные и метаболические особенности у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 9. С. 496–500.

84. Сатаров Ш. Н., Коган Е. А., Саркисов С. Э., Мамиконян И. О., Бойко М. А., Гюрджян С. А. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 6. С. 17–22.

85. Сенчук А. Я., Покровенко О. Б. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия. *Охрана материнства и детства*. 2013. № 1 (21). С. 64–67.

86. Сенчук А. Я., Гичка С. Г., Покровенко О. Б., Доскоч І. О. Патоморфологічні та імуногістохімічні маркери ендометрія та лейоміоматозних структур на фоні аденоміозу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. № 2 (18). 2016. С. 98–100.

87. Ситнікова В. О., Роша Л. Г., Гончаренко Г. Ю. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієток у постменопаузі. *Патологія*. 2016. №3 (38). С. 73–78.

88. Слюсарева О. А. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2016. № 2. С. 176–180.

89. Суханова А. А., Гервазюк О. И. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период. *Здоровье женщины*. 2015. №5 (111). С. 109–115.

90. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Занько О. В., Яроцька Н. В. Аномальна маткова кровотеча. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 31. С. 103–106.
91. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Занько О. В., Юско Т. І. Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. №6(44). С. 8–14.
92. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Тутченко Т. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015. №5. С. 7–13.
93. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. А. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 2 (4). С. 88–92.
94. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Занько О. В., Ретунська І. М. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 2 (42). С. 179–183.
95. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Занько О. В. Оптимізація методів діагностики гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок постменопаузального віку. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів*. 2017. № 40. С. 259–263.
96. Татарчук Т. Ф., Єфименко О. О., Занько О. В. Негормональна терапія клімактеричних розладів. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 30. С. 75–80.
97. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. *Здоровье женщины*. 2013. № 7. С. 51–57.
98. 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 эндометри-

оидной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии. *Патология*. 2016. № 1(36). С. 22–28.

99. Унанян А. Л., Сидорова И. С., Коган Е. А., Бабурин Д. В. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012. № 2. С. 18–24.

100. Федоренко В. П., Гулак Л. О. Статеві-вікові показники захворюваності. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. Додаток А. 2015 рік.

101. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2017. С. 130.

102. Фетеску С. А. Роль дендритних клітин у регуляції тканинного проліферативного потенціалу при гіперпластичних процесах ендометрія. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 46–49.

103. Фэн И., Сидорова И. С., Станоевич И. В., Унанян А. Л., Кудрина Е. А. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012. № 1. С. 31–33.

104. Хрипаева В. Ю., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Палашкин Р. В., Недогада С. В. Возможности менопаузальной гормональной терапии в коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции у женщин в постменопаузе. *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 4. С. 70–75.

105. Чекалова М. А., Колпакова М. Н., Нечушкина В. М. Современные возможности ультразвуковой томографии для уточнения глубины инвазии в миометрий и перехода ее на шейку матки у больных раком тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017. № 1. С. 41–48.

106. Чернуха Г. Е., Кангельдиева А. А., Слукина Г. В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2012. Т. 8, № 5. С. 36–40.

107. Честнова Г. П., Кулюшина Е. А., Абашин В. Г., Ефименко Н. А. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы. *Клиническая медицина*. 2013. С. 46–47.

108. Чумак З. В., Зелинский А. А., Шаповал Н. В. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014. № 1. С. 57–63.

109. Чумак З. В. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. *Одеський медичний журнал*. 2013. N 5. С. 68–74.

110. Шешукова Н. А., Гуриев Т. Д., Федотова А. С. Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия. *Гинекология*. 2014. № 16(3). С. 57–59.

111. Щербина Н. А., Весич Т. Л., Щербина И. Н., Таравнех Д. Ш. Состояние рецепторов эндометрия при гиперпластических процессах у женщин в перименопаузе. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 2. С. 37–40.

112. Яроцкая Н. В., Занько Е. В. Возможности применения вита мелатонина в гинекологии. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 34. С. 96–101.

113. Abdelkhalek Y. I., Mansour M. G., Farouk O. Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016. No. 47(4). P. 1795–1801.

114. Acmaz G., Aksoy H., Albayrak E. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese womena high risk group? *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15, No. 1. P. 195–198.

115. ACOG committee opinion No. 734. The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstetrics and gynecology.* 2018. Vol. 131. No. 5. P. 125–129.

116. Ahmed S., Ahmed R. M. R., Rania M. Z. Study of Endometrial Volume and Vascularity by 3D Power Doppler Ultrasound in Women with Perimenopausal Bleeding. *IGRWH.* 2017. No. 1(1). P. 1–8.

117. Alcázar J. L., Pascual M. Á., Ajossa S., Lorenzo C. D., Piras A., Hereter L. Reproducibility of the International Endometrial Analysis Group Color Score for Assigning the Amount of Flow Within the Endometrium Using Stored 3 -Dimensional Volumes. *J Ultrasound Med.* 2017. No. 36(7). P. 1347–1354.

118. Alcazar J. L., Galan M. J., Minguez J. A. Transvaginal Color Doppler Sonography Versus Sonohysterography in the Diagnosis of Endometrial Polyps. *J. Ultrasound Med.* 2014. Vol. 23. P. 743–748.

119. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee opinion. *Obstet Gynecol.* 2015. No. 125. P. 1272–1278.

120. Antunes A., Vassallo J., Anderson P. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: a comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncology Letters.* 2014. No. 7. P. 1944–1950.

121. Anza R. A., Latif A. A. H. A, Ibraheem F. F., Ebrahim M. F., Khalifa S. E. Evaluation of endometrial volume and thickness in patients with abnormal uterine bleeding. *Schol Repts.* 2017. No. 2. P. 12–20.

122. Atasoy P. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol.91, No. 2. P. 309–317.
123. Bai J. X., Yan B., Zhao Z. N., Xiao X. et al. Tamoxifen represses miR-200 microRNAs and promotes epithelial-to-mesenchymal transition by up-regulating c-Myc in endometrial carcinoma cell lines. *Endocrinology.* 2013. No. 154. P. 635–645.
124. Baker W. D., Pierce S. R., Mills A. M., Gehrig P. A., Duska L. R. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill postmenopausal women. *Gynecol Oncol.* 2017. No. 146(1). P. 34–38.
125. Banno K., Kisu I., Yanokura M., Tsuji K., Masuda K., Ueki A., Susumu N. Biomarkers in endometrial cancer: possible clinical applications. *Oncol Lett.* 2012. No. 3(6). P. 1175–1180.
126. Beniuk V., Vyniarsky Y., Goncharenko V. Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidities and endometrial receptor status. *EPMA Journal.* 2014. Vol. 5, No. 1. P. 40
127. Billingsley C. C., Kenne K. A., Cansino C. D. The Use of Transvaginal Ultrasound in Type II Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015. No. 25 (5). P. 858–862.
128. Bittencourt C. A., Simões R. D. S., Bernardo W. M., Fuchs L. P., Júnior J. M. S., Pastore A. R. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. No. 50(1). P. 32–39.
129. Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci .* 2011. Vol. 7(7). P. 1003–1015.

130. Brinton L. A., Sakoda L. C., Frederiksen K., Sherman M. E., Kjaer S. K., Graubard B. I. Relationships of uterine and ovarian tumors to preexisting chronic conditions. *Anal Quant Cytol Histol*. 2011. No. 33(2). P. 61–67.

131. Brotman R. M., Ravel J., Bavoil P. M., Gravitt P. E., Ghanem K. G. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014. No. 32(14). P. 1543–1552.

132. Bueloni-Dias F. N., Spadoto-Dias D., Delmanto L. R., Nahas-Neto J., Nahas E. A. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause*. 2016. No. 23(7). P. 759–764.

133. Campaner A. B., Lima S. M., Silva M. A., Ribeiro P. A. Differential expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Anal Quant Cytol Histol*. 2011. No. 33(2). P. 61–67.

134. Chandra V., Kim J. J., Benbrook D. M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016. No. 27(1). P. 8.

135. Chandran JR. Advances in diagnosis of endometrial hyperplasia. *The Journal Of Obstetrics And Gynecology Of India*. 2018. No. 9(58). P. 1–7.

136. Chiappa V., Bogani G., Pereira I. B., Milani R., Raspagliesi F., Fruscio R. Tumor volume calculation with VOCAL software in endometrial cancer patients: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015. No. 46 (1). P. 20.

137. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015. No. 27(1). P. 6–41.

138. Courtney A. Woodfield. The usefulness of ultrasound imaging in gynecologic oncology. *Pet Clin, Article In Press*. 2018. No. 13(2). P. 143–163.
139. Creutzberg C. L., Fleming G. F. Endometrial Cancer. *Clinical Radiation Oncology*. 2016. No. 7. 1203–1229.
140. Dallal C. M., Brinton L. A., Bauer D. C., Buist D. S. M., Cauley J. A., Hue T. F. Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: a nested case-control study within the BFIT cohort. *Endocr Relat Cancer*. 2012. No. 20(1). P. 151–160.
141. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2014. Vol. 33, No. 2. P. 105–106.
142. Dobrokhotova Y. E., Lapina I. A., Ozolinya L. A., Saprykina L. V., Grishin I. I. Genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism among patients with endometrial hyperplasia. *Clin Res Trials*. 2017. Vol. 3, No. 2. P. 1–4.
143. Dorjgochoo T., Xiang Y. B., Long J., Shi J., Deming S., Xu W. H. Association of genetic markers in the BCL-2 family of apoptosis-related genes with endometrial cancer risk in a Chinese population. *PloS one*. 2013. No. 8(4). P. 31–33.
144. Draz H., Esmayel E., Mousa M., Gomaa A., Mahmoud A. Study of Endogenous Sex Hormones And Inflammation In Elderly Women With Diabetes Mellitus. *ZUMJ*. 2014. No. 20(1). P. 1–14.
145. Due-holm M., Møller C., Rydbjerg S. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014. No. 43. P. 557–568.
146. El-Hamarneh T., Hey-Cunningham A. J., Berbic M., Al-Jefout M., Fraser I. S., Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2013. Vol. 100. No. 5. P. 1364–1372.

147. Erenel H., Bese T., Sal V., Demirkiran F., Arvas M. Comparison of Diagnostic Accuracies of Serum HE-4 Levels and 3D Power Doppler Angiography Parameters between Benign Endometrial Pathologies and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. No. 17(5). P. 2507–2511.
148. Evans A. J. Re. The management of endometrial polyps in the 21st Century. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2013. No. 15(4). P. 280–281.
149. Faloppa C. C., Baiocchi G., Cunha I. W., Fregnani J. H. T. G., Osorio C., Fukazawa E. M. NF- κ B and COX-2 Expression in Nonmalignant Endometrial Lesions and Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014. No. 141(2). P. 196–203.
150. Fang R., Chen L., Shu W. et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res*. 2016. No. 8. P. 1581–1592.
151. Feng C., Miller C., Salgia M., Tenney M., Lee N., Yamada D. et al. Statin use significantly improves overall survival in high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015. No. 137. P. 36.
152. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. No. 8. P. 15–19.
153. Gallos I. D., Ganesan R., Gupta J. K. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol*. 2013. No. 11. P. 65–71.
154. Geels Y. P., Putten L. J. V. D., Tilborg A. A. V., Lurkin I., Zwarthoff E. C., Pijnenborg J. M. Immunohistochemical and genetic profiles of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynecol Oncol*. 2015. No. 137(2). P. 245–251.

155. Genazzani A. R., Schmelter T., Schaefers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013. No. 16. P. 490–498.

156. Giuntoli R. L., Gerardi M. A., Yemelyanova A. V. Stage Inoninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2012. Vol. 22. No. 2. P. 273–279.

157. Granese R., Bitto A., Polito F., Triolo O., Giordano D., Santamaria A. et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia. *Botanics*. 2015. No. 5. P. 27–32.

158. Heid I. M., Winkler T. W. A multitrait GWAS sheds light on insulin resistance. *Nat Genet*. 2017. No. 49(1). P. 7–8.

159. Hetemäki N., Savolainen-Peltonen H., Tikkanen M. J., Wang F., Paatela H., Hämäläinen E. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2017. No. 102(12). P. 4588–4595.

160. Hillis G., Lowe G., Rumley A., Li Q., Harrap S., Marre M. Inflammatory Biomarker Levels and The Risk of Vascular Complications and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart Lung Circ*. 2013. No. 22. P. 65.

161. Hüsing A., Dossus L., Ferrari P., Tjønneland A., Hansen L., Fagherazzi G. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2016. No. 31(1). P. 51–60.

162. Hurst P. V., Nicosia M. J., Datkhaeva I. Echogenic Uterine Fluid Collection as an Unusual Presentation of Endometrial Squamous Metaplasia. *Journal of Gynecologic Surgery*. 2013. No. 29 (3). P. 148–150.

163. Ibrahim S. A., Gadalla R., El-Ghonaimy E. A., Samir O., Mohamed H. T., Hassan H. Syndecan-1 is a novel molecular marker for

triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways. *Mol Cancer*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 57.

164. Ichinose T., Nakagawa S. Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma Involving Endometrial Polyp Diagnosed by Transcervical Resection: A Case Report. *J Clin Case Rep*. 2016. Vol. 6, No. 1. P. 81–89.

165. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *European Journal Of Gynaecological Oncology*. 2013. No. 34. P. 5–22.

166. Jayanthi R., Srinivasan A. R., Hanifah M., Maran A. L. Associations among Insulin resistance, triacylglycerol/high density lipoprotein (TAG/HDL ratio) and thyroid hormone levels—a study on type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. Vol. 11. No. 1. P. 121–126.

167. Jeon Y., Aja S., Ronnett G. V., Kim E. K. D-chiro-inositol glycan reduces food intake by regulating hypothalamic neuropeptide expression via AKT-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Vol. 470. No. 4. P. 818–823.

168. Jiménez-Lopez J. S., Miguel A. G.-S., Tejerizo-Garcia A., Muñoz-Gonzalez J. L., Lopez-Gonzalez G. Effectiveness of transcervical hysteroscopic endometrial resection based on the prevention of the recurrence of endometrial polyps in post-menopausal women. *BMC Womens Health*. 2015. Vol. 15. No. 1. P. 72–77.

169. Jones M. E., Schoemaker M. J., Rae M., Folkerd E. J., Dowsett M., Ashworth A. Reproducibility of Estradiol and Testosterone Levels in Postmenopausal Women Over 5 Years: Results From the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol*. 2014. Vol. 179. No. 9. P. 1128–1133.

170. Kalampokas T., Sofoudis C., Anastasopoulos C. Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013. No. 34 (4). P. 325–328.

171. Kanzaki H. Uterine Endometrial Function. Chapter 1, ER α Signal Pathways Regulating Bcl-2 Transcription in Human Endometrial Glands. *Tokyo Japan: Springer Japan*. 2016. P. 1–9.

172. Karnezis A. N., Leung S., Magrill J., Mcconechy M. K., Yang W., Chow C. et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res*. 2017. Vol. 3. No. 4. P. 279–293.

173. Kawata M., Miyoshi A., Fujikawa E., Kanao S., Takeda M., Mimura M. Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma: Case Report and Literature Review. *J Clin Gynecol Obstet*. 2017. Vol. 6. No. 2. P. 49–52.

174. Krentz A. J., Viljoen A., Sinclair A. Insulin resistance: a risk marker for disease and disability in the older person. *Diabet. Med*. 2013. Vol. 30(5). P. 535–548.

175. Kucur S. K., Temizkan O., Atis A., Gozukara I., Uludag E. U., Agar S. et al. Role of endometrial power Doppler ultrasound using the international endometrial tumor analysis group classification in predicting intrauterine pathology. *Arch Gynecol Obstet*. 2013. Vol. 288. No. 3. P. 649–654.

176. Laban M., Hussain S. H., Hassanin A. S., Khalaf W. M., Etman M. K., Elsafty M. S. E. Endometrial Volume Measured by VOCAL Compared to Office Hysteroscopy for Diagnosis of Endometrial Polyps in Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Int*. 2016. P. 1–7.

177. Lacey J. V., Sherman M. E., Rush B. B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20year follow up among women with endometrial hyperplasia. *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 28, No. 5. P. 788–792.

178. Lai Y., Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018. Vol. 15. No. 2. P. 2173–2178.

179. Lee S. C., Kaunitz A. M., Sanchez-Ramos L. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *American college of obstetrics and gynecology*. 2010. No. 5. P. 1197–1205.

180. Lee S. C., Kaunitz A. M., Sanchez-Ramos L., Rhatigan R. M. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. *Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 116. No. 5. P. 1197–1205.

181. Lee Y. C., Milne R. L., Lheureux S., Friedlander M., McLachlan S. A., Martin K. L. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2017. No. 84. P. 114–120.

182. Leone F., Marciante C., Lanzani C., Bignardi T., Ferrazzi E. Clinical history of asymptomatic endometrial polyps in postmenopausal women: a 10-year follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 48. No. 1. P. 1.

183. Leone F. P. G., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S. R. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 35. No. 1. P. 103–112.

184. Li M., Wang A., Hu L. et al. Effects of estradiol-drospirenone on menopausal symptoms, lipids and bone turnover in Chinese women. *Climacteric*. 2015. Vol. 18(2). P. 214–218.

185. L thje P., Hirschberg A., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014. No.77. P. 32–36.

186. Madkour N. M. An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in postmenopausal women (using IETA terminology). *Middle East Fertil Soc J*. 2017. Vol. 22. No. 3. P. 201–205.

187. Makled A. K., Elmekawi S. F., El-Refaie T. A., El-Sherbiny M. A. Three-dimensional power Doppler and endometrial volume as predictors

of malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013. Vol. 39. No. 5. P. 1045–1051.

188. -Lamie I. K. I., El-Kady M. A., El-Mekkawi S. F., Laban M., Abou-Gabal A. I. Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleedin. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007. Vol. 99. No. 3. P. 206–210.

189. McGurgan P., Taylor L. J., Duffy S. R., O'Donovan P. J. Are endometrial polyps from premenopausal women similar to postmenopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2006. Vol. 54. No. 3. P. 277–284.

190. Mittal P. C., Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin Biochem.* 2009. Vol. 42. No. 10-11. P. 1007–1011.

191. Moore E., Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2013. Vol. 23. No. 3. P. 88–93.

192. Morelli M., Di Cello A., Venturella R., Mocciaro R., D'Alessandro P., Zullo F. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol Endocrinol.* 2013. Vol. 29. No. 2. P. 156–159.

193. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016. Vol. 12. No. 387(10023). P. 1094–1108.

194. Munro M. G., Dickersin K., Clark M. A. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause.* 2011. Vol. 18. No. 4. P. 445–452.

195. Nappi L., Indraccolo U., Sardo A. D. S., Gentile G., Palombino K., Castaldi M. A. et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009. Vol. 16. No. 2. P. 157–162.

196. Odeh M., Vainerovsky I., Grinin V., Kais M., Ophir E., Bornstein J. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2007. Vol.106. No. 2. P. 348–353.

197. Owings R. A., Quick C. M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014. Vol. 138. No. 4. P. 484–491.

198. Park S. B., Bae J. W., Kim J. M., Lee S. G., Han M. Antiproliferative and apoptotic effect of epigallocatechin-3-gallate on Ishikawa cells is accompanied by sex steroid receptor downregulation. *International journal of molecular medicine.* 2012. Vol. 30. No. 5. P. 1211–1218.

199. Patel V., Wilkinson E. J., Chamala S., Lu X., Castagno J., Rush D. Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women With Postmenopausal Bleeding. *Int J Gynecol Pathol.* 2017. Vol. 36. No. 4. P. 348–355.

200. Polishchuk T., Vdovichenko S., Lubkovska O., Ledin D. Peculiarities of intrauterine pathological processes in women of the postmenopausal period. *EUREKA: Health Sciences.* 2021. No. 3. P. 16–23.

201. Pereira A. K. C., Garcia M. T., Pinheiro W., Ejzenberg D., Soares Jr. J. M. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric.* 2015. Vol. 18. No. 4. P. 498–502.

202. Pinheiro A., Antunes A., Andrade L., De Brot L., Pinto-Neto A. M., Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Molecular medicine reports.* 2014. Vol. 9. No. 6. P. 2335–2341.

203. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. Management of Endometrial Hyperplasia. 2016.

204. Rahimi S., Marani C., Renzi C., Natale M. E., Giovannini P., Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2009. Vol. 28. No. 6. P. 522–528.

205. Razik M. A., Walid A., Maksoud M. A. Transvaginal and color doppler ultrasound assessment of endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding. *J. Egypt. Soc. Gynaecol. Obstet*. 2012. Vol. 38. No. 2. P. 709–714.

206. Risberg B., Karlsson K., Abeler V., Lagrelius A., Davidson B., Karlsson M. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2002. No. 21. P. 155–160.

207. Rotenberg O., Renz M., Reimers L., Doulaveris G., Gebb J., Goldberg G. L. Simultaneous endometrial aspiration and sonohysterography for the evaluation of endometrial pathology in women aged 50 years and older. *Obstetrics & Gynecology*. 2015. Vol. 125. No. 2. P. 414–423.

208. Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and subst rate flux. *J Clin Invest*. 2016. Vol. 126. No. 1. P. 12–22.

209. Sanderson P. A., Critchley H. O., Williams A. R., Arends M. J., Saunders P. T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017. Vol. 23. No. 2. P. 232–254.

210. Sanni O. B., Kunzmann A. T., Murray L. J., McCluggage W. G., Coleman H. G. Risk factors (excluding hormone replacement therapy) for endometrial hyperplasia: a systematic review. *Epidemiology*. 2016 Vol. 6. No. 2. P. 229.

211. Sant'Ana de Almeida E. C., Nogueira A. A., Candido dos Reis F. J., Zambelli Ramalho L. N., Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas* 2004. Vol. 49. No. 3. P. 229–233.

212. Sarah J., Kitson D., Gareth Evans, Emma J. Identifying High-Risk Women for Endometrial Cancer Prevention Strategies: Proposal of an Endometrial Cancer Risk Prediction Model. *Crosbie Cancer Prev Res.* 2017. No. 10. P. 1–13.

213. Saraiva A. L., Payan-Carreira R., Gärtner F., Santana I., Rêma A., Lourenço L. M. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Feline Endometrial Adenocarcinoma and in Normal and Hyperplastic Endometria. *Reprod Domest Animal.* 2015. Vol. 50. No. 2. P. 333–340.

214. Seckin B., Ozgu-Erdinc A. S., Dogan M. The utility of endometrial thickness measurement in asymptomatic postmenopausal women with endometrial fluid. *J Obstet Gynaecol.* 2016. No. 36 (2). P. 230–233.

215. Setiawan V. W., Yang H. P., Pike M. C., McCann S. E., Yu H., Xiang Y. B. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. No. 20. 2607–2618.

216. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017. No. 67. P. 7–30.

217. Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 49. No. 5. P. 649–656.

218. Smith R. A., Andrews K. S., Brooks D., Fedewa S. A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D. Cancer Screening in the United States,

2017: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. *Ca cancer j clin.* 2017. No. 67. P. 100–121.

219. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia who 2014 and its clinical implications. *Menopause Rev.* 2017. Vol. 16. No. 3. P. 107–111.

220. Stachowiak G., Zając A., Pertynska-Marczewska M., Stetkiewicz T. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings. *Ginekol Pol.* 2016. Vol. 87. No. 12. P. 787–792.

221. Tanos V., Berry K. E., Stavroulis A. The Management of Polyps In Female Reproductive Organs. *International Journal Of Surgery.* 2017. No. 43. P. 7–16.

222. Taylor L. J., Jackson T. L., Reid J. G., Duffy S. R. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2003. No. 110. P. 794–798.

223. Topcu H. O., Erkaya S., Guze A. I. Risk Factors For Endometrial Hyperplasia Concomitant Endometrial Polyps In Pre- And Post-Menopausal Women. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention.* 2014. No. 15. P. 5423–5425.

224. Topçu H. O., Taşdemir Ü., İslimye M. The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric.* 2015. No. 18 (5). P. 733–736.

225. Tosti C., Cappelli V., De Leo V. A New Oral Formulation based on D-Chiro-Inositol/Monacolin K/Bergamot Extract/Methylfolate and Vitamin K2 in Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome in Perimenopausal Women with a BMI >25 Kg/m². *J Metabolic Synd.* 2016. Vol. 5. No. 207. P. 2167.

226. Trimble C. L., Method M., Leitao M. Management of endometrial precancer. *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 120, No. 5. P. 1160–1175.
227. Troncon J. K., Meola J., Candido-dos-Reis F. J., Poli-Neto O. B., Nogueira A. A., Rosa-e-Silva J. C. Analysis of differential genetic expression in endometrial polyps of postmenopausal women. *Climacteric.* 2017. Vol. 20. No. 5. P. 462–466.
228. Urick M. E., Rudd M. L., Bell D. W. The Molecular Pathology of Serous Endometrial Cancer. *Cham: Springer.* 2017. No. 87. P. 122.
229. Van der Meer A. C. L., Hanna L. S. Development of endometrioid adenocarcinoma despite levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE guideline on the management of endometrial hyperplasia. *Clinical Obesity.* 2017. Vol. 7. No. 1. P. 54–57.
230. Van Gemert W. A., May A. M., Schuit A. J., Oosterhof B. Y., Peeters P. H., Monninkhof E. M. Effect of weight loss with or without exercise on inflammatory markers and adipokines in postmenopausal women: the shape-2 trial, a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016. Vol. 25. No. 5. P. 799–806.
231. Tatarchuk T., Burlaka H., Zadoroznaya T., Bodryagova O. Endometrial pathology diagnosed by transvaginal sonography and aspiration biopsy. *Climacteric.* Vol.5, Supp.1. 2002. P.75.
232. Vicennati V., Garelli S., Rinaldi E., Rosetti S. Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in postmenopausal women. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2015. Vol. 21. No. 1. P. 75–87.
233. Wang N., Zhai H., Zhu C., Li Q., Han B., Chen Y. et al. Combined association of vitamin D and sex hormone binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. P. 4.

234. Wen J., Chen R., Zhao J., Dong Y., Yang X. Combining Endometrium Sampling Device and SurePath Preparation to Screen for Endometrial Carcinoma: A Validation Study. *Chinese Medical Journal*. 2015. Vol. 128, No. 5. P. 648–653.

235. Yang S., Kim W., Cho S. Multifocal microinvasive squamous cell carcinoma with extensive spread of squamous cell carcinoma in situ (CIS) into the uterine corpus, vagina, and left salpinx diagnosed five years after conization of cervical CIS. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014. No. 35 (5). P. 600–603.

236. Zadorozhna T. D., Tatarchuk T. F., Bondarenko G. I., Zakharenko N. F., Burlaka O. V. Morphological characterization and expression of estrogen and progesterone receptors in menopause endometrium. *Virchows archiv*. 2001. N3. Vol. 439. P.341.

237. Zarch M. V., Haghighi M., Behnamfar F., Rabbani S. To What Extent Doppler Transvaginal Sonography can be Reliable in Pre and Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding? *J Res Med Dent Sci*. 2017. Vol. 5, No. 4. P. 62–65.

238. Zhang C., Sung C. J., Quddus M. R., Simon R. A., Jazaerly T. et al. Association of ovarian hyperthecosis with endometrial polyp, endometrial hyperplasia, and endometrioid adenocarcinoma in postmenopausal women: a clinicopathological study of 238 cases. *Hum Pathol*. 2017. Vol. 59. P. 120–124.

239. Zhao H., Zhou L., Shangguan A. J., Bulun S. E. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol*. 2016. Vol. 57. No. 1. P. 19–33.

240. Zheng W., Feng Y. J., Gandhi M., Siu S., Hom E., Caputo T., Lauchlan S. C. Persistent expression of bcl-2 oncoprotein in endometrial carcinoma correlates with hormone receptor positivity. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1996. No. 6. P. 235–240.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Поліщук Т. П. Особливості клінічної симптоматики поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л.Шурика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 209–215.
2. Полищук Т. П. Психологические аспекты качества жизни пациенток при сочетанной патологии матки в постменопаузе. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 147–151.
3. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді на стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 138–142.
4. Поліщук Т. П. Поєднання міоми матки та аденоміоза: тактика хірургічного лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шурика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 173–178.
5. Поліщук Т. П. Профілактика рецидивів у жінок постменопаузального віку з доброякісною патологією ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3(43). С. 24–27.
6. Polishchuk T., Vdovichenko S., Lubkovska O., Ledin D. Peculiarities of intrauterine pathological processes in women of the postmenopausal period. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. No. 3. P. 16–23. (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)
7. Поліщук Т. П. Сучасні аспекти поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді. *Збірник наукових праць співробітників*

НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21 жовтня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 3. С. 291.

8. Поліщук Т. П. Вплив поєднаної патології маткі на якість життя жінок постменопаузального періоду. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 квітня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 1. С. 226–227.

9. Поліщук Т. П. Поєднана патологія матки у постменопаузальному періоді та стан вегетативної нервової системи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 259.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 року), тема «Сучасні аспекти поєднаної патології матки у постменопаузальному періоді» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 20 квітня 2016 року), тема «Вплив поєднаної патології матки на якість життя жінок постменопаузального періоду» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 20 жовтня 2016 року), тема «Поєднана патологія матки у постменопаузальному періоді та стан вегетативної нервової системи» (доповідь; тези).