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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕМЕНЮК АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 618.14-002.18-06:618;17/.5-056.52-071.2

ДИСЕРТАЦІЯ

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

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 А. О. Семенюк

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Семенюк А. О. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. – 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 гіперпластичних процесів ендометрія в жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла на основі удосконалення та впровадження алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити основні клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла; з'ясувати зміни ендокринологічного статусу жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла; встановити кореляційні залежності між ендокринологічними та метаболічними показниками в жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла; представити основні фактори ризику та удосконалений алгоритм прогнозування ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок із надлишковою масою тіла; удосконалити та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла. Об’єкт дослідження – гіперпластичні процеси ендометрія, надлишкова маса тіла. Предмет дослідження – функціональний стан репродуктивної системи. Методи

дослідження – клінічні, лабораторні, ехографічні, морфологічні та статистичні. Встановлено нові аспекти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку, які полягають у тому, що дисгормональні зміни характеризуються підвищеним рівнем естрадіолу, тестостерону, лептину та інсуліну при одночасному зниженні вмісту прогестерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Показано, що у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла мають місце статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (естрадіол, тестостерон, прогестерон), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказують на можливу роль тривалості надлишкової маси тіла, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня глобуліну, що зв’язує статеві стероїди, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія). Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла. Представлені основні порівняльні клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла. Показано найбільш інформативні фактори ризику розвитку та ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла, що дозволило підвищити алгоритм прогностичних заходів. Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла із використанням індивідуально направленої

гормональної та метаболічної корекції. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2020 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних 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. 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 із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ; н науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла характеризуються високими значеннями індексу маси тіла (36,3+-3,8); переважним (80,0%) абдомінальним характером розподілу жирової тканини; значною частотою екстрагенітальних захворювань (есенціальна гіпертензія – 60,0%; патологія гепатобіліарної системи – 23,3%; захворювання щитоподібної

залози – 16,7% та цукровий діабет – 10,0%), а також запальних захворювань статевих органів (73,3%) та міоми матки (23,3%). Ендокринологічний статус жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла характеризується підвищеним рівнем естрадіолу, тестостерону, лептину та інсуліну при одночасному зниженні вмісту прогестерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди та незмінному рівні кортизолу та дегідроепіандростерона сульфату. У жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла встановлені статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (естрадіол, тестостерон, прогестерон), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказують на можливу роль тривалості надлишкової маси тіла, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня глобуліну, що зв’язує статеві стероїди, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія). У жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла для лікування найбільш ефективним і безпечним відносно дії на метаболічні процеси і гормональний статус є застосування а-ГнРГ. Використання норетістерону і комбінованих оральних контрацептивів можливо за відсутності виявлених чинників ризику. З метою прогнозування ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла необхідно враховувати найбільш значимі чинники ризику неефективності терапії і рецидивуючого перебігу. При порівняльній оцінці ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок із надлишковою масою тіла було встановлено, що частота рецидивів через 24 місяці має місце у 6,7% пацієнток після

терапії а-ГнРГ, в 46,7% хворих, що отримували норетістерон, і у 63,3% жінок, пролікованих комбіновані оральні контрацептиви. Рівень вимушеного оперативного лікування (гістеректомія) складає 3,3% у жінок, які отримували а-ГнРГ та 23,3% – норетістерон та комбіновані оральні контрацептиви. Встановлені сильніші кореляційні залежності у жінок репродуктивного віку з рецидивуючою гіперплазією ендометрія і надлишковою масою тіла між тривалістю захворювання і рівнем глікемії, вмістом естрадіолу, лептину, інсуліну, холестерину ліпопротеїдів низької щільності в порівнянні з жінками без рецидиву гіперплазії ендометрія підтверджують негативний вплив метаболічних порушень на ризик рецидиву захворювання.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, надлишкова маса тіла, репродуктивний вік, лікування, прогнозування.

SUMMARY

Semenyuk A.O. Clinical management of reproductive age's women with endometrial hyperplasia on the background of overweight. – 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 the decline of frequency of relapses of hyperpalstic processes of endometrium for the women of reproductive age with surplus mass of body on the basis of improvement and introduction of algorithm of treatment-and-preventive and prognostic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define basic clinical-anamnestic features for the women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body; to find out

the changes of endocrinology status of women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body; to set cross-correlation dependences between endocrinology and metabolic indexes for the women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body; to present the basic factors of risk and improved algorithm of prognostication of efficiency of treatment of hyperplastic processes of endometrium for women with surplus mass of body; to perfect and inculcate the algorithm of treatment-and-preventive measures on treatment of hyperplastic processes of endometrium for the women of reproductive age with surplus mass of body. A research object is hyperplastic processes of endometrium, surplus mass of body. The article of research is the functional state of the reproductive system. Research methods – clinical, laboratory, sonographic, morphological and statistical. The new aspects of pathogeny of hyperpalstic processes of endometrium are set for the women of reproductive age, consisting in that dishormonal changes are characterized by the enhanceable level of estradiol, testosteron, leptin and insulin at the simultaneous decline of maintenance of progesteron, globulin, relating sexual steroids. It is rotined that for the women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body take place statistically meaningful cross-correlation dependences between content of sexual steroides (estradiol, testosteron, progesteron), level of hormones which regulate a food conduct and metabolism, and also in the whey of blood it is specified the level of lipids on the possible role of duration of surplus mass of body, and also his degrees of weight on forming of hyperestradiolemia, hypertestosteronemia, hypoprogesteronemia, decline of level of globulin, relating sexual steroids, strengthening of metabolic violations (hyperglycaemia, dyslipidemia). Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of treatment-and-preventive and prognostic measures for women

with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body. Basic comparative clinical-anamnestic features are presented for the women of genesial age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body. The most informing factors of risk of development and efficiency of treatment of hyperplastic processes of endometrium are rotined for the women of reproductive age with surplus mass of body which allowed to promote the algorithm of prognostic measures. Improved and inculcated algorithm of treatment-and-preventive measures on the decline of frequency of relapses of hyperplastic processes of endometrium for the women of reproductive age with surplus mass of body with the use of individual to the directed hormonal and metabolic correction. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2017 to 2020. An author is conduct a clinical-laboratory and functional inspection 90 women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body. A fence and preparation of biological material is independently done. An author all sections of dissertation are written with, conclusions are formulated, the algorithm of treatment-and-preventive and prognostic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree are expounded in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, touching a scientific-practical novelty. The substantive provisions of work were given report and came into question on the scientific conferences of P.L Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, 2017-2020); on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of September, 14, 2017, Kyev; on a scientific- practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of October, 2017, Kyiv; a scientific- practical

seminar in a format teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of March, 20, 2018, Kyiv-Ternopil- Khmel'nitskiy.

The results of the conducted researches testify that the women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body are characterized by the high values of index of mass of body (36,3±3,8); by mainly (80,0%) abdominal character of distributing of fatty fabric; by considerable frequency of extragenital diseases (essential hypertension – 60,0%; pathology of the hepatobiliary system – 23,3%; disease of thyroid – 16,7% and saccharine diabetes – 10,0%), and also inflammatory diseases of privy parts (73,3%) and hysteromyoma (23,3%). Endocrinology status of women of reproductive age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body is characterized by the enhanceable level of estradiol, testosteron, leptin and insulin at the simultaneous decline of maintenance of progesteron, globulin, relating sexual steroids and unchanging level of pregnenetrioldione and dehydroepiandrosterone sulfate. For the women of age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body meaningful cross-correlation dependences are set statistically between content of sexual стероидов (estradiol, testosteron, progesteron), level of hormones, regulative a food conduct and metabolism, and also in the whey of blood it is specified the level of lipides on the possible role of duration of surplus mass of body, and also his degrees of weight on forming of hyperestradiolemia, hypertestosteronemia, hypoprogesteronemia, decline of level of globulin, relating sexual steroids, strengthening of metabolic violations (hyperglycaemia, dyslipidemia). For the women of genesial age with the hyperplastic processes of endometrium and surplus mass of body for treatment most effective and safe in relation to operating there is application of agonist gonadotropin-releasing hormone on metabolic

processes and hormonal status. The uses of norethisterone and combined oral contraceptives are possibly in default of found out the factors of risk. With the purpose of prognostication of efficiency of treatment of hyperpalstic processes of endometrium for the women of genesial age with surplus mass of body it is necessary to take into account most meaningful factor of risk of uneffectiveness of therapy and recurrent motion. At the comparative estimation of efficiency of treatment of hyperpalstic processes of endometrium for women it was set with surplus mass of body, that frequency of relapses in 24 months takes place for 6,7% patients after therapy of agonist gonadotropin-releasing hormone, at 46,7% patients which got norethisterone, and for 63,3% women, treated the combined oral contraceptives. A level of the forced operative treatment (hysterectomia) is 3,3% for women which got agonist gonadotropin-releasing hormone and 23,3% – norethisterone and combined oral contraceptives. Prepotent cross-correlation dependences are set for the women of reproductive age with recurrent hyperplasia of endometrium and surplus mass of body between duration of disease and level of glycemia, by maintenance of estradiol, leptin, insulin, cholesterol of lipoproteins of low-density as compared to women without the relapse of endometrium confirm negative influence of metabolic violations on the risk of relapse of disease.

Keywords: hyperplastic processes of endometrium, surplus mass of body, reproductive age, treatment, prognostication.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Семенюк АО. Оптимізація ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі патології грудних залоз та надлишкової маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 2):120–5.

2. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 1):142–7.

3. Семенюк АО. Особливості патогенезу доброякісних гіперпластичних захворювань матки у жінок з метаболічним синдромом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 2):123–32.

4. Семенюк АО. Оптимізація діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі надмірної маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):94–8.

5. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3(43):28–31.

6. Semenyuk A. Comparative aspects of treatment of endometrial hyperplasiain women of reproductive age with overweight. EUREKA: Health Sciences. 2021;5:43–9.

7. Семенюк АО. Вплив надлишкової маси тіла на тактику ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. 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 2017 року, м. Київ). 2017;28(ч. 2):158.

8. Семенюк АО. Гіперпластичні процеси ендометрія та надмірна маса тіла: діагностика та лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти

надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, Київ-Харків-Полтава-Суми). 2017;28(ч. 3):198.

9. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018;31(ч. 1):208.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 15
ВСТУП 16
РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 21
1.1 Сучасні уявлення щодо гіперпластичних процесів ендометрія: етіологія, патогенез 21
1.2 Гормонально-метаболічні порушення у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія 32
1.3 Порушення функції репродуктивних органів у жінок з метаболічним синдромом 38
1.4 Принципи терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом 41
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 52
2.1 Групи пацієнток, методологія і дизайн дослідження 52
2.2 Клінічна характеристика жінок 55
2.3 Методи досліджень 63
РОЗДІЛ 3
СТАН ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ... 67
3.1 Результати ендокринологічного обстеження 67
3.2 Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів 73
3.3 Основні кореляційні взаємозв'язки між клінічними і лабораторними показниками 75

РОЗДІЛ 4
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА 84
4.1 Порівняльна оцінка ефективності терапії гіперпластичних процесів ендометрія 84
4.2 Вплив різних варіантів гормонотерапії на стан метаболізму 89
4.3.Кореляційні взаємозв'язки та фактори ризику рецидиву 99
РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 105
ВИСНОВКИ 119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 122
ДОДАТКИ 147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЗСС – глобулін, що зв’язує статеві стероїди

ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрія

ДЕА-с – дегідроепіандростерону сульфат

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

Е2 – естрадіол

ІМТ – індекс маси тіла

К – кортизол

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МЦ – менструальний цикл

НМТ – надлишкова маса тіла

ПГ – прогестерон

Прл – пролактин

ПМФ – порушення менструальної функції

Т – тестостерон

ТГ – тригліцериди

ТТГ – тиреотропний гормон

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

УЗД – ультразвукова діагностика

ХС – холестерин

ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ВСТУП

Актуальність теми. Серед основної гінекологічної патології в репродуктивному періоді посідають гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) [10, 15]. Основними причинами розвитку різних варіантів ГПЕ є високий рівень дисгормональних порушень, значна частота запальних змін органів малого тазу, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [44, 50].

В умовах сьогодення надлишкова маса тіла (НМТ) досить часто зустрічається серед жінок репродуктивного віку, а в структурі екстрагенітальної патології аліментарне ожиріння та метаболічний синдром займають одне з провідних місць [9, 106]. Серед широкого спектру причин такої несприятливої ситуації виділяють початкові дисгормональні порушення, які можуть починатися з пубертатного періоду, неправильне харчування, медико-соціальні причини тощо [70, 82].

Не дивлячись на значне число наукових публікацій по проблемах ГПЕ та НМТ окремо, наукові дослідження, що стосуються взаємозв'язку цих двох патологій, практично, відсутні, а наявні в даному напрямку поодинокі публікації носять фрагментарний характер. Все вищевикладене свідчить про актуальність наукового завдання, що піднімається.

Усе вищевикладене є обгрунтуванням 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 гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла на основі удосконалення та впровадження алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**:

1. Визначити основні клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла.

2. З'ясувати зміни ендокринологічного статусу жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла.

3. Встановити кореляційні залежності між ендокринологічними та метаболічними показниками у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла.

4. Представити основні фактори ризику та удосконалений алгоритм прогнозування ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок із надлишковою масою тіла.

5. Удосконалити та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла.

Об'єкт дослідження – гіперпластичні процеси ендометрія, надлишкова маса тіла

Предмет дослідження – функціональний стан репродуктивної системи

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

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові аспекти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок

репродуктивного віку, які полягають у тому, що дисгормональні зміни характеризуються підвищеним рівнем естрадіолу, тестостерону, лептину та інсуліну при одночасному зниженні вмісту прогестерону, глобуліну, що зв'язую статеві стероїди.

Показано, що у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла мають місце статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (естрадіол, тестостерон, прогестерон), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказують на можливу роль тривалості надлишкової маси тіла, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня глобуліну, що зв’язує статеві стероїди, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія).

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла.

Практичне значення одержаних результатів. Представлено основні порівняльні клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла.

Показано найбільш інформативні фактори ризику розвитку та ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла, що дозволило підвищити алгоритм прогностичних заходів.

Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою

масою тіла із використанням індивідуально направленої гормональної та метаболічної корекції.

Особистий вклад дисертанта Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок репродуктивного віку із гіперпастичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних 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 «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2017 року, м. Київ); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 дистопада 2017 року, Київ-Харків-Полтава-Суми); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 – статті 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 149 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми гіперпластичних процесів ендометрія на фоні надлишкової маси тіла у жінок репродуктивного віку, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що включає 214 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 18 таблицями та 20 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Сучасні уявлення щодо гіперпластичних процесів ендометрія: етіологія, патогенез

Проблема проліферативних захворювань ендометрія нині залишається актуальної у зв'язку зі значним збільшенням частоти цього захворювання, у тому числі в жінок репродуктивного віку [41, 105, 107, 160].

Дифузні гіперпластичні процеси ендометрія відносяться до однієї з основних форм проліферативних захворювань ендометрія і вважаються найбільш поширеною патологією слизової оболонки матки. Частота гіперплазії ендометрія (ГЕ) у молодих жінок, за даними літератури, складає від 6,5 до 37,0% [67, 99, 118, 147, 194]. У ряді публікацій зарубіжних авторів вказується про можливість спонтанної регресії гіперплазії ендометрія, яка складає від 15,0-28,0% [161, 164, 191] до 48,9-70,0% [184, 190]. Крім того, гіперпластичні процеси в ендометрії належать до проліферативних процесів, які при тривалому перебігу без лікування можуть слугувати фоном для розвитку злоякісних уражень слизової оболонки матки [63, 68, 132, 162].

Гіперпластичні процеси в ендометрії представляють велику медико-біологічну і соціально-економічну проблему, неослабний інтерес до якої визначається тенденцією гіперпластичних процесів ендометрія до тривалого, рецидивуючого перебігу, відсутністю специфічних, патогномонічних симптомів, складністю диференціальної діагностики [24, 45, 105, 119].

Терміном «гіперплазія» позначається збільшення числа структурних елементів тканин, що виникає як компенсаторна реакція на втрату тканини того ж самого виду або на підвищені функціональні вимоги, які нормальна кількість тканинних елементів не може задовольнити, або ж як результат порушеного гормонального контролю тканини [99, 105]. Гіперпластичні процеси ендометрія складають велику і різноманітну групу, у більшості випадків пов'язану з гормональними порушеннями. Вони відрізняються від пухлин тим, що проліферація обмежена у кількості елементів, що утворюються, і в часі. Гіперпластичні процеси тривають рівно стільки, скільки вимагає функціональна необхідність або діють гормональні стимули, що їх викликали. Біологічна своєрідність ендометрія полягає в тому, що ця гормончутлива тканина має здатність не лише до циклічного оновлення майже усього клітинного складу, але і до певного реагування на усі зміни гормонального статусу на рівні цілого організму. Ендометрій як тканина-мішень, яка випробовує на собі вплив статевих гормонів, надзвичайно чутлива до дії естрогену, що чинить специфічний ефект на його структуру і функцію. Естроген – основний чинник, що викликає проліферацію ендометрія, яка за відсутності достатнього впливу прогестерону прогресує в залізисту гіперплазію [20, 114, 117].

У 1975 р. була опублікована гістологічна класифікація пухлин жіночого статевого тракту, розроблена групою експертів ВООЗ, згідно якої виділені три типи гіперпластичних процесів ендометрія: ендометріальний поліп, ендометріальна гіперплазія і атипова гіперплазія ендометрія [188].

За багато років було розроблено декілька класифікацій ГЕ, але неузгодженість у визначеннях і термінології зберігається донині, зважаючи на різноманіття морфологічних проявів проліферативних змін ендометрія [3, 105, 133, 150.

Гіперплазія ендометрія – процес, що характеризується неадекватною і неінвазивною проліферацією залоз ендометрія з різною якістю належної строми [63, 66, 148]. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) можна розглядати як порушення рівноваги у бік зменшення пригноблення процесів апоптозу і збільшення проліферативного потенціалу [105,116]. Ряд авторів розглядає ГЕ як стан, при якому інгібована як проліферація, так і апоптоз [104, 185]. З цієї точки зору ГЕ можна розглядати як сукупність морфологічно і біологічно гетерогенних змін ендометрія, які варіюють від оборотної надмірної проліферації до початкового раку ендометрія [63, 132, 169].

Найбільш визнаною вважається класифікація гіперплазії ендометрія ВООЗ і Міжнародного суспільства патологів (1994, перегляд 2003). Згідно цієї класифікації виділення різних форм гіперплазії засноване на виявленні цитологічної атипії і вираженості порушень в залозисто-стромальній компоненті ендометрія: проста гіперплазія без атипії; комплексна гіперплазія без атипії; атипова гіперплазія (проста і комплексна) [33, 73, 89, 133].

Численні дослідження останніх десятиліть довели, що проста і комплексна неатипові ГЕ є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, тоді як атипова ГЕ є прогресуючим моноклональним мутаційним ушкодженням з незалежним від гормональної дії локальним ростом. З урахуванням цього був запропонований термін «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN), яку слід розглядати як передрак. Відповідно до заснованої на такому підході EIN-класифікації також виділяють просту і комплексну неатипові ГЕ, що інтерпретуються як ендометріальна гіперплазія (Endometrial Hyperplasia, EH), яка є результатом естрогенної стимуляції і, отже, добре піддається гормональній терапії [49, 105]. Таким чином, система класифікації EIN виділяє просту і комп-

лексну (складну) ГЕ, ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію – проста і комплексна (складна) атипова ГЕ, та аденокарциному [49, 59, 105, 168, 183].

Як було вказано вище, біологічною особливістю ендометрія є те, що ця гормонально-залежна тканина дуже динамічна, має здатність до циклічного оновлення майже усього клітинного складу і чуйно реагує на зміни гормонального фону. Слизова оболонка матки у жінок репродуктивного віку складається з двох шарів: базального і функціонального. Базальний шар впродовж менструального циклу не зазнає істотних змін на відміну від функціонального шару, в залозистому епітелії, стромі і судинах якого під дією яєчникових гормонів відбуваються структурні і морфофункціональні перетворення [21, 99, 98].

Гормони яєчників беруть участь в регуляції проліферації і диференціювання клітин ендометрія, діючи на тканину як прямо, так і опосередковано, впливаючи на експресію рецепторів, локальні чинники росту, процеси апоптозу, позаклітинний матрикс і міжклітинну взаємодію. Естроген має мітогенну дію на ендометрій, сприяючи його росту і проліферації, а прогестерон чинить антипроліферативну дію, яка здійснюється за допомогою зменшення експресії естрогенних рецепторів, часу знаходження естрадіолу в ядрі клітини, стимуляції синтезу гідроксистероїддегідрогенази, яка сприяє утворенню з естрадіолу менш активного метаболіту естрону [20].

Чутливість до змін гормонального фону організму визначається наявністю в ендометрії рецепторів стероїдних гормонів. На плазматичних мембранах клітин існують рецептори, відповідальні за специфічне розпізнавання і зв'язування тропного гормону і перетворення сигналу на рівні мембрани. На наступному етапі відбувається утворення комплексу гормону з рецептором, так звана активація гормон-рецепторного комплексу. Потім гормон-рецепторні комплекси прони-

кають в ядро, і, зв'язуючись з акцепторними зонами хроматину, вибірково стимулюють процес транскрипції специфічних мРНК і модифікують білки посттранскрипцій. Цикл завершується виведенням комплексу з ядра. Число рецепторів в тканинах-мішенях залежить як від вмісту відповідного гормону, так і від концентрації стероїдів інших класів. Так, естрадіол збільшує синтез власних рецепторів, рецепторів прогестерону, андрогенів, а прогестерон – зменшує. Окрім того, прогестерон інгібує зв'язування естрадіолу з рецепторами, реалізовуючи, таким чином, свою антиестрогенну дію [138].

Вкрай важливим елементом саморегуляції ендометрія є апоптоз – запрограмована клітинна загибель. Нормальний ріст і диференціювання клітин ендометрія можлива тільки при дотриманні балансу між проліферацією і апоптозом [104].

Патогенез ГПЕ не можна розглядати як послідовне збільшення ступеня тяжкості проліферативних, структурних і клітинних змін. Заслуговує на увагу концепція, що має на увазі наявність «двох шляхів» для ендометрія: шлях гіперплазії і неоплазії [14]. Ця концепція не визнає поступового наростання гіперпластичних змін, а постулює, що єдиним морфологічним дискретним чинником, що відрізняє доброякісні ушкодження ендометрія від потенційно злоякісних, є цитологічна атипія. Це ствердження підтверджується великою кількістю досліджень цитодинаміки, ядерної морфометрії та вмісту ДНК і припускає неоднорідність патогенезу і клінічного перебігу ГПЕ та їх передракових форм [63, 140 160].

Виходячи з наведеної вище концепції, було б невірним ототожнювати дві форми гіперплазії: гіперплазія з наявністю або з відсутністю клітинної атипії. Проте й досі іноді ГПЕ трактується як єдиний процес, що спричиняє надмірне, не завжди обґрунтоване втручання при простих гіперплазіях, з одного боку, і недооцінку ступеня тяжкості

захворювання при атиповій гіперплазії, з іншою. Вивчення клінічних, епідеміологічних та інших особливостей гіперпластичних процесів повинно проводитися саме з позицій принципової різниці між легкими (гіперпластичними) і тяжкими (неопластичними) формами патології ендометрія, особливо з урахуванням збереження репродуктивного здоров'я жінки [4, 14].

Розвиток ГЕ обумовлений порушенням координованого функціонування чотирьох основних рівнів регуляторної системи: центральної гіпоталамо-гіпофізарної осі, «сигналів» прямого і зворотного зв'язку між гіпоталамо-гіпофізарним рівнем і яєчниками, локальними «відповідями» і змінами в яєчниках і ендометрії [11, 99]. Основним проявом порушень гормональних взаємовідносин є розлади овуляції (ановуляція, монофазні цикли) [73, 103, 149].

Найбільш значимими чинниками в патогенезі розвитку ГЕ є: 1) нейротрансмітери (допамін, ендорфін); 2) гонадоліберин; ФСГ, ЛГ, активін, інгібін, фолістатин; 3) гормони (естроген, прогестерон) та аутокринні/паракринні чинники, що продукуються в яєчниках (рецептори ФСГ і ЛГ, активін, інгібін, фолістатин, інсуліноподібні чинники росту (IGF-I, IGF-II), епідермальний чинник росту (EGF), рецептори IGF, тумор-некротизуючий чинник (TNF) тощо; 4) рецептори естрогену, прогестерону, андрогенів й інші аутокринні/паракринні чинники, що продукуються в ендометрії (простагландини, тромбоксан, лейкотрієни, інтерлейкіни тощо) [21, 58, 73].

Провідною теорією розвитку ГПЕ є гіперестрогенія: абсолютна – при синдромі полікістозних яєчників, ожирінні (посилення периферичної конверсії з андростендіону в естрон, а потім в естрадіол) і відносна – зниження вироблення гормонів, нейтралізуючих дію естрогену, передусім, прогестерону – хронічна ановуляції, недостатність лютеїнової фази, luft-синдром. При цьому значиму роль відіграє

тривалість дії естрогену на слизову оболонку порожнини матки [52, 105, 107, 151, 189, 204].

Причинами гіперестрогенії є також гіперпластичні процеси в яєчниках (стромальная гіперплазія, текаматоз, фолікулярна кіста з гіперплазією тека і/або гранульозних клітин), гормональні пухлини яєчників (гранульозоклітинні, текаклітинні тощо), гіперплазія кори надниркових залоз, порушення метаболізму статевих гормонів при ендокринопатіях (порушення функції щитовидної залози), патології гепатобіліарної системи і шлунково-кишкового тракту [27, 73, 81, 131].

Реалізація дії гормонів визначається станом рецепторного апарату ендометрія (естрогенові та прогестеронові рецептори), якому, за сучасними уявленнями, в розвитку ГПЕ надається велике значення [54, 58, 101].

Існують дані про важливе значення в розвитку і прогресії патологічної трансформації ендометрія локально продукованих чинників росту і цитокінів імунного походження, маркерів проліферації й апоптозу (Ki-67, EGF, EGFR, TGF-p, VEGF, p53) [22, 38, 58, 134, 206].

У ряді досліджень певна роль в розвитку ГПЕ відводиться «запальному чиннику», який призводить до окислювального стресу, а надалі – до зміни рецепторного апарату [50, 66, 83, 181]. При цьому до процесу залучається антиоксидантна система (АОС) організму, що регулює процеси перекисного окислення ліпідів, білків. Потім слідує збільшення продукції активних форм кисню (АФК). Взаємодія АФК з ДНК лежить в основі мутагенного, канцерогенного і тератогенного ефектів радикалів [39]. Згідно з даними багатьох дослідників, запальні зміни в ендометрії чинять безпосередній вплив не лише на виникнення, але й на рецидив проліферативних змін ендометрія, потенціюючи проліферативну активність епітелію і строми гіперплазованого ендометрія [55, 105, 113, 122, 123, 212].

Хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів (хронічний ендометрит, хронічний сальпінгоофорит) реєструються у 25,6-46,8% жінок репродуктивного віку з ГПЕ [122].

Вивчається питання про генетичну схильність до розвитку ГПЕ і раку ендометрія (РЕ) [90,149], у тому числі у жінок з надлишковою масою тіла [44, 175, 211].

Ожиріння та асоційовані з ним метаболічні порушення, що неминуче спричиняють за собою аномалії гормонального обміну, є істотним чинником ризику розвитку ГПЕ і трасформації в рак ендометрія [91, 157, 170, 192]. Значення ожиріння як чинника ризику виникнення ГПЕ і РЕ в репродуктивному віці істотно вище, ніж в менопаузі [44, 111, 209]. Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіперлептинемія, надлишок IGF-I, порушена толерантність до глюкози є чинниками ризику, які можуть взаємодіяти з гіперестрогенізацією та виступати незалежними модифікаторами частоти захворювання ендометрія [66- 174, 179].

Некоректне використання гормональної терапії ряд авторів також відносить до чинників ризику виникнення ГПЕ і неопластичних змін ендометрія [15, 46,78, 201].

Значна роль у виникненні і розвитку проліферативних процесів в ендометрії відводиться числу чинників ризику розвитку захворювання. Істотне значення має не сума чинників, а поєднання порушень в різних системах організму, а саме репродуктивній та енергетичній [119, 125, 213].

Однією з причин розвитку патології ендометрія є метаболічний синдром, основними симптомами якого є інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози і гіперінсулінемія. Гіперінсулінемія підвищує кількість цитозольних рецепторів до стероїдів в тканині ендометрія, що призводить до його гіперплазії. Вказані механізми

підтримують проліферативну активність ендометрія, призводячи до частих рецидивувань гіперплазії ендометрія, знижують ефективність терапії, що проводиться. Істотні труднощі в лікуванні викликає сам метаболічний синдром, оскільки він супроводжується соматичними порушеннями (ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія і тому подібне), що обмежує використання медикаментозних засобів, посилює побічні ефекти від терапії, яка проводиться, ускладнює обрання дози використовуваних препаратів [46, 119, 146, 182].

Завдяки зусиллям дослідників різних спеціальностей сформульована концепція метаболічного синдрому Х, згідно з якою ожиріння переважно андроїдного типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози є ланками єдиного ланцюга обмінних розладів, провідною ланкою в якому є інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія. Частота метаболічного синдрому у дорослого населення становить 15-20%. Вивчення динаміки параметрів метаболічних розладів у пацієнток, які отримують гормональну терапію у зв'язку з гіперпластичними процесами ендометрія, представляє інтерес з двох точок зору. По-перше, прогрес обмінних порушень на тлі лікування може призводити до формування або ускладнює супутню екстрагенітальну патологію; по-друге, загостронне інсулінорезистентності сприяє зростанню продукції андрогенів яєчниками, формуванню стійкої ановуляції, і, як наслідок, – прогресу патології ендометрія після припинення гормонотерапії [46].

Одним з можливих потенційних регуляторів дії естрогену на морфогенез в матці є інсулінозалежний регуляторний шлях. Інсулін – ключовий гормон, що забезпечує підтримку рівня глюкози в крові. Молекулярні механізми дії інсуліну добре вивчені для печінки, м'язової і жирової тканини. Проте інсулінові рецептори є практично в усіх тканинах, включаючи тканини матки, але ефекти дії інсуліну в інших

тканинах багато в чому залишаються неясними. Встановлено, що інсулін та інсулінозалежний регуляторний шлях чинять вплив на ділення клітин, апоптоз, морфогенез, а також моделюючу дію на розвиток ефекту дії ряду гормонів [22, 71, 156,185]. Встановлено також, що цей регуляторний шлях бере участь у виникненні, прогресії і метастазуванні пухлин, включаючи пухлини матки [70, 119].

Оскільки гіперплазія ендометрія розвивається на тлі ановуляції, симптомом ГПЕ закономірно є порушення менструальної функції. Проте проблема причинно-наслідкового взаємозв'язку порушень менструального циклу і ГПЕ неоднозначна. Сама ановуляція має у вигляді клінічної симптоматики ті або інші розлади менструальної функції, тому іноді важко розмежувати клінічну симптоматику ановуляції і гіперплазії ендометрія. Безперечно, що такі відхилення від нормального ритму менструацій як олігоменорея та аменорея є симптомами ановуляції. В той же час, аномальні маткові кровотечі можуть бути наслідком як порушень овуляторної функції яєчників, так і безпосередньо змін слизової оболонки тіла матки. Згідно з дослідженнями багатьох авторів, при олігоменореї та аменореї ГПЕ мають безсимптомний перебіг, а аномальні маткові кровотечі (АМК) є симптомом як дисфункції яєчників (дисфункціональні маткові кровотечі), так і патології ендометрія і порушень гемостазу на рівні слизової оболонки тіла матки [40, 124, 129, 197].

Виходячи з особливостей проявів ГПЕ, жінки з будь-якими порушеннями менструального циклу мають пройти обстеження з метою виявлення або виключення патології ендометрія. Важливим етапом такого обстеження є ультразвукова діагностика (УЗД), яка стала рутинним методом гінекологічної практики в силу її простоти, доступності, нешкідливості і відносно низької вартості. Позитивні результати УЗД співпадають з морфологічними даними, що свідчать про патологію

ендометрія в 87% спостережень, негативні результати УЗД дозволяють виключити патологію ендометрія в 94% випадках, специфічність методу складає 89% [31, 99, 105].

Ультразвукова діагностика ГПЕ нині базується на оцінці товщини маткового відлуння (М-відлуння), збільшення М-відлуння – основний прогностичний маркер патології ендометрія. У менструюючих жінок величина цього показника визначається фазою менструального циклу і в нормі досягає максимальних значень в пізню стадію секреції – пік секреторних перетворень в слизовій оболонці тіла матки. При максимальному ступені розвитку ендометрія товщина М-відлуння досягає 16 мм. Тому критерієм гіперплазії ендометрія вважається збільшення товщини (передньо-заднього розміру) М-відлуння понад 16 мм при вимірі його у кінці умовної другої фази менструального циклу. При огляді після менструації або менструалоподібної кровотечі (6-8-й день від початку кровотечі) показники товщини ендометрія при гіперпластичних процесах випереджають аналогічні показники для відповідних днів циклу: ознакою гіперплазії ендометрія в першу фазу циклу вважається величина М-відлуння більше 9 мм. Під час УЗД оцінюється також характер зовнішніх контурів слизової оболонки тіла матки та акустичні особливості внутрішньої структури ендометрія. В деяких випадках при гіперплазії ендометрія спостерігається поява кістозно-розширених залоз, які візуалізуються як анехогенні фокуси діаметром 0,5-1,5 мм. Проте часто акустична структура ендометрія не має істотних відмінностей, які дозволяють діагностувати гіперплазію [6, 105, 167].

Останніми роками в літературі широко обговорюються можливості колірного допплерівського картирування і допплерометрії як додаткової діагностики ГПЕ [18, 38].

З 1998 року у всьому світі «золотим» стандартом діагностики патології ендометрія і порожнини матки є гістероскопія у поєднанні з

гістологічним дослідженням видаленого ендометрія [93]. Нині не викликає сумнівів, що гістероскопія у поєднанні з діагностичним вискоблюванням ендометрія представляє найбільш інформативний інструментальний метод діагностики станів ендометрія і порожнини матки, що дозволяє виявити увесь спектр наявної патології. При цьому чутливість методів діагностики складає при кюретажі 64-76%, при гістероскопії – 97-98%, при поєднанні гістероскопії і гістологічного дослідження – 100% [93, 99, 105].

Нині, згідно з численними дослідженнями, спостерігається тенденція до рецидивуючого характеру перебігу ГЕ у жінок репродуктивного віку [124, 154]. За даними літератури, частота рецидиву проліферативних захворювань ендометрія після гормональної терапії у жінок репродуктивного віку складає від 6,5% до 30,0-42,0% [119]. Рецидив проліферативних захворювань ендометрія зважаючи на онкологічну настороженість часто є підставою для виконання радикальних хірургічних операцій, що призводить до передчасної втрати репродуктивної функції, зниження якості життя жінок [106, 127, 153, 178].

1.2 Гормонально-метаболічні порушення у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Одним з істотних чинників ризику гіперпластичних процесів і раку ендометрія є ожиріння та асоційовані з ним метаболічні розлади [44, 209].

Проблема ожиріння представляє істотну загрозу здоров'ю населення. Згідно даних ВООЗ, 1,7 мільярда чоловік на планеті має надмірну вагу, а до 2025 року більше 50% жінок страждатимуть на ожиріння [210].

Реалізація впливу метаболічних порушень на формування патології ендометрія представляє досить багатогранний процес. Сам по собі

надлишок жиру призводить до більш високої естрогенної насиченості організму. У стромальних і судинних клітинах жирової тканини наявні ароматазні ферментні системи, здатні перетворювати андростендіон на естрон, там відбувається неконтрольований гонадотропінами синтез естрогену, що призводить до збільшення «естрогенного пулу» [101].

Роль ожиріння і метаболічних порушень як чинника ризику простежується і при вивченні частоти їх виявлення в групах жінок з важкими і легкими формами гіперплазії. Значущість чинника ожиріння особливо чітко проявляється за наявності симптоматики метаболічного синдрому, тобто при явних ускладненнях ожиріння, що неминуче спричиняють аномалії гормонального обміну [2, 61].

Несприятливий вплив гормональних відхилень на репродуктивну функцію у більшості випадків пов'язаний з метаболічними порушеннями. У жінок репродуктивного віку метаболічний синдром (МС) є однією з найбільш частих причин ановуляторного безпліддя, ранніх втрат вагітності. Частота цієї патології складає приблизно 30-35% в структурі порушень репродуктивної функції і до 70% серед пацієнток з рецидивуючими гіперпластичними процесами ендометрія [73, 99].

Механізми формування МС детально вивчені в клінічних та експериментальних дослідженнях В. Н. Серова (2017). Під впливом різних чинників (пологи, аборти, нейроінфекції, стреси, операції, травми та ін.) порушується нейроендокринна регуляція функції гіпоталамуса, тому відзначається безліч діенцефальних симптомів (порушення сну, апетиту, спрага, запаморочення, головні болі, гіпертензія тощо), які вказують на центральний (гіпоталамічний) генез цієї патології. У патогенез МС включаються декілька систем: гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, аутокринна та ендокринна система вісцелярної жирової тканини [99].

Наслідком порушення нейроендокринного контролю функції гіпоталамуса є підвищення секреції і виділення адренокортикотропного гормону (АКТГ), пролактину, також порушується цирхоральний ритм виділення гонадоліберина і, відповідно, гонадотропінів в гіпофізі. У відповідь на надмірну стимуляцію АКТГ в надниркових залозах підвищується продукція кортизолу й андрогенів. Гіперкортизолізм сприяє специфічному розподілу жирової тканини з переважним відкладенням жирової тканини в області плечового пояса, живота і мезентерії внутрішніх органів [44]. Такий тип ожиріння називають андроїдним (синоніми: вісцелярне, абдомінальне). Кортизол безпосередньо сприяє інсулінорезистентності (ІР) – зниженню чутливості периферичних тканин (скелетної мускулатури) до інсуліну. Як наслідок ІР розвивається гіперінсулінемія в результаті гіперфункції клітин підшлункової залози з метою підтримки нормоглікемії. Роль інсуліну в оваріальній функції зводиться до посилення ЛГ-залежного синтезу тестостерону і підвищення його біодоступності. Наступним етапом, як результат гіперінсулінемії, є порушення ліпідного спектру крові (дисліпідемія), яка характеризується підвищенням атерогенних чинників (тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності), що призводить до атеросклерозу і артеріальної гіпертензії (АГ) [9, 130, 185].

Отже, ожирінню належить особлива роль, оскільки жирова тканина активно бере участь в периферичній трансформації статевих стероїдів. Одним з різновидів гормонзалежних порушень, що відбиваються на стані репродуктивних процесів, є порушення жирового обміну при метаболічному синдромі [44, 187].

Жирова тканина – це складний гормонально активний орган, який впливає на регуляцію енергетичного балансу і гомеостазу усього організму [37]. Основна особливість жирової тканини проявляється в її

здатності до синтезу і накопичення стероїдів. У адипоцитах міститься значна кількість холестерину (по відношенню до їх об'єму), частина якого синтезується в самій клітині, а більш значна захоплюється з кровоносного русла. Холестерин потрібний для синтезу різних стероїдних сполук, у тому числі статевих стероїдів [75, 144, 192].

При надлишку жирової тканини відбувається посилення периферичної конверсії з андростендіону в естрон під дією ароматаз (естронсульфатрансфераза – ароматазний шлях утворення естрону, естронсульфатаза – сульфатазний шлях), а потім в естрадіол під дією естрадіол-17β-гідроксистероїддегідрогенази, при цьому знижується вироблення деяких інших фракцій естрогену, що в цілому трактується як ситуація, яка сприяє пролонгації дії естрогену [132].

Естроген, що утворюються екстрагонадно, у безпосередній близькості від тканини-мішені (ендометрій) або в ній самій, має більше шансів індукувати генотоксичні ушкодження, ніж естроген, що циркулює в крові [112].

Збільшення маси жирової тканини в організмі потенціює секрецію прозапальних адипокінів, супроводжується підвищенням секреції чинника некрозу пухлини альфа (TNF-α), інгібітору активатора плазміногена-1 (IAP-1), інтерлейкіну-6 (IL-6), сприяючих розвитку інсулінорезистентності, посиленням патологічних процесів, що призводять до окисленості ліпопротеїну низької щільності і дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [36, 200].

Адипокіни, що секретуються жировою тканиною, мають різноманітні метаболічні ефекти, регулюють ріст, розвиток і метаболізм адипоцитів. Адипокіни впливають на функцію різних органів і систем: печінки, мозку, імунної системи, ендотелію. Адипоцити секретують лептин, TNF-α, інтерлейкіни, ендотеліальний ростовий чинник (VEGF) [36].

Лептин – білковий гормон, який секретується не лише адипоцитами, – його продукція простежується в яєчниках, гіпофізі, гіпоталамусі [75, 140]. Рецептори лептину виявлені в епітеліальних клітинах молочних залоз, гонадотрофних клітинах передньої долі гіпофіза, гіпоталамусі, яєчниках, ендометрії, шлунку. Це свідчить про те, що лептин має не лише центральні, але й різноманітні периферичні ефекти – впливає на гемопоез, ангіогенез, імунні реакції, рівень артеріального тиску, метаболізм кісткової тканини [22, 142]. Лептин і рецептори до нього виявлені в нейронах, секретуючих гонадотропін-рилізинг гормон (ГнРГ) [36]. Лептин здатний змінювати активність стероїдогенних ферментів і регулювати процеси апоптозу. За відсутності лептину спостерігається різке послаблення процесів фолікулогенезу, рання атрезія фолікулів і активація апоптотичних процесів [62]. Дослідженнями встановлено, що лептин стимулює викид пролактіну (ПРЛ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [75, 134].

На думку М.І. Балаболкіна (2018), гіперлептинемія може бути зумовлена гіперінсулінемією або інсуліновою резистентністю, яка, ймовірно, є причиною збільшення вмісту інсуліну і лептину в плазмі крові [8].

Іншими словами, зниження чутливості до інсуліну призводить до підвищення рівня інсуліну, що, у свою чергу, збільшує вміст лептину за допомогою пониженої регуляції кількості рецепторів до лептину в гіпоталамусі. Відомо, що ожиріння поєднується з помірним підвищенням кортизолу, який, як контррегулярний гормон, сприяє розвитку резистентності до лептину. Роль лептину в патогенезі інсулінової резистентності також не викликає сумніву, оскільки існують експериментальні підтвердження погіршення чутливості до інсуліну при введенні в організм лептину [22, 134].

Нині вважається, що одним з ключових моментів розвитку і прогресу метаболічного синдрому є андроїдний тип ожиріння [9, 29, 187]. Жирова тканина абдомінальної області, нейрогормональні порушення, супутні абдомінальному ожирінню, відіграють важливу роль в розвитку і прогресуванні ІР та пов'язаних з нею метаболічних розладів. Підвищений рівень інсуліну призводить до посилення процесу синтезу жирів і блокування їх розпаду [179].

Для визначення ступеня розвитку і характеру розподілу жирової тканини потрібне визначення індексу маси тіла (ІМТ) – відношення маси тіла (у кілограмах) до зросту (у метрах), зведеного в квадрат. Нормальним для жінки дітородного віку вважається ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м^2. ІМТ в діапазоні 25,0-29,9 кг/м^2 характеризує надмірну масу тіла, 30 кг/м^2 і вище – ожиріння. Розподіл жирової тканини і ступінь ризику метаболічних порушень оцінюються за відношенням об'єму талії до об'єму стегон. За даними ВООЗ, ризик розвитку метаболічних ускладнень у жінок розцінюється як помірний при об'єму талії більше 80 см, як високий – при об'єму талії більше 88 см [23, 73].

Одним з провідних чинників патогенезу ГПЕ при ожирінні є гіперінсулінемія, при якій рівень інсуліну підвищується компенсаторно, у зв'язку з «незадоволеною потребою» в ньому на периферії і недостатнім використанням в тканинах [85, 172,179]. Інсулін регулює концентрацію глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. У печінці надмірний рівень інсуліну пригнічує продукцію глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, що призводить до підвищення вмісту вільного тестостерону та естрадіолу (що підтримує надмірно активний стан андрогенів і естрогенів) [28, 36]. Взаємозв'язок між гіперандрогенією і гіперінсулінемією нині доведено [21, 73, 99]. Інсулін проявляє гонадотропну активність, змінюючи кількість ЛГ-рецепторів, гормонсекретуючих клітин і активність стероїдогенних ферментів. Безпосередня дія

інсуліну на яєчники призводить до стимуляції стероїдпродукуючої активності тека-клітин і гормонпродукуючої строми. Підвищення внутрішньофолікулярного вмісту андрогенів, що настає в результаті гіперінсулінемії, призводить до порушення росту фолікулів, процесу овуляції, формуванню різних синдромів порушення менструального циклу і, як наслідок – патології ендометрія [40, 103, 143, 152, 176].

При гіперінсулінемії підвищується кількість цитозольних рецепторів до стероїдів в тканині ендометрія, що сприяє проліферації ендометрія, призводячи до рецидиву гіперплазії ендометрія, зниження ефективності гормональної терапії ГПЕ, що проводиться [2, 100].

Отже, результатом активації системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози є формування андроїдного ожиріння, ІР (гіперінсулінемії), дисліпідемії та АГ. Наслідком ендокринно-метаболічних порушень в репродуктивному віці є ановуляторне безпліддя і гіперпластичні процеси ендометрія, а в пременопаузі – розвиток серцево-судинних захворювань, аденокарциноми ендометрія [47, 64, 134, 137, 197].

1.3 Порушення функції репродуктивних органів у жінок з метаболічним синдромом

Виникнення гіперпластичних процесів ендометрія є складним багатофакторним процесом, що задіює усі ланки нейрогуморальної регуляції жіночого організму, включаючи імунологічні та генетичні чинники.

На думку В. И. Киселева та співавторів (2011), будь-які проліферативні і гіперпластичні процеси в органах репродуктивної системи мають схильність до пухлинного переродження. Вірогідність малігнізації клітин зростає при несприятливому метаболічному і генетичному фоні – порушення метаболізму естрогену, хронічні запальні процеси, метаболічний синдром [52].

Жінкам репродуктивного віку притаманний патогенетичний варіант ГЕ, в основі якого полягає тривала естрогенна стимуляція ендометрія за відсутності антипроліферативної дії прогестерону, відзначається ановуляторна дисфункція і різноманітні порушення жирового та вуглеводного обміну. Цей варіант патогенезу характерний для більшості пацієнток – 60-70% [99].

Необхідною умовою для розвитку ГПЕ і раку ендометрія є гіперестрогенія – це основний чинник, що викликає проліферацію ендометрія, яка за відсутності антиестрогенного впливу прогестерону може слугувати фоном для розвитку ГПЕ. Причому основну роль відіграє не абсолютний рівень гіперестрогенії, а монотонна і тривала дія естрогену на ендометрій [99, 105, 131].

Найчастішою причиною гіперестрогенії, як вказувалося вище, є стійка ановуляція, що в репродуктивному віці є безперечним показанням порушення репродуктивного здоров'я. Підвищена секреція естрогену персистуючим фолікулом або фолікулярною кістою призводить до розвитку абсолютної гіперестрогенії. При множинній атрезії фолікулів створюється хвилева секреція естрогену на невисокому рівні, але за відсутності прогестерону цього вистачає для розвитку гіперплазії [73].

Оцінюючи значення гіперестрогенії в розвитку ГПЕ слід пам'ятати, що згідно із сучасними уявленнями біологічну активність проявляє вільний естроген, а в нормі до 95-97% статевих стероїдів знаходяться в зв'язаному стані, утворюючи комплекси з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ССГ). При деяких видах ановуляції та асоційованих з нею гормональних і метаболічних порушеннях концентрація в крові ССГ може знижуватися, відповідно вміст в крові біологічно активного естрогену й андрогенів підвищується. Тому міра впливу гіперестрогенії на органи-мішені визначається не лише концентрацією

естрадіолу, але й індексом вільного естрадіолу, який розраховується як співвідношення загального естрадіолу до ССГ [81].

Отже, ризик ГПЕ залежить від особливостей стероїдпродукуючої та овуляторної функцій яєчників. Порушення балансу в системі естроген-прогестерон призводить до гальмування процесів структурної підготовки клітин ендометрія до дії гестагенів. При недостатній підготовці клітин ендометрія до дії гестагенов навіть низькі концентрації естрадіолу здатні підтримувати постійну проліферацію епітелію і забезпечити формування гіперплазії ендометрія [70, 193].

Епідеміологічні дослідження також дозволяють пов'язати ризик гіперплазії ендометрія з порушенням балансу естрогену і прогестерону. У літературі давно обговорюється питання захисної дії вагітностей, що закінчилися пологами, на стан ендометрія навіть у віддалені терміни, при цьому основне значення надається сприятливій дії прогестерону на слизову оболонку тіла матки [30, 111, 121]. З цих самих позицій можна розглядати зниження ризику гіперплазії у жінок, що приймали в репродуктивному віці комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Показово, що факт прийому КОК знижує ризик як атипових, так і тяжких форм гіперплазії ендометрія [109].

Зростання захворюваності передраком і РЕ в репродуктивному віці пов'язане зі збільшенням частоти захворювань, що супроводжуються порушенням овуляції, хронічною гіперестрогенією, безпліддям, які найчастіше поєднуються з ендокринно-метаболічними порушеннями (ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, дисліпідемією) [13, 60, 105, 204].

Багатьма авторами відзначається висока частота поєднання ГПЕ з міомою матки (від 10,0 до 23,3-62,1%), аденоміозом (10,0-18,2%), морфо-функціональними змінами в яєчниках (30,0-37,0%) [4, 56, 205].

Міома матки і ГПЕ, згідно з останніми даними, є взаємозалежними і взаємопотенціюючими патологічними процесами внаслідок спільності чинників ризику і патогенезу [57].

У сучасній гінекологічній практиці неухильно зростає частота порушень менструального циклу і пов'язана з ними патології ендометрія. Гіперпластичні процеси ендометрія в цій ситуації є лише симптомом, що має у своїй основі серйозні нейроендокринні зміни. Описувані сучасні способи лікування патологія ендометрія схемні, часто не враховують такі стани як безпліддя, міома, ендометріоз, полікистозні яєчники, метаболічні порушення, що викликають і супроводжують гіперплазію ендометрія. Враховуючи високу частоту рецидиву гіперплазії ендометрія і ризик її злоякісної трансформації, пошук нових методів лікування є вкрай важливий [73, 99, 145].

1.4. Принципи терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом

Плануючи тактику ведення хворих з ГПЕ, передусім потрібно розуміти, що видалення патологічно зміненої тканини слизової оболонки тіла матки є лікувальним заходом. Подальша консервативна терапія або оперативне лікування є профілактикою рецидивів захворювання [12, 105, 212].

Профілактика рецидивів ГПЕ за допомогою хірургічних методик досягається двома способами: видалення ендометрія (абляція) і видалення матки (гістеректомія).

Гістеректомія – найбільш радикальний метод лікування ГПЕ. Нажаль, видалення матки до менопаузи спричиняє за собою більш раннє, ніж в популяції, припинення функції яєчників і раннє формування метаболічних порушень. Тому у репродуктивному віці до

гістеректомії вдаються тільки в тих випадках, коли гормональна терапія неможлива або неефективна, або якщо потенційний ризик рецидивів, а також злоякісної трансформації, перевищує потенційну шкоду операції для здоров'я у жінок з низькою фертильністю. Показання до гістеректомії повинні індивідуально розглядатися при поєднанні патології ендометрія і міометрія [13, 66, 105, 178].

Стратегія лікування гіперплазії ендометрія залежить від багатьох чинників: це вік хворої, причини і характер гіперплазії, клінічні прояви захворювання, наявність протипоказань до того або іншого методу лікування, переносимість лікувальних препаратів і багато чого іншого. Основний принцип планування лікувальної тактики в репродуктивному періоді зводиться до максимально можливої пролонгації консервативного ведення хворих з метою збереження потенційної фертильності. Навіть рецидив атипової гіперплазії у жінки, яка бажає реалізувати репродуктивну функцію, не є достатньою основою для оперативного лікування. Вибір методу консервативного лікування залежить від форми гіперплазії і додаткових цілей, які ставить пацієнтка [30, 87, 111, 121, 132, 158, 160].

Метаболічний синдром є оборотним станом, тобто при відповідному лікуванні можна добитися зникнення або, принаймні, зменшення вираженості основних його проявів. У зв'язку з цим первинним завданням, яке стоїть перед лікарями, є своєчасно розпочате лікування, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи корекції метаболічних порушень, викликаних інсулінорезистентністю [16, 72, 154, 187, 213].

На етапі відсутності клінічних проявів, коли є лише лабораторні прояви порушення вуглеводного або ліпідного обмінів, оптимально розпочинати лікування з немедикаментозної дії. До основних видів немедикаментозної дії при МС відносяться фізичне навантаження, дієта

(у тому числі і така, яку багато хто називає просто «здоровим харчуванням»), відмова від паління [79].

Серед чинників ризику МС, які пов'язані з розвитком ІР та підлягають корекції, найчастіше зустрічається гіподинамія. Зниження фізичної активності, на думку багатьох авторів, є однією з головних причин того, що захворюваність на МС набуває характеру епідемії. У більшості наукових робіт висловлюється думка, що малорухомий спосіб життя сприяє надбавці маси тіла, розвитку АГ, дисліпідемії, ІР і, таким чином, збільшує ризик розвитку МС, а також є незалежним чинником ризику смертності від серцево-судинних захворювань. Поширеність гіподинамії в розвинених країнах збільшується з кожним роком [203].

Важливим є той факт, що збільшення фізичної активності є першим, найпростішим і, можливо, найбільш ефективним методом впливу на інсулінорезистентність. Якщо боротьбу з гіподинамією почати ще на доклінічному етапі розвитку МС, то можна уникнути його клінічних проявів. При цьому збільшення фізичної активності як метод впливу при правильному підборі інтенсивності і виду навантаження практично не має протипоказань або побічних ефектів. В той же час існує припущення, що збільшення м'язової маси сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну. Збільшення маси за рахунок тканин, що не містять жир, сприяє збільшенню утилізації глюкози, для встановлення ідеальної моделі фізичного навантаження (аеробна або силова) і вибору адекватної інтенсивності необхідно провести ряд додаткових досліджень. Є дані про те, що фізичне навантаження сприяє окисленню жирів навіть незалежно від кількості втрачених калорій, що, як вже було згадано, сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну [155].

Відомо, що на тлі систематичних фізичних навантажень спостерігається достовірне зниження вмісту глікозованого гемоглобіну в крові [139]. Фізичне навантаження середньої інтенсивності впродовж 6 міся-

ців значно покращує лабораторні показники, збільшує вміст безжирової маси, знижує вміст жирової тканини як взагалі, так і в ділянці живота, а також збільшує концентрацію в крові холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП). Зниження вмісту жирової тканини і збільшення безжирової маси незалежно від зниження ваги тіла асоційовані з поліпшенням таких показників, як артеріальний тиск (як систолічний, так і діастолічний), загальний холестерин (ОХ), і збільшенням чутливості до інсуліну [179, 196].

У лікуванні МС первинними і патогенетично обґрунтованими є заходи, спрямовані на нормалізацію метаболічних порушень і зниження маси тіла. Численними клінічними, експериментальними та епідеміологічними дослідженнями, проведеними в різних регіонах світу, переконливо показана доцільність широкого впровадження в комплексну програму боротьби з МС принципів лікувального харчування [34]. Тому дієтотерапія є однією з важливих ланок профілактики і лікування МС. При цьому лікування має бути спрямоване не лише на оптимальну компенсацію наявних порушень метаболізму, але і, в першу чергу, на зниження ІР [46, 99].

Нині існує велика кількість дієт, спрямованих на зниження маси тіла і поліпшення ліпідного та вуглеводного обміну, більшість з яких засновані на одних і тих самих принципах, але згадуються під різними назвами. Ці дієти застосовуються при МС як з профілактичною, так і з лікувальною метою [34, 60, 165].

Для лікування метаболічних порушень на сучасному етапі використовується також баріатрична хірургія, що дозволяє досягти значної втрати ваги, коли пацієнти усвідомлено розуміють неможливість впоратися з цим завданням самостійно, і ремісії пов'язаних з ожирінням супутніх захворювань. Основними баріатричними процедурами є шлункове шунтування, лапароскопічна гастректомія рукава і

лапароскопічно регульований шлунковий бандаж, при цьому пацієнта ставлять в умови, коли він фізично не може переїсти. Ці процедури добре відпрацьовані та за умови правильного вибору і виконання досвідченими баріатричними хірургами можуть допомогти пацієнтові досягти значної втрати ваги і ремісії пов'язаних з ожирінням супутніх захворювань. Дослідження показали, що баріатрична хірургія чинить позитивний вплив на гіперплазію ендометрія, що робить хірургічно індуковану втрату ваги потенційно привабливим варіантом для профілактики і лікування раку ендометрія. Звичайно, необхідно враховувати ризик оперативного втручання як такого і той факт, що деяким пацієнтам для утримання ефекту доводиться переносити декілька операцій [135, 145, 180, 195].

Застосування немедикаментозних методів лікування (навіть на тлі зниження маси тіла, що включає зменшення вісцелярного жиру) не завжди призводить до компенсації порушень вуглеводного і ліпідного обміну і, як наслідок цього, зменшення інсулінорезистентності. Основним патогенетичним компонентом МС є саме ІР, тому препарати першого ряду для лікування цього стану – це ліки, що покращують інсуліночутливість тканин. Таким чином, при лікуванні хворих з МС активно застосовується медикаментозна терапія, основу якої складають інсулінові сенситайзери та інсулінотропні препарати [9, 29, 71, 166].

Традиційним терапевтичним підходом до ГЕ в репродуктивному періоді є призначення гормональної терапії [65, 105, 214].

Склад і дозу гормональних препаратів підбирають з урахуванням численних чинників: результатів морфологічного дослідження, протипоказань до призначення лікарського засобу, супутніх гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, віку жінки, бажання зберегти репродуктивну функцію, індивідуальної переносимості препарату [16, 84, 146].

Основу гормональної терапії гіперпластичних процесів ендометрія складає місцева дія з метою гальмування і пригнічення процесів проліферації клітин слизової оболонки ендометрія і центральна, яка полягає в пригніченні секреції гонадотропних гормонів гіпофізом, що призводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках [21, 84, 132].

Нині для гормональної дії на гіперплазований ендометрій застосовують прогестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, антигонадотропіни, агоністи гонадоліберину [44, 65, 66, 107, 117].

До теперішнього часу відсутній консенсус щодо оптимальної стратегії ведення хворих з ГПЕ. Залишаються дискусійними питання вибору лікарського препарату, оптимальна тривалість лікування, адекватна доза [116, 147, 171].

Обговорюються обґрунтованість гормональної терапії ГПЕ, недостатня ефективність гормональних препаратів, причини виникнення рецидивуючого перебігу захворювання [105, 116]. Крім того, застосування гормональних препаратів, які чинять дію на системному рівні, може у ряді випадків призвести до розвитку значної кількості побічних ефектів, що обмежує їх використання [4, 16, 128].

Питання вибору оптимального варіанту гормональної терапії ГПЕ у жінок фертильного віку з ожирінням до теперішнього часу залишається дискусійним. Традиційно вживані для лікування ГПЕ в репродуктивному періоді прогестини і комбіновані естроген-гестагенні препарати, на думку деяких дослідників, мають недостатню ефективність [53]. У роботах інших авторів наводяться дані щодо ефективності і метаболічної інертності дезогестрелвмісних комбінованих оральних контрацептивів (КОК) і гестагенів [65, 80, 110]. У дослідженні А. Г. Романовської (2009) представлені критерії призначення та клінічна ефективність комбінованих оральних контрацептивів і агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (а-ГнРГ) для лікування ГПЕ у жінок репро-

дуктивного віку [92], проте донині проблема вибору методу терапії ГПЕ залишається остаточно невирішеною у жінок з ожирінням, не достатньо вивчений вплив різних видів гормональної терапії на метаболічні процеси у цих пацієнток. Неоднозначність результатів досліджень, наявність протипоказань до призначення багатьох гормональних препаратів у хворих з ожирінням визначають актуальність розробки нових перспективних підходів до терапії ГПЕ у цієї категорії хворих.

Препаратами, що найчастіше призначаються в репродуктивному віці, є КОК і прогестини (у циклічному режимі) [53, 66, 67, 110]. При призначенні КОК необхідно враховувати, що їх лікувальний ефект залежить від характеристик складових прогестинів. Виражена сприятлива дія на ендометрій доведена для монофазних препаратів, прогестагенів другого і третього поколінь (норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден) [53, 66, 67, 110]. Вважається, що для терапії простої гіперплазії без атипії достатньо 6 стандартних циклів прийому КОК [110].

Використання в лікуванні ГПЕ коротких курсів гормонотерапії в три місяці (прогестини, комбіновані оральні контрацептиви), згідно з даними деяких дослідників, призводить до персистенції патології ендометрія [105, 186].

Екзогенно введені синтетичні прогестини блокують індукований естрогеном клітинний цикл епітелію залоз ендометрія подібно до ендогенного прогестерону. Прогестини підвищують біодоступність прогестерону при пероральному прийомі, зберігаючи при цьому його ефективну дію на ендометрій [65].

Вплив прогестагенів на ендометрій залежить від дози і режиму введення. Застосування прогестинів в тривалому режимі супроводжується побічними ефектами, що знижують переносимість терапії [65, 116].

Ефективність лікування простої гіперплазії ендометрія без атипії прогестинами оцінювалася в досить великій кількості досліджень [32, 47, 113, 127, 163, 186].

Ефективність лікування медроксипрогестероном ацетатом (МПА), за даними різних авторів, складає від 37,0 до 71,7% [32, 164, 186, 190,207]. O. Ozdegirmenci та співавтори (2011) при вивченні ефективності МПА, лінестренолу і норетистерону впродовж трьох місяців (десятиденний цикл) в лікуванні простої гіперплазії ендометрія без атипії не встановили статистично значимої різниці між прогестинами відносно відсотка жінок, що вимагають подальшої терапії ще впродовж трьох місяців [186].

Крім того, в проведених раніше дослідженнях встановлено, що МПА негативно впливає на усі показники метаболізму [66, 69, 78].

Рівень регресії простої ГЕ без атипії при терапії норетистероном, за даними зарубіжних авторів, складає 37,0-56,7% [163, 186]. За даними інших досліджень ефективність лікування спостерігалася у 77,8% хворих [51].

У дослідженні Т. Ф. Клинышковой та співавторів (2010) рецидивуючий характер перебігу простої без атипії ГЕ після лікування гестагенами, комбінованими оральними контрацептивами (КОК) та агоністами гонадотропін-рилізинг-гормона (а-ГнРГ) встановлений у 25,6% хворих, в 36,4% спостережень відмічено прогресування змін ендометрія до складної (комплексної) ГЕ [53].

При рецидивуючому перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку рядом авторів рекомендується використати препарати агоністів гонадотропних рилізинг-гормонів (а-ГнРГ) – золадекс, декапептил, диферелін, бусерелін [5, 73, 116].

Позитивний ефект терапії а-ГнРГ, на думку деяких авторів, може досягатися як за допомогою блокади гіпоталамо-гіпофізарно-яєчни-

кової системи, так і шляхом їх прямого впливу на клітини-мішені [1, 92, 159]. Агоністи ГнРГ, зв'язуючись зі своїми власними рецепторами, здатні знижувати продукцію ароматази, синтез сполучної тканини, блокувати вироблення різних чинників росту і цитокінів, а також впливати на процеси індукції апоптозу [105, 159].

Патогенетичний механізм дії а-ГнРГ дозволяє застосовувати препарат для лікування поєднаних гіперпластичних процесів репродуктивної сфери у жінок, зацікавлених у збереженні репродуктивної функції [82, 92].

Після проведення гормонального лікування обов'язковим є виконання гістероскопії з діагностичним вискоблюванням порожнини матки [93, 212]. Подальший контроль здійснюється за допомогою ультразвукового виміру товщини ендометрія через 3, 6 місяців [7, 31, 147]. A. M. Buccoliero (2007) пропонує для поліпшення діагностичної точності використати рідинну ендометріальну цитологію [141]. На думку інших авторів, проста гіперплазія без атипії не вимагає морфологічного контролю. Цілком достатньо клінічного спостереження, що включає оцінку ритму менструацій та ультразвукове дослідження [65].

Уніфікований клінічний протокол надання допомоги при ГЕ (наказ МЗ України від 19.02.2015) включає рекомендації ACOG і SGO (2015), згідно яких пацієнткам з ГЕ без атипії на другому етапі проводиться консервативна терапія гестагенами (пероральні гестагени, КОК, також допустимою є резектоскопічна абляція ендометрія. Третій етап включає нормалізацію співвідношення естроген/прогестерон, оскільки тільки оптимальне співвідношення концентрацій цих гормонів у фолікулярній і лютеїновій фазах менструального циклу забезпечує повноцінну проліферацію і секреторну трансформацію ендометрія, усунення чинників ризику (ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, синдром полікістозних яєчників тощо) [105].

Залишається відкритим питання щодо диференційованої тактики терапії ГЕ у жінок з МС: застосування метаболічної терапії (дієта для редукції маси тіла, дозоване фізичне навантаження, метформін) в якості монотерапії або у поєднанні з гормонотерапією. Метаболічна терапія показана при концентрації лептину, що перевищує 57,18 нг/мл [100]. На думку ряду зарубіжних авторів, в комплексному лікуванні пацієнток з ожирінням обов'язковим компонентом є модифікація способу життя, у тому числі обмеження калорійності дієти і підвищення фізичної активності, здійснення за необхідності фармакотерапії [134, 174, 201].

У дослідженні M. Maglione та співавторів (2015) проведений мета-аналіз 50 досліджень по застосуванню лікарських засобів для зниження маси тіла (сибутрамін, орлістат, фентермін, діетилпропіон, бупропіон, флуоксетин) з метою оцінки їх ефективності і безпеки. У середньому, препарати сприяли зменшенню ваги на 3 кг після 12 місяців лікування. При цьому багато препаратів впливають тільки на одну ланку складно взаємодіючих ланок патогенезу ожиріння, мають побічні ефекти (діарея, метеоризм, болі в животі, розлад травлення) [177].

На думку І. В. Кузнецової (2017), корекція метаболічних порушень повинна обов'язково входити до комплексу терапії хворих на ГЕ з ожирінням, по-перше, щоб мінімізувати побічні ефекти гормональних препаратів, по-друге, зважаючи на необхідність лікування ожиріння і попередження асоційованих з ним ризиків [66].

Дослідження показали, що у хворих з гіперпластичним процесом ендометрія навіть після нормалізації стану ендометрія зберігаються гіперінсулінемія та яєчникова гіперандрогенія, які можуть бути патогенетичною основою ендокринного безпліддя і рецидиву гіперплазії ендометрія [104, 117]. Корекція цих порушень має спричинювати не лише профілактичний ефект, що перешкоджає рецидиву гіперплазії

ендометрія, але й домагатися лікувального ефекту, уникаючи гормонального лікування, або поєднуючи його з метаболічною терапією [21, 44, 60, 73, 99].

Вибір препаратів для гормональної терапії у зв'язку з гінекологічним захворюванням жінкам з МС дуже обмежений, оскільки у більшості випадків не відповідає критеріям метаболічної інертності і сприяє прогресу метаболічних розладів під час і після лікування [44, 85, 166]. Згідно з проведеними дослідженнями, збереження обмінно-ендокринних порушень після завершення курсу консервативної терапії метаболічних розладів сприяє рецидивуючому перебігу захворювання і неефективності традиційної гормонотерапії [85, 100, 117, 197].

Отже, неоднозначність результатів досліджень, наявність протипоказань до призначення багатьох гормональних лікарських засобів у хворих з ожирінням визначають необхідність розробки нових перспективних підходів до терапії ГПЕ у цієї категорії хворих із застосуванням препаратів, що мають високу антипроліферативну активність, хорошу переносимість і відсутність несприятливого впливу на метаболічні процеси.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Групи пацієнток, методологія і дизайн дослідження

Проведені дослідження носили поетапний характер. Так, на І етапі було проведено аналіз клініко – анамнестичних, гормональних і метаболічних особливостей пацієнток репродуктивного віку з надлишковою масою тіла (НМТ) та гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) – 1 група (n=90), пацієнток з НМТ, але без ГПЕ – 2 група (n=60).

На ІІ етапі було проведено прогресивне, рандомізоване, відкрите, порівняльне дослідження ефективності гормональної терапії ГПЕ у 90 жінок репродуктивного віку з НМТ (1 група) агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону (підгрупа 1.1 n=30), прогестином (підгрупа 1.2 n=30), естрогеном-гестагенним препаратом (підгрупа 1.3 n=30) і значить, що це є досить потужним.

На ІІІ етапі було виявлено фактори ризику неефективності лікування і рецидивного перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку з ожирінням. Метод покрокового дискримінантного аналізу (n=90): пацієнтки з рецидивуючим перебігом ГПЕ (3 група n=40), пацієнтки без рецидиву ГПЕ (4 група n=50).

Групу 1 склали 90 пацієнток.

Критеріями включення в дослідження були репродуктивний вік жінок, морфологічно верифікований діагноз ГПЕ (проста гіперплазія ендометрія без атипії), наявність НМТ (індекс мас тіла (ІМТ) більше 25,0 і менш 40,0 кг/м^2).

Критерії виключення: вік менше 18 і більше 45 років, атипова гіперплазія і рак ендометрія, морбідне ожиріння (ІМТ 40,0 і більше кг/м^2), злоякісні новоутворення іншої локалізації.

Групу 2 склали 60 пацієнток.

Критеріями включення в дослідження були репродуктивний вік жінок, наявність НМТ (ІМТ більше 25,0 і менш 40,0 кг/м2).

Критерії виключення: вік менше 18 і більше 45 років, проліферативні захворювання ендометрія, морбідне ожиріння (ІМТ 40,0 і більше кг/м^2), злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.

На ІІ етапі дослідження проводилося проспективне, рандомізоване, відкрите, порівняльне дослідження ефективності гормональної терапії ГПЕ у жінок репродуктивного віку з ожирінням агоністом гонадотропін-рилізинг-гормону, прогестином, естроген-гестагенні препаратом і оцінка її впливу на стан гормонально-метаболічного статусу. У дослідження включено 90 жінок – група 1.

Критеріями включення в дослідження були репродуктивний вік жінок, морфологічно верифікований діагноз ГПЕ (проста гіперплазія ендометрія без атипії), наявність НМТ (ІМТ більше 25,0 і менше 40,0 кг/м^2), бажання пацієнтки брати участь в дослідженні і дотримуватися протокол.

Критерії виключення: вік менше 18 і більше 45 років, атипова гіперплазія і рак ендометрія, морбідне ожиріння (ІМТ 40,0 і більше кг/м^2), злоякісні новоутворення іншої локалізації, алкогольна та наркотична залежність, гіперпролактинемія, вагітність, лактація, важка артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гострий тромбофлебіт або тромбоемболія, жовтуха, гострі захворювання печінки, ниркова недостатність, попередня терапія гормональними препаратами протягом 6 місяців до включення в дане дослідження, участь в інших клінічних випробуваннях.

Рандомізацію проводили з використанням методу конвертів.

У підгрупі 1.1 (30 пацієнток) призначено лікування агоністом гонадоліберину (а-ГнРГ в дозі 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 днів).

Підгрупа 1.2 складалась з 30 жінок, яким призначали гестаген (норетістерон) в дозі 10 мг на добу з 16 по 25 день циклу.

Підгрупу 1.3 склали 30 осіб, яким було призначено естроген-гестаген (30 мкг етинілестрадіолу та 150 мкг дезогестрелу) в циклічному режимі 21/7.

Лікування у всіх підгрупах проводили протягом 6 місяців. Крім того, всім пацієнткам рекомендовано базове лікування НМТ: раціональне харчування, збільшення фізичного навантаження, поведінкова терапія.

Протокол дослідження включав 6 візитів:

- візит 0: фізикальне і антропометричне обстеження, визначення гормонально-метаболічного профілю, гістероскопія, вишкрібання порожнини матки з гістологічним дослідженням біоптату ендометрія;

- візит 1 – оцінка критеріїв включення і виключення, рандомізація, призначення лікування;

- візит 2 – через 3 місяці після початку лікування: клінічна оцінка ефективності лікування і ультразвукова діагностика (УЗД) (товщина ендометрію);

- візит 3 – через 6 місяців після початку лікування: клінічна оцінка ефективності лікування, УЗД (товщина ендометрію), біопсія ендометрія;

- візит 4 – через 12 місяців після початку лікування: клінічна оцінка ефективності лікування і УЗД (товщина ендометрію);

- візит 5 – через 24 місяці після початку лікування: клінічна оцінка ефективності лікування і УЗД (товщина ендометрію).

На III етапі оцінювалися фактори ризику неефективності лікування і рецидивного перебігу ГПЕ у 40 жінок репродуктивного віку з НМТ (група 3) та 50 жінок з ГПЕ без рецидивів (група 4) з використанням методу покрокового дискримінантного аналізу. Із 162 факторів було відібрано 11 найзначущих параметрів, а також обчислені коефіцієнти дискримінантних функцій.

2.2 Клінічна характеристика жінок

Клініко-анамнестичні особливості ГПЕ оцінювали у 90 жінок з НМТ і ГПЕ (група 1). Результати дослідження порівнювали з аналогічними клініко-анамнестичними даними у 60 пацієнток з НМТ без патологічних змін ендометрія (група 2)

При порівняльному аналізі вікового розподілу статистично значущої відмінності показників між групами не виявлено. Вік жінок 1 групи склав 35,4±3,1 року, 2 групи – 33,3±3,4 року (p=0,083).

Основні антропометричні показники жінок репродуктивного віку з НМТ, включених в дослідження, представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Основні антропометричні показники жінок репродуктивного віку з НМТ

Показник	Жінки з НМТ		P
	з ГПЕ (група 1, п=90)	без ГПЕ (група 2, п=60)	
Маса тіла, кг	101,1±10,6	92,3±9,2	0,003
ІМТ	36,3±3,8	34,3±3,7	0,037
ОТ, см	109,2±10,3	103,2±10,6	0,029
ОС, см	118,4±11,2	112,7±11,6	0,014
ОТ/ОС	0,91±0,09	0,93±0,09	0,679

Пацієнтки групи 1 мали статистично значимо більш високі показники маси тіла, ІМТ, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) щодо пацієнток групи 2.

Достовірних відмінностей в обтяженої спадковості щодо ожиріння, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, злоякісних гормол.

2,3нально-залежних пухлин репродуктивної системи (рак ендометрія, рак яєчників, рак молочних залоз) по материнській лінії між групами не виявлено.

Анамнестичні дані щодо обтяженої спадковості у жінок репродуктивного віку з ожирінням представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Спадковість у жінок репродуктивного віку з НМТ

Показник	Кількість, (%)		P
	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	
Спадковість обтяжена:	86,7	90,0	0,990
- по НМТ	66,7	60,0	0,155
- по гіпертонічній хворобі	40,0	30,0	0,470
- по цукровому діабету	26,7	20,0	0,970
- по злоякісним захворюванням	30,0	33,3	0,980

Структура супутніх екстрагенітальних захворювань представлена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Частота екстрагенітальних захворювань у жінок репродуктивного віку з НМТ, %

Нозологія	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	P
Супутні захворювання	90,0	83,3	0,45
Хронічний пієлонефрит	30,0	33,3	0,867
Хронічний холецистит	20,0	16,7	0,716
Жовчнокам’яна хвороба	6,7	3,3	0,985

Продовження табл. 2.3

Нозологія	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	P
Хронічний панкреатит	16,7	6,7	0,086
Хронічний гастрит, дуоденіт	16,7	33,3	0,058
Вірусний гепатит	16,7	3,3	0,025
Хронічний гепатит	23,3	3,3	0,001
Хронічний бронхіт	20,0	36,7	0,034
Варикозна хвороба	13,3	20,0	0,527
Хвороби щитовидної залози	16,7	0	0,002
Хронічний тонзиліт	26,7	33,3	0,737
Есенціальна гіпертензія	60,0	23,3	<0,001
Гіпертонічна хвороба	20,0	23,3	0,636
Цукровий діабет	10,0	0	0,024
Відсутні екстрагенітальні захворювання	10,0	16,7	0,450

У структурі екстрагенітальних захворювань у пацієнток групи 1, порівняно з жінками групи 2, достовірно частіше зустрічалися есенціальна гіпертензія (p <0,001), хронічний гепатит (p=0,001), цукровий діабет (p=0,024), захворювання щитовидної залози (p=0,002), при цьому менш часто спостерігалася захворюваність на хронічний бронхіт (p=0,034).

Характеристика менструальної функції у жінок репродуктивного віку з НМТ представлена в таблиці 2.4. Вік менархе, середня тривалість менструації і менструального циклу (МЦ) між групами достовірно не розрізнялися. У більшості випадків у хворих з НМТ спостерігали порушення менструальної функції (ПМФ) (в групі 1 – 96,7%, у групі 2 –

93,3%). Серед ПМФ у пацієнток з НМТ переважали порушення ритму менструацій (в 1 групі – 50,0%, у 2 групі – 63,3%). У хворих з ГПЕ в76,7% виявляли гіперполіменорея, достовірно частіше, ніж в групі порівняння (р <0,001). У 6,7% пацієнток 1 групи ГПЕ реєстрували на тлі аменореї і у 6,52% жінок – олігоменореї.

Таблиця 2.4

Характеристика менструальної функції у жінок репродуктивного віку з НМТ

Показник	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	Р
Менархе, років	12,9±1,4	13,1±1,9	0,723
Тривалість менструації, дні	5,78±1,77	5,23±1,75	0,015
Тривалість менструального циклу, дні	30,59±4,96	30,79±6,51	0,705
Порушення менструальної функції, %	96,7	93,3	0,410
Дисменорея, %	23,3	20,0	0,703
Гиперполіменорея, %	76,7	43,3	<0,001
Порушення ритму, %	50,0	63,3	0,111
Аменорея вторинна, %	6,7	10,0	0,782

Характеристика репродуктивної функції в жінок репродуктивного віку з ожирінням представлена в таблиці 2.5.

При ретроспективному аналізі репродуктивної функції в жінок з НМТ без ГПЕ зареєстровано достовірно меншу кількість вагітностей на одну жінку (р=0,027). Статистично значущих відмінностей в кількості пологів, абортів, частоті і структурі безпліддя між пацієнтками груп 1 і 2 не виявлено. Хворі з НМТ частіше страждали вторинним безпліддям: в групі 1 – 43,3%, у групі 2 – 40,0%. Виявлено достовірні відмінності в тривалості безпліддя: 6,1±0,5 року у хворих з ГПЕ, в порівнянні з жінками без патології ендометрія (3,7±0,4 року, р=0,009).

Таблиця 2.5

Характеристика репродуктивної функції у жінок репродуктивного віку з НМТ

Показник	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	P
Середня кількість на 1 жінку вагітностей	2,8±0,3	1,9±0,2	0,027
Середня кількість на 1 жінку пологів	1,1±0,1	0,9±0,09	0,242
Медичних абортів	1,4±0,1	0,9±0,09	0,056
Мимовільних абортів	0,3±0,03	0,3±0,05	0,640
Безпліддя (%)	63,3	60,0	0,950
Тривалість безпліддя (роки)	6,1±0,5	3,7±0,4	0,009
Первинне безпліддя (%)	20,0	23,3	0,730
Вторинне безпліддя (%)	43,3	40,0	0,699

Структура гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку з ожирінням представлена в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Частота гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку з НМТ (%)

Показник	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=60)	χ^2	P
Гінекологічні захворювання	90,0	73,3	3,25	0,071
Запальні захворювання жіночих тазових органів	73,3	56,7	8,93	0,006
Міома матки	23,3	10,09	6,38	0,011
Аденоміоз	23,3	16,7	0,55	0,457

Пацієнтки групи 1 частіше страждали запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ) (p=0,006) і міому матки (p=0,011).

У пацієнток 1 групи верифікація патології ендометрія ґрунтувалася на морфологічному принципі згідно гістологічної класифікації ГПЕ ВООЗ (2013) [33]. У хворих виявляли просту ендометріальну гіперплазію без атипії.

У пацієнток 1 групи при порівняльному аналізі в залежності від варіанту гормональної терапії вікового розподілу статистично значущої відмінності між підгрупами не виявлено. Середній вік пацієнток підгрупи 1.1 склав 35,4±3,5 року, підгрупи 1.2 – 36,7±3,6 року, підгрупи 1.3 – 33,6±3,1 рокув (p> 0,05).

Основні антропометричні показники у жінок групи 1 з НМТ і ГПЕ представлені в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Основні антропометричні показники у жінок з НМТ і ГПЕ

Показник	Підгрупи			p		
	1.1 (n=30)	1.2 (n=30)	1.3 (n=30)	P 1.1 : 1.2	P 1.1 : 1.3	P 1.2 : 1.3
Маса тіла, кг	101,9±10,4	102,8±10,1	99,2±9,5	0,65	0,71	0,48
ІМТ, кг/м^2	36,5±3,3	37,6±3,1	35,9±3,6	0,65	0,57	0,39
ОТ, см	109,6±10,1	109,8±10,3	105,9±9,8	0,74	0,18	0,09
ОС, см	119,1±10,7	118,8±9,7	117,3±10,9	0,71	0,59	0,54
ОТ/ОС	0,93±0,06	0,96±0,00	0,92±0,07	0,53	0,11	0,07

Не встановлено статистично значущих відмінностей по масі тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ / ОС у пацієнток 1.1; 1.2 та 1.3 підгруп (p> 0,05).

При порівняльному аналізі спадкової навантаженості, структури екстрагенітальних захворювань, а також тривалості ожиріння, артеріальної гіпертензії достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено.

Алергія у жінок з НМТ і ГПЕ представлені в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Анамнестичні дані у жінок з НМТ і ГПЕ

Показник	Підгрупи			p		
	1.1 (n=30)	1.2 (n=30)	1.3 (n=30)	P1.1 :1.2	P1.1 :1.3	P1.2 :1.3
Спадкова обтяженість ожиріння (%)	70,0	76,7	73,3	0,33	0,96	0,57
По гіпертонічній хворобі (%)	66,7	66,7	63,3	0,82	0,87	0,81
По цукровому діабету (%)	46,7	26,7	23,3	0,34	0,38	0,82
По злоякісним новоутворенням жіночих статевих органів, абс., (%)	20,0	30,0	13,3	0,79	0,97	0,99
Хронічні екстрагенітальні захворювання (%)	83,3	96,7	86,7	0,52	0,84	0,43
Хронічний бронхіт (%)	30,03	10,0	23,3	0,69	0,77	0,49
Хронічний пієлонефрит (%)	26,7	36,7	26,7	0,64	0,96	0,86
Хронічний холецистит (%)	20,0	26,7	6,7	0,76	0,48	0,26
Хронічний гепатит (%)	23,3	23,3	20,0	0,99	0,89	0,88
Хронічний панкреатит (%)	20,0	16,7	13,3	0,81	0,93	0,96
Хвороби щитовидної залози (%)	20,0	10,0	20,0	0,36	0,97	0,49
Гіпертонічна хвороба (%)	30,0	26,7	-	0,97	0,06	0,08
Цукровий діабет (%)	13,3	13,3	-	0,84	0,26	0,43
Тривалість цукрового діабету (роки)	0,77±0,07	0,59±0,06	-	0,81	0,28	0,24
Тривалість гіпертонічної хвороби (роки)	9,8±0,9	8,9±0,8	6,1±0,7	0,65	0,06	0,06
Тривалість ожиріння (роки)	14,7±1,4	15,5±1,7	11,9±1,7	0,74	0,15	0,05

Частота гінекологічних захворювань у пацієнток з НМТ і ГПЕ представлена в таблиці 2.9. Значущих відмінностей в частоті гінекологічних захворювань між підгрупами не виявлено.

Таблиця 2.9

Частота гінекологічних захворювань у жінок із НМТ і ГПЕ (%)

Параметри	Кількість (%)			P 1.1:1.2	P 1.1:1.3	P 1.2:1.3
	1.1 (n=30)	1.2 (n=30)	1.3 (n=30)			
Запальні захворювання жіночих тазових органів	73,3	80,0	73,3	0,55	0,89	0,59
Міома матки	20,0	33,3	13,3	0,63	0,81	0,26
Аденоміоз	23,3	30,0	13,3	0,76	0,59	0,24

Характеристика репродуктивної функції у пацієнток з НМТ і ГПЕ представлена в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Характеристика репродуктивної функції у жінок із НМТ і ГПЕ

Параметри	1.1 (n=30)	1.2 (n=30)	1.3 (n=30)	P 1.1:1.2	P 1.1:1.3	P 1.2:1.3
Середня кількість вагітностей на 1 жінку	2,4±0,2	3,3±0,3	2,2±0,1	0,173	0,629	0,067
Кількість пологів	0,93±0,09	1,3±0,1	1,1±0,1	0,18	0,59	0,46
Відсутність пологів (%)	36,7	26,7	36,7	0,536	0,914	0,818
Безпліддя (%)	66,7	60,0	56,7	0,285	0,856	0,754
- первинне (%)	16,7	13,3	20,0	0,84	0,86	0,76
- вторинне (%)	50,0	46,7	36,7	0,37	0,58	0,76
Тривалість безпліддя	6,9±0,7	5,2±0,5	0,23	0,32	0,71	0,56

Достовірних відмінностей в паритеті пологів, тривалості та структурі безпліддя між підгрупами не виявлено.

Отже, порівняльна характеристика анамнестичних даних, соматичного та гінекологічного статусу обстежених жінок показала, що хворі з НМТ і ГПЕ щодо жінок з НМТ без патології ендометрія мали достовірно більші значення ІМТ, переважно абдомінальний характер розподілу жирової тканини, високу частоту екстрагенітальних захворювань (захворювання щитовидної залози, гепатобіліарної системи, цукровий діабет, есенціальна гіпертензія), запальних захворювань статевих органів і міоми матки, більшу тривалість безпліддя. За іншими показниками статистично значущих відмінностей встановлено не було.

Пацієнтки з НМТ і ГПЕ, включені в рандомізоване, відкрите, проспективне дослідження, не мали статистично значущих відмінностей за основними показниками: віком, антропометричними показниками, спадковості, супутніми гінекологічними і екстрагенітальними захворюваннями.

2.3 Методи досліджень

Проводили стандартне опитування із заповненням статистичної карти.

Гінекологічне дослідження включало оцінку скарг, гінекологічного статусу, аналіз менструальної і репродуктивної функцій. Для кількісної оцінки ступеня ожиріння розраховували ІМТ, виходячи зі зросто-вагових показників за формулою: ІМТ=маса тіла (кг) / ріст ($м^2$) [9]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2017) «Класифікації типів маси тіла по ІМТ», значення ІМТ до 25,0 кг/$м^2$ розцінювали як відповідність норми, 25,0-29,9 кг/$м^2$ – надлишкова маса тіла. При НМТ І ступеня ІМТ становить 30,0-34,9 кг/$м^2$, ІІ (виражена НМТ) – 35,0-39,9 кг/$м^2$, ІІІ (морбідне ожиріння) – понад 40,0 кг/$м^2$ [9].

Характер розподілу жирової тканини у пацієнток оцінювали за допомогою визначення співвідношення: окружність талії / окружність стегон (ОТ / ОС). Величина ОТ / ОС, що перевищує 0,80, свідчила про андроїдний тип ожиріння [9].

Рівень глюкози в сироватці капілярної крові визначали після 12-годинного голодування і через 1 і 2 години після навантаження 75,0 г сухої глюкози, розчиненої в 250,0 мл води, на аналізаторі Express-550. Оцінку результатів орально-глюкозо-толерантного тесту проводили відповідно до рекомендацій Експертного комітету з діагностики та класифікації цукрового діабету (2017) [77].

Визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) проводили на біохімічному багатоканальному аналізаторі Express-550 після 16-годинного голодування, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА) [77]. При визначенні типу гіперліпідемії використовували класифікацію ВООЗ (2018).

Рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), естрадіолу (Е2), тестостерону (Т), дегідроепіандростерона сульфату (ДЕА-с), кортизолу (К), глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ПССГ), інсуліну, лептину в сироватці крові досліджувався на 5–6-й день МЦ у жінок зі збереженим менструальним циклом, рівень прогестерону (ПГ) оцінювали на 21–22-й день менструального циклу. Гормональні дослідження проводилися імуноферментним методом (ІФА) з використанням стандартних наборів [77].

Визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4) проводилося імунофлюоресцентним методом з використанням хемілюмінісцентного аналізатора [77].

Для оцінки ступеня інсулінорезистентності використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment-HOMA) з визна-

ченням показника HOMA-IR, побічно відбиває ступінь чутливості до інсуліну і обчислюється за формулою: HOMA-1K = рівень глікемії натще (ммоль/л) × рівень ІРІ натщесерце / 22,5 [77].

Ультразвукове сканування органів малого тазу (УЗД) проводили на кольоровому цифровому сканері «Aloka SSD 3500» (Японія), що забезпечує тривимірну реконструкцію зображення і обладнаним трансвагінальним мультичастотним трансд'юсером з частотою акустичних коливань 4,7-5-7,5-10 МГц з використанням доплерографії і додаткової оцінки судинного рисунка порожнини матки. УЗД матки і яєчників проводили в І фазу МЦ – на 5–7-й день. За ультразвукову картину брали товщину ендометрію по передній і задній стінках, особливості його форми, внутрішньої структури, контурів, ехогенності, а також стан прилеглих ділянок міометрія. Оцінювали загальні розміри матки, структуру міометрія, виявляли наявність міоматозних вузлів, визначали їх розміри, локалізацію. Для вивчення кровопостачання матки й ендометрія використовували кольорове доплерівське картування і допплерометрію [3, 7].

Стан порожнини і слизової матки оцінювалося за допомогою ендоскопічної техніки фірми «Karl Storz» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою, з використанням жорсткого 5 мм гістероскопу, з фотодокументуванням на цифровому відеопринтері системи «over coat», забезпеченим системою пам'яті, ділення і мультиформатності зображення, що дозволяло вносити у пам'ять до 16 відеофрагментів, з можливістю їх моментального виклику і порівняння з поточним зображенням реального часу [91].

Під час гістероскопії оцінювали розміри і форма порожнини матки, ідентифікували стан слизової, патологічні утворення в порожнині матки, визначали їх розміри, особливості колірної гами, виявляли супутню внутрішньоматкову патологію (внутрішній ендометріоз, міо-

матозні вузли з підслизовим зростанням тощо). Весь процес гістероскопії і відповідальні моменти внутрішньопорожнинної операції фіксували у вигляді мультиформатного кольорового знімка. Проводили роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу з наступним гістологічним дослідженням отриманого матеріалу [48].

Для морфологічних досліджень біоптатів ендометрія фіксували в 10,0% розчині формальдегіду за стандартною методикою. Після відповідної обробки і заливки в парафін (парафінові блоки) отримували зрізи, які піддавали забарвленню гематоксиліном-еозином. Морфологічне вивчення отриманих препаратів проводили за допомогою світлової мікроскопії за загальноприйнятою методикою.

Верифікація проліферативної патології ендометрія ґрунтувалася на морфологічному принципі згідно гістологічної класифікації ГПЕ ВООЗ (2013) [48].

Статистичні методи дослідження проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій із використанням параметричних та непараметричних показників [74].

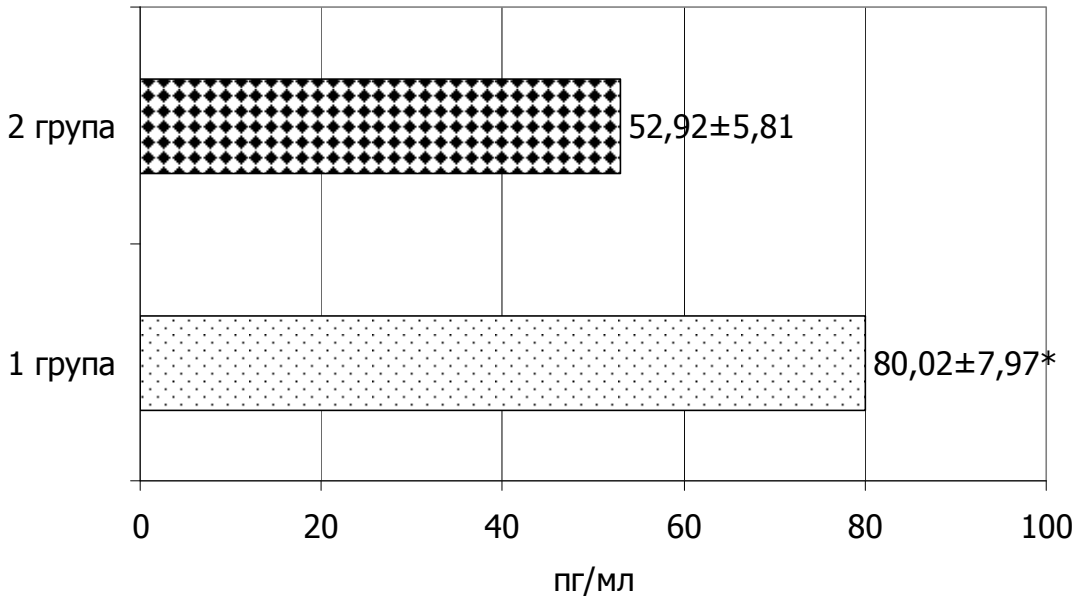
РОЗДІЛ 3
СТАН ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

3.1 Результати ендокринологічного обстеження

Особливості гормонального статусу в жінок репродуктивного віку оцінювали у 90 жінок з НМТ і ГПЕ (група 1).

Результати дослідження порівнювалися з аналогічними у 60 жінок з НМТ без патологічних змін слизової порожнині матки (група 2).

Вміст естрадіолу в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з НМТ представлений на рисунку 3.1.

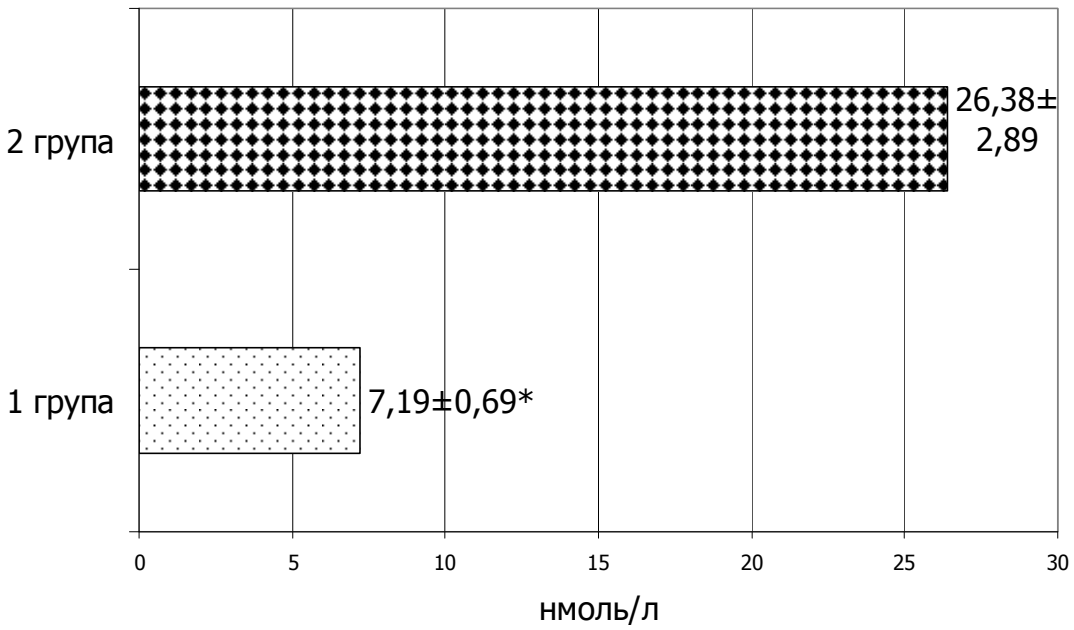


Примітка. * – p<0,001 між 1 і 2 групами

Рис. 3.1. Вміст Е2 у сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ.

Для пацієнток з НМТ, що страждають на ГПЕ, характерний статистично значимий вищий вміст Е2 (80,02±7,97 пг/мл), ніж у жінок без патології ендометрія (52,92±5,81 пг/мл, p<0,001).

Рівень ПГ в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з надлишовою масою тіла представлений на рисунку 3.2.



Примітка. * – p<0,001 між 1 і 2 групами

Рис. 3.2. Вміст прогестерону в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (нмоль/л).

У пацієнток групи 1 рівень ПГ кратно нижче, ніж у жінок без патології ендометрія (7,19±0,69 і 26,38±2,89 нмоль/л, p<0,001).

Достовірних відмінностей у вмісті Прл між групами не виявлено (429,88±43,07 і 451,09±44,87 мМО/мл, p=0,475) (рис. 3.3).

Вміст Т в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з НМТ представлений на рисунку 3.4.

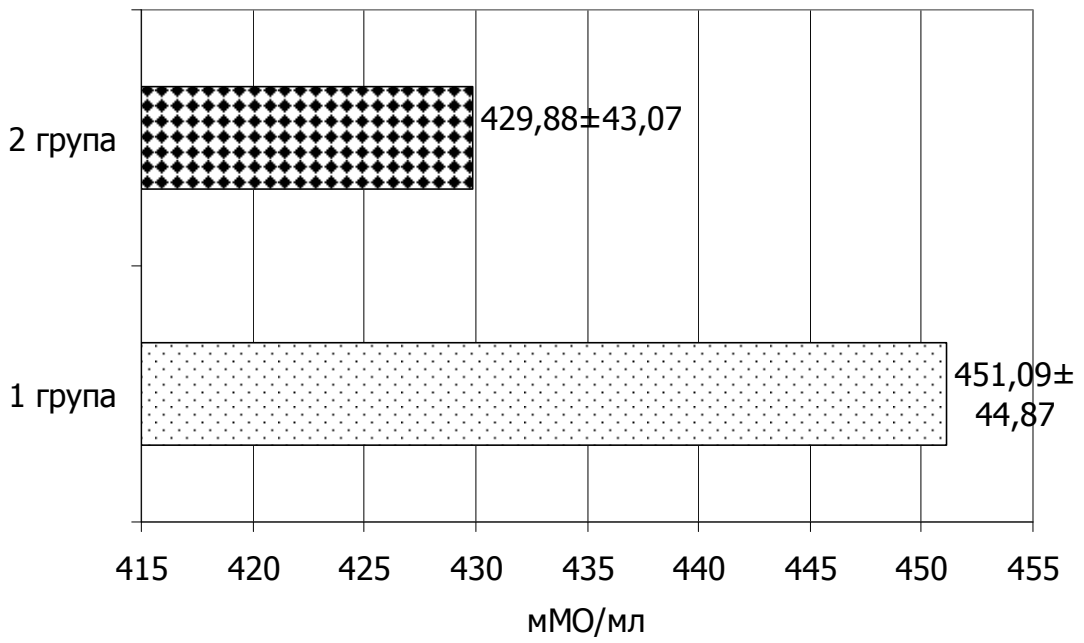
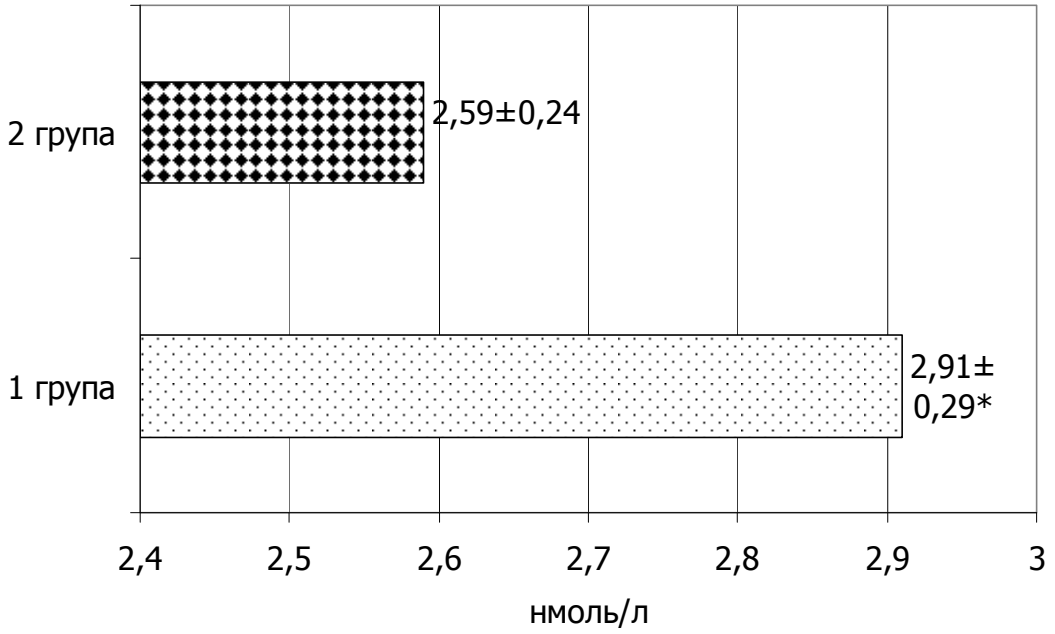


Рис. 3.3. Вміст пролактину в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (мМО/мл) (p=0,481).

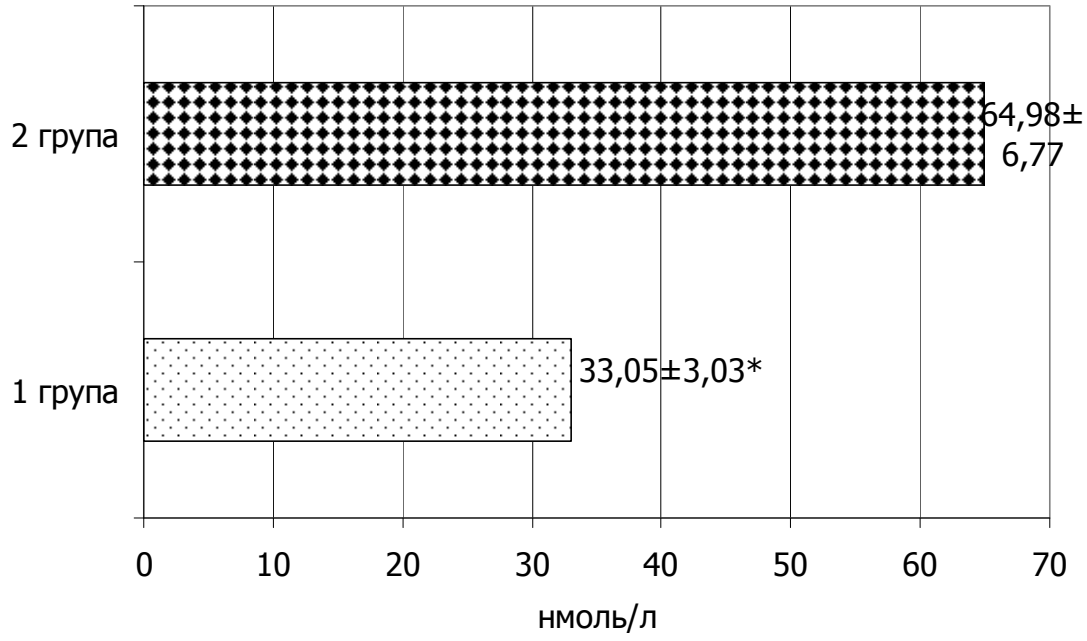


Примітка. * – p<0,001 між 1 і 2 групами

Рис. 3.4. Вміст тестостерону в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (нмоль/л) (p=0,119).

У пацієнток з НМТ і ГПЕ спостерігався вищий вміст Т (2,91±0,29 нмоль/л), ніж у жінок без патології ендометрія (2,59±0,24 нмоль/л, p=0,123).

Вміст глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС) в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з НМТ представлено на рис. 3.5.



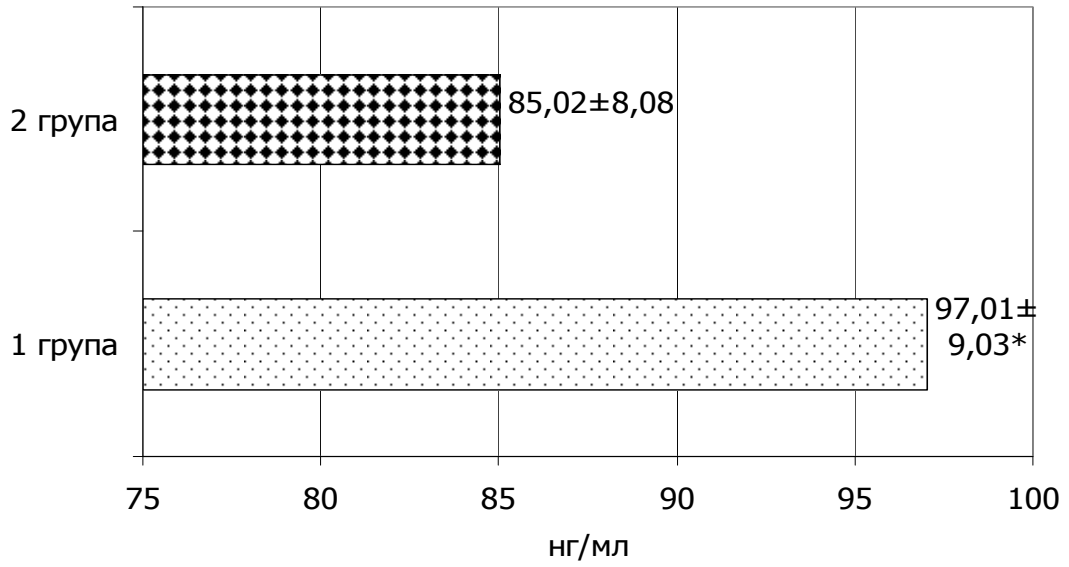
Примітка. * – p<0,001 між I і II групами

Рис. 3.5. Вміст ГЗСС в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (нмоль/л) (p<0,001).

Для пацієнток з НМТ і ГПЕ характерний статистично значимо нижчий рівень ГЗСС (33,05±3,03 нмоль/л), ніж у жінок 2 групи (64,98±6,77 нмоль/л, p<0,001).

У пацієнток з НМТ і ГПЕ мало місце достовірно вищий вміст лептину, ніж у жінок з НМТ без патології ендометрія – 97,01±9,03 і 85,02±8,08 нг/мл (p=0,048).

Вміст лептину в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з НДТ представлений на рисунку 3.6.



Примітка. * – p<0,001 між 1 і 2 групами

Рис. 3.6. Вміст лептину в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (нг/мл).

Рівень інсуліну у пацієнток 1 групи (рис. 3.7) статистично значимо вище, ніж у жінок 2 групи (33,06±3,07 і 19,03±1,89 мМО/мл, p<0,001).

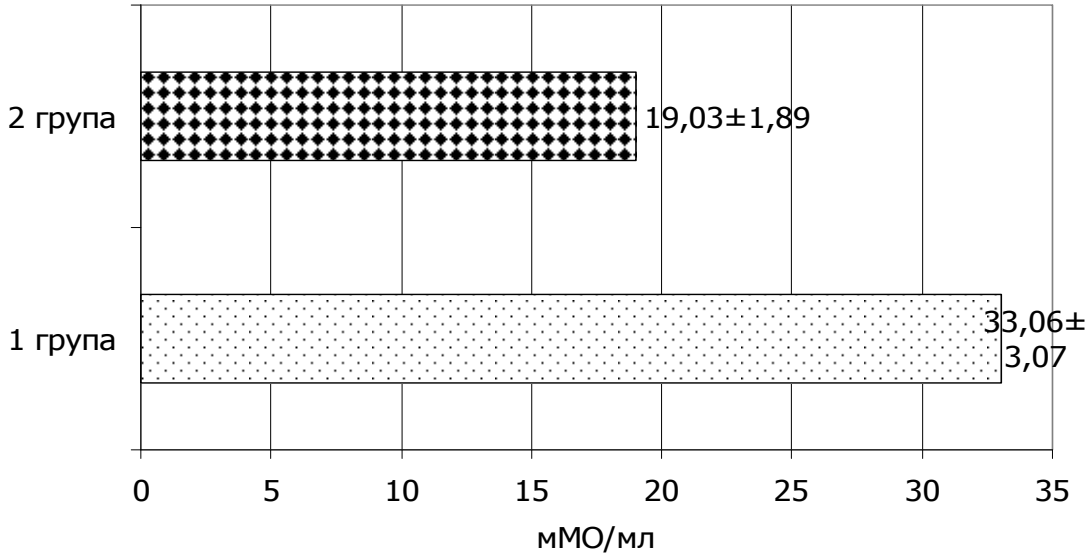


Рис. 3.7. Вміст інсуліну в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (мМО/мл).

Достовірних відмінностей в рівні К (459,80±4,61 нмоль/л і 456,05±4,32 нмоль/л, p=0,839) в сироватці крові у обстежених жінок не виявлено (рис. 3.8).

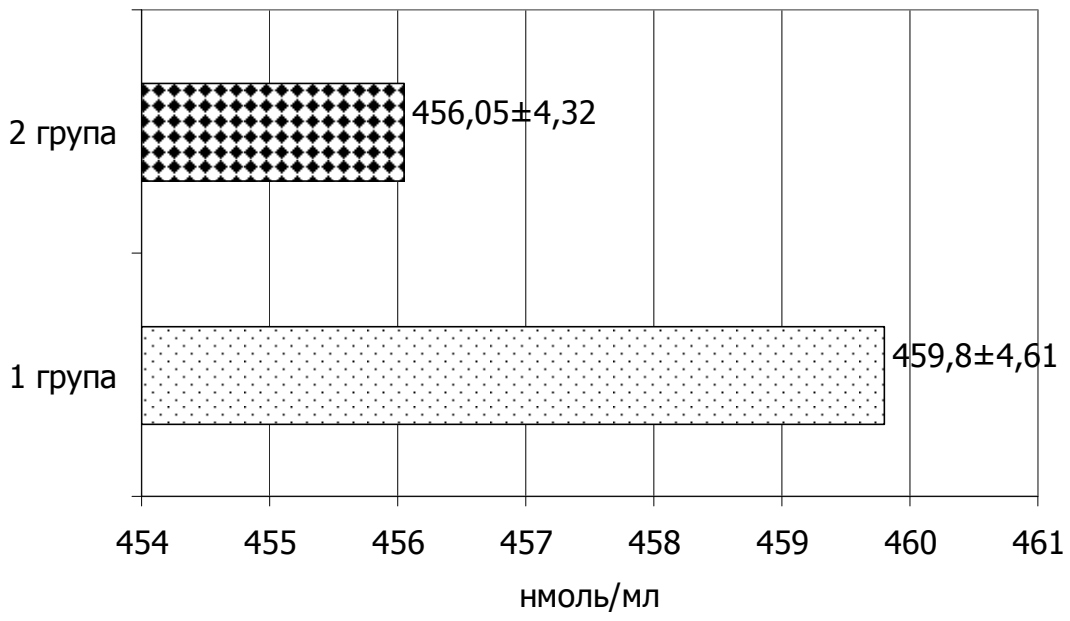


Рис. 3.8. Вміст кортизолу в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (нмоль/л) (p=0,839).

Статистично значимих відмінностей у вмісті ДЕА-с у пацієнток з НМТ і ГПЕ (2,25±0,23 мг/мл) і жінок з НМТ без патології ендометрія (2,21±0,19 мг/мл) не виявлено (p=0,107) (рис. 3.9).

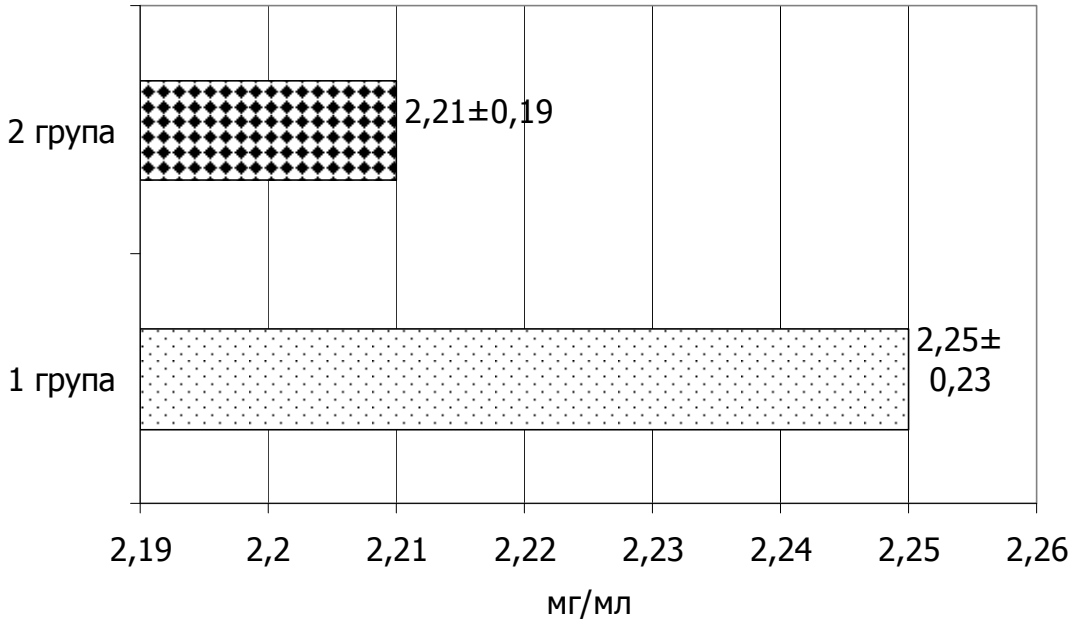


Рис. 3.9. Вміст ДЕА-с в сироватці крові в жінок репродуктивного віку з НМТ (мг/мл) (p=0,107).

Отже, для пацієнток з НМТ, що страждають на ГПЕ, характерний статистично значимий вищий вміст Е2 (80,02±7,97 пг/мл), ніж у жінок з НМТ без патології ендометрія (52,92±5,81 пг/мл, p<0,001). Рівень ПГ у хворих 1 групи був кратно нижче, ніж у пацієнток 2 групи (7,19±0,69 і 26,38±2,89 нмоль/л, p<0,001).

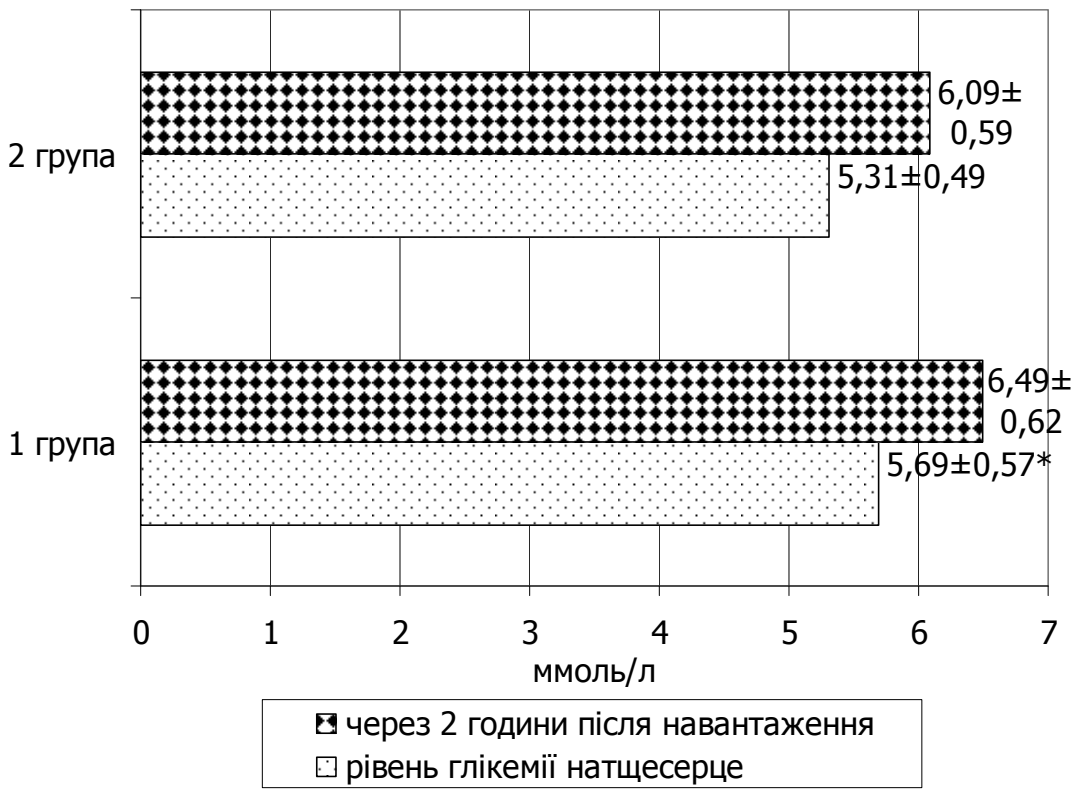
Для пацієнток групи 1 характерний статистично значимо нижчий рівень ГЗСС (33,05±3,03 нмоль/л), ніж у жінок групи 2 (64,98±6,77 нмоль/л, p<0,001), а також достовірний вищий вміст лептину (97,01±9,03 нг/мл і 85,02±8,08 нг/мл, p=0,047) і інсуліну (33,06±3,07 мМО/мл і 19,03±1,89 мМО/мл, p<0,001).

Виявлено статистично значимі відмінності в рівні гормонів у жінок репродуктивного віку з НМТ і ГПЕ і без патології ендометрія (естрадіолу, лептину, інсуліну, ГЗСС, ПГ) вказують на можливу роль лептину і інсуліну в зниженні рівня ГЗСС.

3.2 Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів

Особливості метаболічних процесів у жінок репродуктивного віку з НМТ оцінювалися у 90 жінок з НМТ і ГПЕ (група 1). Результати дослідження порівнювали з аналогічними у 60 жінок з НМТ без патологічних змін слизової порожнині матки (група 2).

Рівень глікемії у жінок репродуктивного віку з ожирінням представлений на рисунку 3.10. Рівень глікемії натщесерце у пацієнток групи 1 (5,69±0,57 ммоль/л) достовірно вище, ніж у жінок групи 2 (5,31±0,49 ммоль/л, p=0,026). Рівень глікемії після харчового навантаження між групами статистично значимо не розрізнявся (p=0,251). Виявлена достовірна відмінність вмісту окремих фракцій ліпідів у пацієнток з НМТ і ГПЕ і жінок з НМТ без патології ендометрія: вищий вміст ЛПНЩ – 3,62±0,37 ммоль/л (p=0,027), ТГ – 1,79±0,21 ммоль/л (p<0,001) і нижче – ЛПВЩ – 1,03±0,11 ммоль/л (p<0,001) в 1 групі, вищий показник КА – 4,41±0,39 (p<0,001).



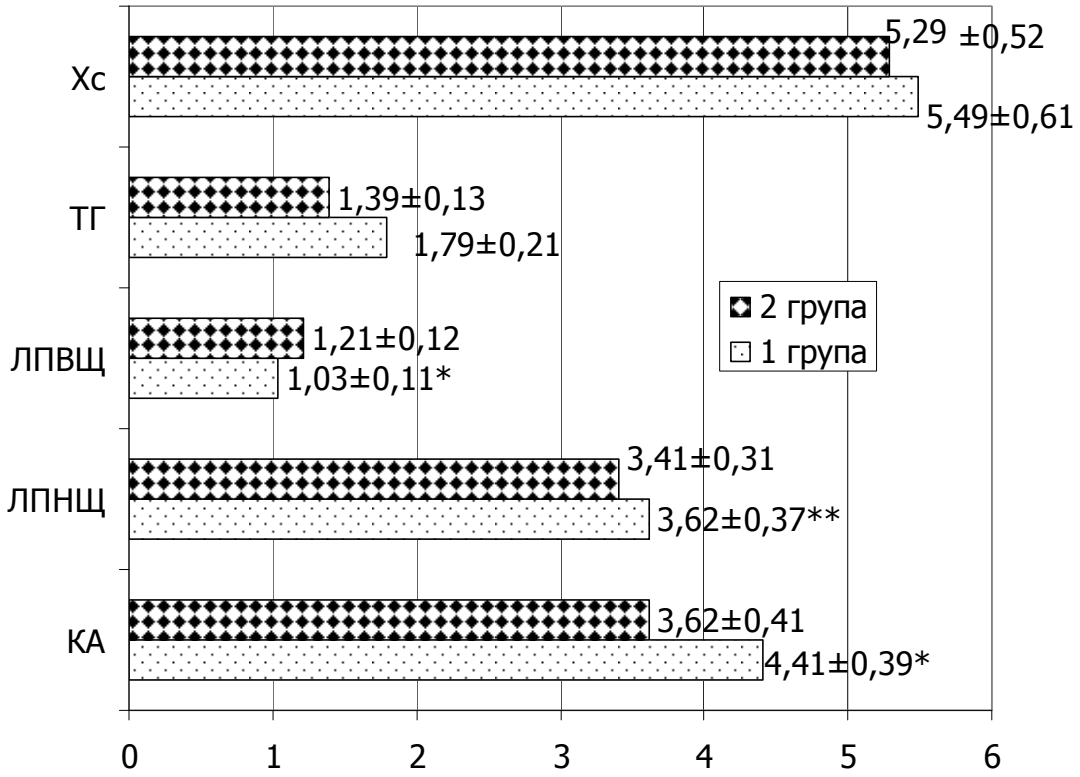
Примітка. * – p=0,026 між 1 і 2 групами

Рис. 3.10. Рівень глікемії натщесерце і через 2 години після харчового навантаження в жінок репродуктивного віку з НМТ (ммоль/л) (p=0,251).

Рівень ХС достовірно між групами не розрізнявся (5,49±0,61 ммоль/л і 5,29±0,52 ммоль/л відповідно, p=0,389).

Основні показники ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку з ожирінням представлені на рисунку 3.11.

Отже, стан метаболічних процесів у пацієнток репродуктивного віку з НМТ характеризується високим рівнем глікемії натщесерце і через 2 години після навантаження, що побічно свідчить про наявність інсулінорезистентності, а також змінами ліпідного обміну: гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ХС-ЛПНЩ, зниженням рівня ХС-ЛПВЩ, підвищенням КА.



Примітки:
1. * – p< 0,001 між 1 і 2 групами;
2. ** – p= 0,028 між 1 і 2 групами.

Рис. 3.11. Основні показники ліпідного обміну в жінок репродуктивного віку з НМТ.

У хворих з НМТ і ГПЕ виявлений достовірно вищий вміст ТГ (p<0,001), КА (p<0,001) і нижче – ХС-ЛПВЩ (p<0,001) в порівнянні з жінками без патології ендометрія.

3.3 Основні кореляційні взаємозв'язки між клінічними і лабораторними показниками

Основні статистично значимі кореляційні взаємозв'язки тривалості і тяжкості ожиріння з метаболічними показниками у жінок репродуктивного віку з НМТ і ГПЕ і без ГПЕ приведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Основні кореляційні взаємозв'язки тривалості і тяжкості НМТ з метаболічними показниками

Показник		Група 1 (n=90)		Група 2 (n=60)	
		r	P	r	P
Тривалість ожиріння	Рівень інсуліну	0,48	0,001	0,07	>0,05
Тривалість ожиріння	Рівень Е2	0,46	0,001	0,08	>0,05
Тривалість ожиріння	Рівень лептину	0,44	0,005	0,08	>0,05
Тривалість ожиріння	Рівень ТГ	0,39	0,003	0,28	0,038
Тривалість ожиріння	Тривалість безпліддя	0,34	0,002	0,29	0,022
Тривалість ожиріння	Рівень глікемії	0,31	0,005	0,32	0,018
Тривалість ожиріння	Рівень ХС-ЛПВЩ	-0,41	0,004	-0,17	>0,05
ІМТ	Рівень лептину	0,54	<0,001	0,57	0,046
ІМТ	Рівень ТГ	0,51	<0,001	0,25	>0,05
ІМТ	Рівень ХС-ЛПНЩ	0,41	<0,001	0,29	0,039
ІМТ	Значення КА	0,39	0,001	0,29	0,034
ІМТ	Рівень ХС	0,35	0,003	0,28	0,026
ІМТ	Рівень глікемії	0,34	0,003	0,29	0,038
ІМТ	Рівень інсуліну	0,32	0,031	0,38	0,031
ІМТ	Рівень ДЕА-С	0,28	0,033	0,05	>0,05
ІМТ	Рівень ГЗСС	-0,33	0,005	-0,03	>0,05

У пацієнток групи 1 встановлено статистично значиму пряму помірної сили кореляційну залежність між тривалістю НМТ і рівнем інсуліну (r=0,48; p=0,001), лептину (r=0,44; p=0,005), естрадіолу (r=0,46; p=0,001), ТГ (r=0,39; p=0,003), рівнем глікемії (r=0,31; p=0,005), тривалістю безпліддя (r=0,34; p=0,002); а також зворотну помірної сили кореляційну залежність між тривалістю НМТ і рівнем ХС-ЛПВЩ (r=-0,41; p=0,004).

У пацієнток групи 2 взаємозв'язки тривалості НМТ і рівня інсуліну, естрадіол, лептину, ХС-ЛПВЩ були статистично не значимі, а взаємозв'язок тривалості НМТ і рівня ТГ був слабкіший (r=0,028; p=0,038).

У пацієнток групи 1 виявлено пряму кореляційна залежність помірної сили між ІМТ і рівнем лептину (r=0,54; p<0,001), інсуліну (r=0,32; p=0,031), рівнем ТГ (r=0,51; p<0,001), ХС-ЛПНЩ (r=0,41; p<0,001), глікемії (r=0,34; p=0,003), значенням КА (r=0,39; p=0,001) і зворотню – між ІМТ і рівнем СССГ (r=-0,33; p=0,005).

У пацієнток групи 2 також реєстрували пряму кореляційну залежність між ІМТ і рівнем лептину (r=0,57; p=0,046), інсуліну (r=0,38; p=0,031), проте кореляційного зв'язку між ІМТ і рівнем ГЗСС, ІМТ і ТГ не встановлено. Сила взаємозв'язку між ІМТ і рівнем глікемії, ХС-ЛПНЩ, КА була значно слабкіше.

У пацієнток групи 1 встановлені статистично значимі прямі кореляційні залежності між Е2 і лептином (r=0,48; p<0,001), Е2 і інсуліном (r=0,44; p=0,001), лептином і інсуліном (r=0,34; p=0,042), лептином і Т (r=0,41; p=0,008), інсуліном і Т (r=0,32; p=0,011), а також зворотна кореляційна залежність між глобуліном, що зв’язує статеві гормони та інсуліномами (r=-0,51; p=0,001), ГЗСС і ДЕА-с (r=-0,56; p<0,001), ПГ і лептином (r=-0,38; p=0,008), ПГ і ХС (r=-0,43; p=0,003), ПГ і ТГ (r=-0,33; p=0,021).

Статистично значимі кореляційні взаємозв'язки метаболічних показників у жінок репродуктивного віку з НМТ і ГПЕ і без ГПЕ наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Кореляційні залежності метаболічних показників у жінок репродуктивного віку з НМТ

Показник		Група 1 (n=90)		Група 2 (n=60)	
		r	P	r	P
Рівень Е2	Рівень лептину	**0,48**	<0,001	0,14	>0,05
Рівень глікемії	Рівень ХС	**0,47**	<0,001	0,02	>0,05
Рівень глікемії	Рівень інсуліну	**0,46**	0,001	0,07	>0,05
Рівень Е2	Рівень інсуліну	**0,44**	0,001	0,12	>0,05
Рівень інсуліну	Рівень ДЕА-с	**0,45**	0,002	0,03	>0,05

Продовження табл. 3.2

Показник		Група 1 (n=90)		Група 2 (n=60)	
		r	P	r	P
Рівень Е2	Рівень ХС-ЛПНЩ	**0,41**	0,003	0,26	0,049
Рівень Т	Рівень лептину	0,41	0,008	0,46	0,031
Рівень К	Рівень лептину	0,40	0,008	0,02	>0,05
Рівень глікемії	Рівень ХС-ЛПНЩ	0,39	0,002	0,06	>0,05
Рівень Е2	Рівень ХС	0,34	0,001	0,21	>0,05
Рівень глікемії	Рівень лептину	0,36	0,038	0,59	0,029
Рівень лептину	Рівень інсуліну	0,34	0,042	0,81	<0,001
Рівень Е2	Рівень К	0,35	0,011	0,49	0,002
Рівень Е2	Рівень ТГ	0,34	0,025	0,33	0,018
Рівень лептину	Рівень ХС-ЛПНЩ	0,34	0,042	0,11	>0,05
Рівень глікемії	Значення КА	0,33	0,009	0,12	>0,05
Рівень Т	Рівень ДЕА-с	0,33	0,027	0,08	>0,05
Рівень Т	Значення КА	0,31	0,034	0,41	0,018
Рівень лептину	Рівень ХС	0,33	0,045	0,21	>0,05
Рівень Т	Рівень інсуліну	0,32	0,013	0,15	>0,05
Рівень глікемії	Рівень Е2	0,30	0,016	0,44	0,009
Рівень Е2	Значення КА	0,31	0,036	0,35	0,022
Рівень Е2	Значення КА	0,31	0,036	0,35	0,023
Рівень Т	Рівень К	0,25	0,049	**0,46**	0,006
Рівень Т	Рівень Е2	0,15	>0,05	0,36	0,039
Рівень ПГ	Рівень К	-0,55	<0,001	0,12	>0,05
Рівень ДЕА-с	Рівень ГЗСС	-0,56	<0,001	-0,56	0,028
Рівень інсуліну	Рівень ГЗСС	-0,51	0,001	-0,57	0,028
Рівень ХС-ЛПВЩ	Рівень ДЕА-с	-0,44	0,005	-0,05	>0,05
Рівень ПГ	Рівень ХС	-0,43	0,003	-0,26	>0,05
Рівень ПГ	Рівень лептину	-0,38	0,008	-0,17	>0,05
Рівень ПГ	Рівень глікемії	-0,36	0,006	-0,39	0,036
Рівень ХС-ЛПВЩ	Рівень Е2	-0,34	0,025	-0,56	<0,001
Рівень ХС-ЛПВЩ	Рівень інсуліну	-0,34	0,028	-0,28	0,029
Рівень ПГ	Рівень ТГ	-0,33	0,021	-0,02	>0,05
Рівень лептину	Рівень ГЗСС	-0,09	>0,05; **-0,53**		0,009

Кореляційна залежність між рівнем ПГ і вмістом К, лептину в жінок з НМТ і ГПЕ представлена на рисунках 3.12 та 3.13.

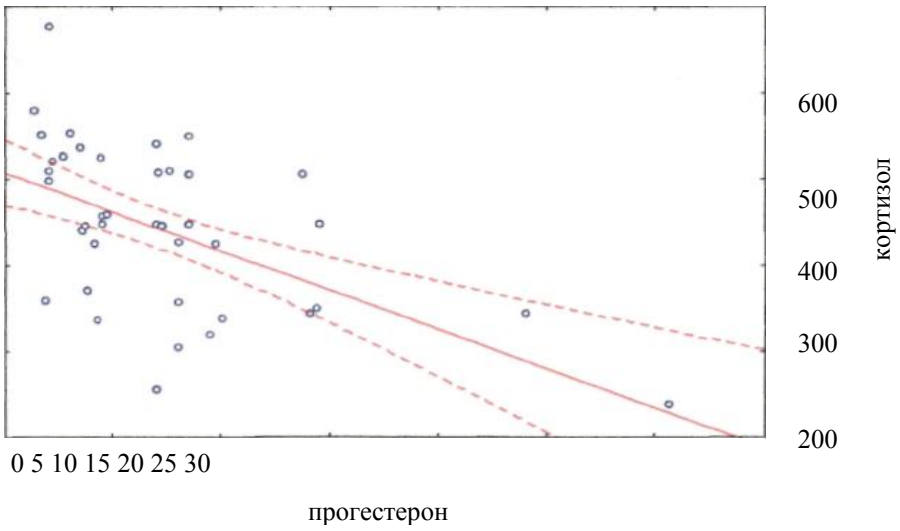


Рис. 3.12. Кореляційна залежність між рівнем прогестерону і кортизолу у пацієнток з групи 1.

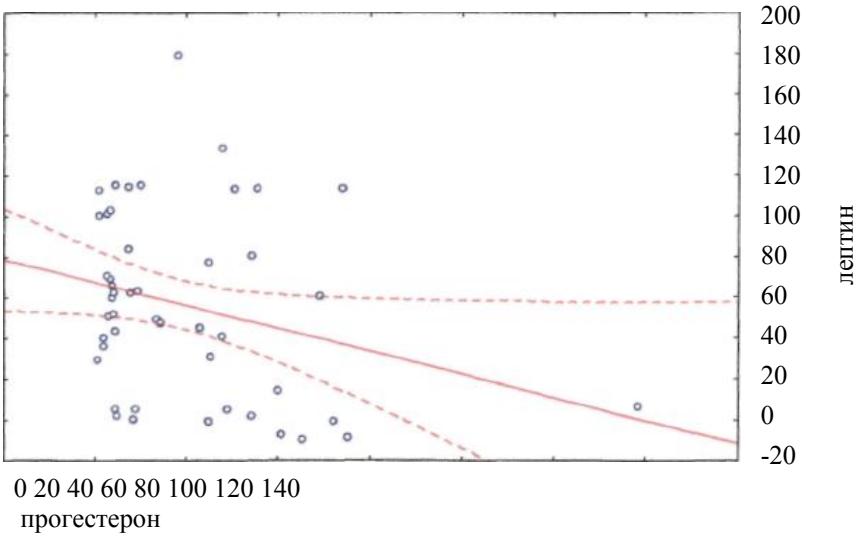


Рис. 3.13. Кореляційна залежність між рівнем прогестерону і лептина у пацієнток групи 1.

Кореляційна залежність між рівнем Е2 і вмістом лептину в жінок групи 1 представлена на рисунках 3.14 та 3.15.

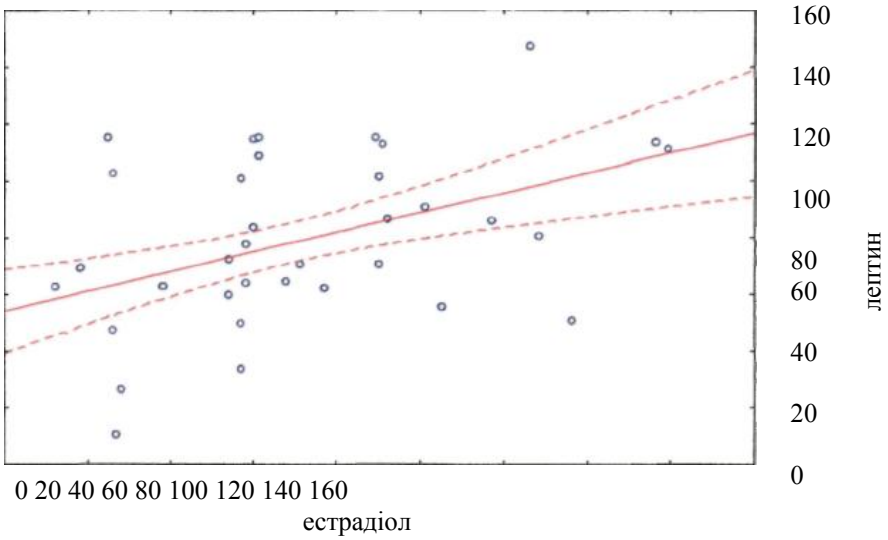


Рис. 3.14. Кореляційна залежність між рівнем естрадіолу і лептину в пацієнток групи 1.

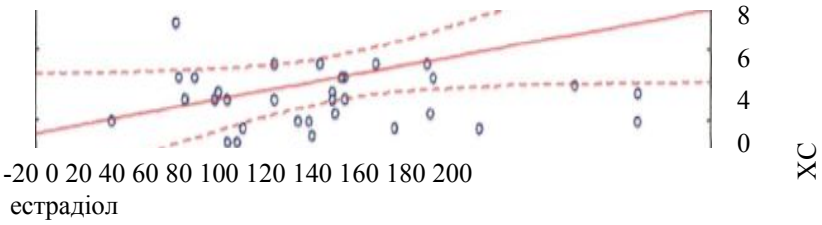


Рис. 3.15. Кореляційна залежність між рівнем естрадіолу і ХС упацієнток групи 1.

У жінок 2 групи виявлена сильна пряма кореляційна залежність між рівнем лептину і інсуліну (r=0,81; p<0,001), помірна залежність між рівнями Е2 і К (r=0,49; p=0,002), Т і К (r=0,46; p=0,006), Т і лептину (r=0,46; p=0,031), Е2 і Т (r=0,36; p=0,038); зворотній помірної сили кореляційний зв'язок між лептином і глобуліном, що зв’язує статеві гормони (r=-0,53; p=0,009). Взаємозв'язок між ПГ і рівнем лептину, ХС, ТГ встановлено не було.

Кореляційна залежність між рівнем Е2 і Т у жінок з НМТ без ГПЕ представлена на рисунку 3.16.

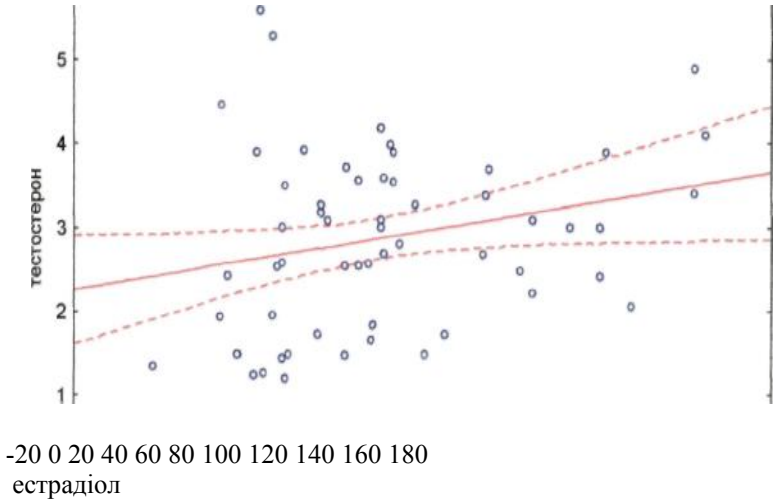


Рис. 3.16. Кореляційна залежність між рівнем естрадіолу і тестостерону в жінок групи 2.

Кореляційна залежність між рівнем лептину і глобуліну, що зв'язує статеві гормони в жінок з НМТ без ГПЕ представлена на рисунку 3.17.

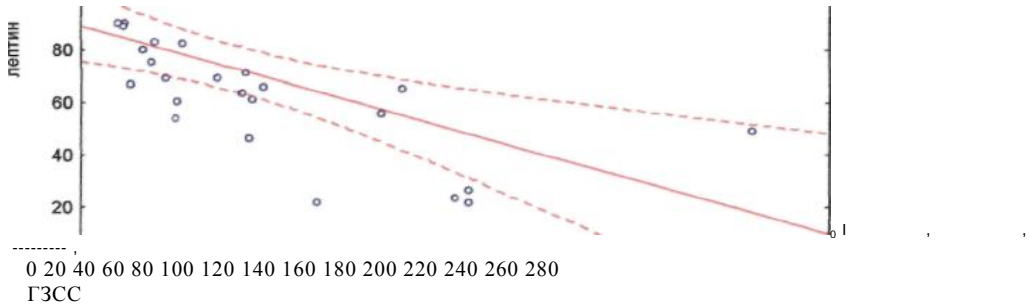


Рис.3.17. Кореляційна залежність між рівнем лептину і ГЗСС у жінок групи 2.

Отже, пацієнтки репродуктивного віку з НМТ, що страждають на ГПЕ, на відміну від жінок з НМТ без патології ендометрія мають певні метаболічні особливості і кореляційні взаємозв'язки між клініко-лабораторними показниками.

Жінки з НМТ і ГПЕ характеризуються вищим вмістом Е2, Т, інсуліну, лептину і, навпаки, нижчим рівнем ПГ і ГЗСС в сироватці крові.

У пацієнток з НМТ і ГПЕ на відміну від жінок з НМТ без ГПЕ встановлені статистично значимі прямі помірної сили кореляційні залежності між тривалістю НМТ і рівнем інсуліну, лептину, Е2, рівнем

глікемії; ІМТ і рівнем ТГ; між Е2 і лептином; Е2 і інсуліном; лептином та інсуліном; лептином і Т; інсуліном і Т, а також зворотна кореляційна залежність між інсуліном і ГЗСС; ІМТ і рівнем ГЗСС; ПГ і ХС; ТГ і лептином.

Жінки з НМТ без ГПЕ характеризувалися сильнішою прямою кореляційною залежністю між рівнем лептину та інсуліну; помірною залежністю між рівнями Е2 і К; Т і К; Т і лептину; Е2 і Т; зворотнім помірної сили кореляційним зв'язком між лептином і ГЗСС; відсутністю статистично значимого взаємозв'язку між ПГ і рівнем ХС і лептину.

Виявлені статистично значимі кореляційні залежності між рівнем лептину та інсуліну, лептину і ГЗСС, лептину і Т, а також між рівнем інсуліну і Т, інсуліну і ГЗСС у пацієнток з НМТ вказують на можливу роль лептину і інсуліну у формуванні гіпертестостеронемії і зниженні рівня ГЗСС.

Встановлені статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (Е2, Т, ПГ), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказують на можливу роль тривалості НМТ, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня ГЗСС, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія) у жінок з НМТ і ГПЕ репродуктивного віку.

Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів в жінок із НМТ та ГПЕ в репродуктивному віці.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Семенюк АО. Оптимізація ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі патології грудних залоз та надлишкової

маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 2):120–5.

2. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 1):142–7.

3. Семенюк АО. Особливості патогенезу доброякісних гіперпластичних захворювань матки у жінок з метаболічним синдромом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 2):123–32.

4. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018;31(ч. 1):208.

РОЗДІЛ 4
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК ІЗ НАДЛІШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

4.1 Порівняльна оцінка ефективності терапії гіперпластичних процесів ендометрія

Ефективність терапії, що проводиться, оцінювали на підставі клінічної картини перебігу захворювання (через 3, 6, 12, 24 місяці від початку лікування), оцінки мінливості параметрів серединної структури матки при контрольному УЗД органів малого тазу (через 3, 6, 12, 24 місяці від початку лікування), а також на підставі аналізу морфологічних змін ендометрія при біопсії слизової порожнини матки, що проводиться через 6 місяців після початку лікування. Безпеку оцінювали протягом 6 місяців від початку лікування шляхом оцінки появи небажаних явищ, також оцінкою гормонально-метаболічного профілю до і після лікування (візит 0 і візит 3).

Згідно отриманих результатів, в 1.1 підгрупі, що отримували а-ГнРГ, в 100,0% хворих реєстрували клінічну ефективність терапії, що проводили, а саме – відсутність маткових кровотеч. У 53,3% пацієнток підгрупи 1.2 на тлі лікування норетістероном виявлено маткові кровотечі. У пацієнток підгрупи 1.3, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, маткові кровотечі спостерігали в 30,0% хворих.

При динамічній трансвагінальній ехографії (табл. 4.1) товщина ендометрія на 5-6-й день МЦ через 6 місяців після лікування у пацієнток підгрупи 1.1, за даними УЗД, складала 3,59±0,47 мм, що достовірно менше, ніж у жінок 1.2 і 1.3 підгруп – 6,81±0,59 мм ($p<0,001$) і 7,58±0,69 мм ($p<0,001$). Також виявлено зменшення розмірів матки у жінок, що пройшли курс лікування а-ГнРГ, достовірну відмінність параметрів порівняно з пацієнтками, що отримували норетістерон ($p<0,001$) і КОК ($p<0,05$).

Таблиця 4.1

Динамічні зміни біометричних параметрів матки у жінок репродуктивного віку з НМТ на тлі гормональної терапії

Параметри	Підгрупа 1.1 (n=30)		P	Підгрупа 1.2 (n=30)		P	Підгрупа 1.3 (n=30)		P	P після лікування		
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		1.1:1.2	1.1:1.3	1.2:1.3
Товщина ендометрія, мм	12,81±1,79	3,59±0,47	0,001	12,71±1,29	6,81±0,59	0,001	12,29±1,33	7,58±0,69	0,001	0,001	0,001	0,379
Розмір матки, мм	63,93±6,78	54,29±5,43	<0,001	67,78±6,68	67,01±6,23	0,708	64,98±6,37	63,99±5,88	0,708	0,001	0,001	0,066
	47,89±4,12	40,97±4,06	0,009	52,48±5,21	51,19±4,89	0,605	47,49±4,09	47,48±5,47	0,989	0,001	0,008	0,068
	53,96±5,31	46,03±4,57	0,006	58,96±5,41	57,58±5,61	0,718	51,97±5,17	52,03±4,96	0,928	0,001	0,011	0,071

Динамічні зміни біометричних параметрів матки, за даними трансвагінальної ехографії0 через 6 місяців після лікування також представлені в таблиці 4.1.

Ефективність лікування, що проводиться, оцінювали також через 3, 6, 12, 24 місяці після закінчення курсу гормонотерапії з динамічним моніторингом ультрасонографії органів малого тазу з виміром товщини ендометрія.

Показники мінливості УЗ-параметрів серединної структури матки на тлі гормонотерапії (через 3 місяці), що проводиться, а також через 6, 12, 24 місяці після лікування представлені на рисунку 4.1.

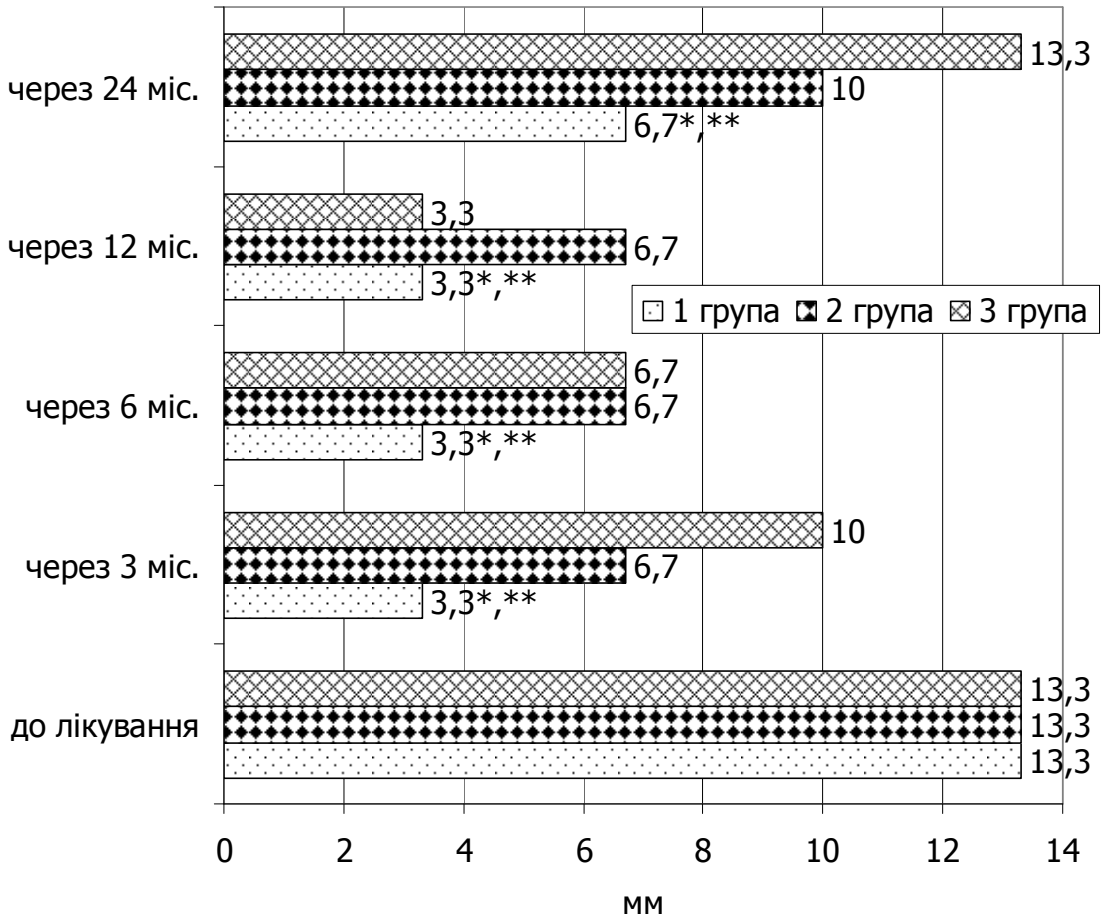


Рис. 4.1. Динамічні зміни товщини ендометрія на фоні гормональної корекції.

При динамічному моніторингу ультрасонографії органів малого тазу у пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порівняно з пацієнтками, що отримують норетістерон і естроген-гестагенний препарат, на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці ($p<0,001$), після закінчення гормонотерапії через 6 місяців ($p<0,001$), а також через 12 місяців ($p<0,001$) і 24 місяці ($p<0,001$). Товщина ендометрія у жінок, що отримують норетістерон, достовірно не відрізнялася від УЗ-параметрів серединної структури матки в пацієнток, пролікованих КОК.

При морфологічному дослідженні біоптату ендометрія, отриманого під час контрольної гістероскопії, що проводиться після закінчення курсу гормонотерапії, ефективність лікування була представлена таким чином: гіперплазія ендометрія була відсутня в 100,0% хворих, що отримують а-ГнРГ, у 63,3% пацієнток – норетістерон, в 50,0% – КОК. При застосуванні а-ГнРГ ефективність терапії достовірно вище, ніж у пацієнток, пролікованих норетістероном ($p<0,001$) і КОК ($p<0,001$).

У пацієнток 1.1 підгруп через 6-12 місяців після лікування рецидиви захворювання були відсутні, в 1.2 підгрупі частота рецидивів склала 46,7% ($p<0,001$), в 1.3 підгрупі – 63,3% ($p<0,001$).

Ефективність лікування ГПЕ у хворих репродуктивного віку з НМТ представлена на рисунку 4.2.

Рецидивуючий перебіг ГПЕ через 24 місяці спостереження зареєстровано у 6,7% пацієнток після терапії а-ГнРГ, в 46,7% хворих, що отримували норетістерон, і у 63,3% жінок, пролікованих КОК. Рецидив захворювання у хворих після курсу лікування а-ГнРГ спостерігався у пацієнток, що не виконували рекомендації щодо корекції маси тіла (дієтотерапія, збільшення фізичного навантаження).

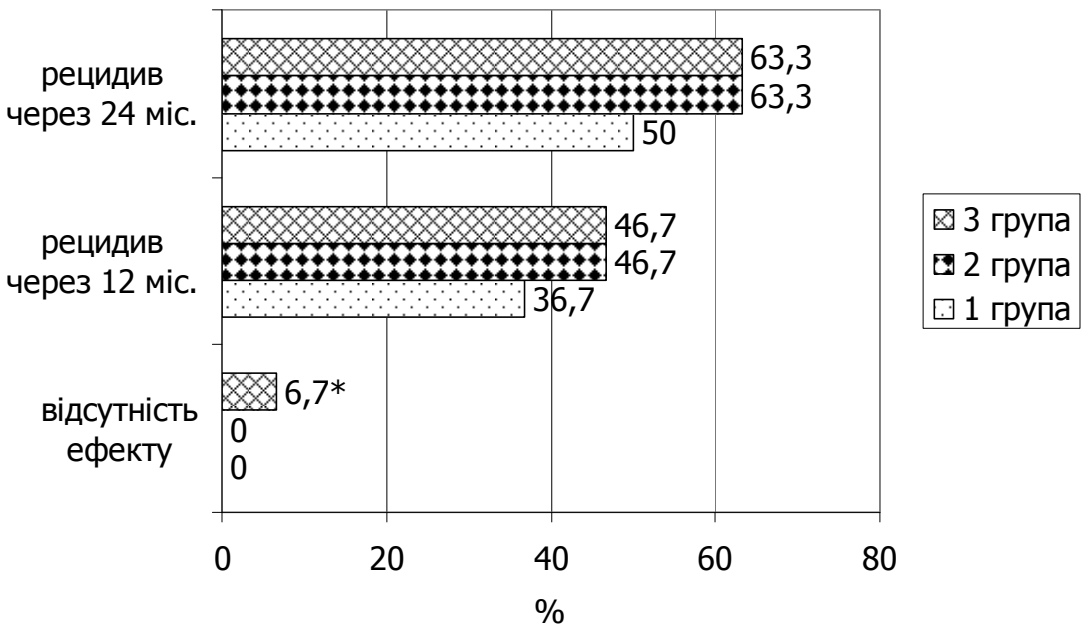


Рис. 4.2. Ефективність лікування ГПЕ в жінок репродуктивного віку з НМТ (%).

Оперативне лікування у зв'язку з відсутністю ефекту від лікування, рецидивуючим перебігом ГПЕ у поєднанні з аденоміозом і міомою матки проведено у однієї (3,3%) пацієнтки, що отримувала а-ГнРГ, і у 7 (23,3%) жінок, яким призначали норетістерон.

Отже, у пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці ($p<0,001$), після закінчення гормонотерапії (через 6 місяців) ($p<0,001$), а також через 12 місяців ($p<0,001$) і 2 роки ($p<0,001$) зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порівняно з пацієнтками, що отримували норетістерон і естроген-гестагенний препарат. У 1.1 підгрупі в 100% хворих спостерігалася ефективність терапії, що проводили, відсутність маткових кровотеч. При лікуванні норетістероном і КОК спостерігали достовірне збільшення частоти міжменструальних маткових кровотеч ($p<0,001$ і $p=0,018$), нерегулярних МЦ ($p<0,001$), а також рецидивів ГПЕ ($p<0,0001$ і $p<0,001$) в порівнянні з жінками, що отримували а-

ГнРГ бусерелін. У пацієнток, що отримували естроген-гестагенний препарат, відмічено достовірно меншу частоту маткових кровотеч відносно жінок, яким призначали норетістерон (p=0,024). Достовірних відмінностей в ефективності гормонотерапії у хворих l.2 і 1.3 не виявлено.

4.2 Вплив різних варіантів гормонотерапії на стан метаболізму

Стан гормонального статусу на тлі лікування ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ а-ГнРГ, прогестином і естроген-гестагенним препаратом оцінювали після закінчення курсу гормонотерапії.

При дослідженні гормонального статусу у пацієнток 1.1 підгруп після лікування виявлено достовірне зниження вмісту інсуліну натще-серце з 32,42±3,49 до 17,59±1,11 мМО/мл (p=0,003), Е2 з 79,61±7,8 до 36,49±3,59 пг/мл (p<0,001), Прл з 461,81±47,88 до 279,49±26,33 мМО/л (p<0,001), Т з 2,89±0,31 до 2,41±0,25 нмоль/мл (p=0,043), К з 479,19±39,42 до 289,37±30,69 нмоль/л (p<0,001), лептину з 101,49±10,51 до 79,92±7,69 нг/мл (p<0,001), ТТГ з 2,31±0,25 до 1,39±0,12 мМО/мл (p<0,001), а також значиме підвищення рівня ПГ: з 7,31±0,72 до 17,69±1,73 нмоль/л (p<0,001).

Спостерігалося достовірне підвищення рівня ГЗСС: з 32,19±3,27 до 48,66±4,19 нмоль/л (p=0,013) (табл. 4.2).

Результати вмісту гормонів в сироватці крові у пацієнток репродуктивного віку з НМТ при лікуванні ГПЕ а-ГнРГ, прогестином і естроген-гестагенним препаратом свідчать, що у пацієнток 1.2 підгруп при дослідженні гормонального статусу зареєстровано значиме зниження вмісту Е2 з 82,58±8,28 пг/мл до 66,51±6,65 пг/мл (p=0,048), підвищення рівня ПГ: з 6,97±0,68 нмоль/л до 10,99±1,07 нмоль/л (p<0,001).

Таблиця 4.2

Вміст гормонів в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з НМТ на фоні гормонотерапії

Показник	Підгрупа 1.1 (n=30)		P	Підгрупа 1.2 (n=30)		P	Підгрупа 1.3 (n=30)		P	P (після лікування)		
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		1.1:1.2	1.1:1..3	1.2:1.3
ЛГ, МО/мл	5,79±0,61	3,39±0,32	0,002	5,71±0,59	5,98±0,54	0,687	6,51±0,63	4,99±0,49	0,129	0,091	0,106	0,788
ФСГ, МО/мл	6,71±0,66	5,97±0,52	0,348	5,51±0,49	5,59±0,61	0,865	7,41±0,69	5,97±0,58	0,076	0,885	0,864	0,938
ЛГ/ФСГ	0,89±0,08	0,59±0,06	0,011	0,93±0,08	0,97±0,08	0,778	0,88±0,08	0,85±0,09	0,718	0,108	0,148	0,658
E_2, пг/мл	79,61±7,88	36,49±3,59	0,013	82,58±8,28	66,51±6,65	0,048	77,21±7,69	55,72±5,78	0,001	0,001	0,005	0,274
П, нмоль/л	7,31±0,72	17,69±1,73	<0,001	6,97±0,68	10,99±1,07	<0,001	7,41±0,73	12,49±1,15	0,001	0,001	0,009	0.227
Т, нмоль/мл	2,89±0,31	2,41±0,25	0,043	3,11±0,33	2,79 0,31	0,389	2,61±0,32	2,71±0,25	0,813	0,098	0,337	0,775
ПрлЛ, мМО/л	461,81±47,88	279,49±26,33	0,001	459,89±41,77	448,03±46,79	0,705	419,47±41,42	392,57±38,65	0,355	0,001	0,002	0,236
К, нмоль/л	479,19±39,42	289,37±30,69	<0,001	448,87±47,41	425,57±42,91	0,366	457,98±45,63	423,07±38,77	0,393	0,007	0,002	0,805
Лептин, нг/мл	101,49±10,51	79,92±7,69	0,002	93,05±9,13	94,52±9,12	0,845	92,07±9,29	93,56±9,17	0,394	0,012	0,003	0,867
Інсулін, мМО/мл	32,42±3,49	17,59±1,11	0,003	32,52±3,54	38,03±3,73	0,365	32,11±3,09	38,19±3,29	0,313	0,001	0,001	0,928
ДЕА-С, мг/мл	2,21 0,23	1,79±0,18	0,023	2,22±0,23	2,19±0,22	0,953	2,19±0,22	2,38±0,23	0,352	0,018	0,001	0,267
ГЗСС, нмоль/л	32,19±3,27	48,66±4,19	0,013	32,77±3,12	30,23±2,89	0,325	32,71±3,32	31,33±3,15	0,778	<0,001	0,005	0,312
Пт, «мМО/мл	2,31±0,25	1,39±0,12	<0,001	2,78±0,32	2,93±0,37	0,894	2,19±0,23	2,68±0,31	0,176	0,003	0,002	0,627
Т3 , нмоль/л	2,11±,21	1,79±0,19	0,099	1,51±0,16	1,69± 0,15	0,325	1,82±0,17	1,79±0,17	0,065	0,425	0,723	0,582
ТТГ, пкмоль/л	13,37±1,35	15,68±1,63	0,013	4,99±0,51	9,23±0,97	0,002	12,22 ±1,35	11,39±0,12	0,008	0,068	0,018	0,002

У пацієнток, пролікованих норетістероном, при дослідженні гормонального статусу спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну з 32,52±3,54 до 38,03±3,73 мМО/мл (p=0,365) і зниження ГЗСС з 32,77±3,12 до 30,23±2,89 нмоль/л (p=0,325), проте достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

Виявлені статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.2 після лікування: вищий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,012), К (p=0,007), Прл (p<0,001), Е2 (p<0,001), ДЕА-С (p=0,018) і низький ГЗСС (p<0,001) і ПГ (p<0,001) у жінок, що отримували норетістерон, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

У пацієнток підгрупи 1.3 при дослідженні гормонального статусу виявлено достовірне зниження вмісту Е2 (p<0,001) і підвищення рівня ПГ (p<0,001) до і після лікування. Спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну з 32,11±3,09 мМО/мл до 38,19±3,29 мМО/мл (p=0,313), проте достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

Зареєстровані статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.3 після лікування: вищий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,003), К (p=0,002), Прл (p=0,002), Е2 (p=0,004), ДЕА-С (p<0,001), ТТГ (p<0,001) і низький ЗГСС (p=0,005) і ПГ (p=0,009) у жінок, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

Отже, при вживанні в терапії ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ а-ГнРГ спостерігалося статистично значиме зниження рівня Е2, Прл, Т, К, лептину та інсуліну. При використанні норетістерону і КОК спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну.

Виявлені статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами після лікування: у пацієнток, пролікованих а-ГнРГ, нижчий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,012), К (p=0,007), Прл (p<0,001),

Е2 (p<0,001) і високий ГЗСС (p<0,001) і ПГ (p<0,001) в порівнянні з хворими, що отримували норетістерон.

У жінок, пролікованих а-ГнРГ, після лікування зареєстровано статистично значимо нижчий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,003), К (p=0,002), Прл (p=0,003), Е2 (p=0,005), ДЕА-с (p<0,001) і ТТГ (p<0,001), ніж у пацієнток, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат.

Стан вуглеводного і ліпідного обмінів на тлі лікування ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ оцінювали після закінчення курсу гормонотерапії. При порівнянні показників вуглеводного і ліпідного обмінів між підгрупами після лікування у пацієнток підгрупи 1.1 виявлено статистично значиме зниження глікемії натщесерце, при використанні а-ГнРГ – зниження рівня глюкози через 1 і 2 год., зниження вмісту ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, а також підвищення ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

Динамічні зміни показників вуглеводного і ліпідного обмінів після лікування у пацієнток групи 1 представлені в таблиці 4.3.

При використанні а-ГнРГ в 1.1 підгрупі спостерігалося достовірне зниження рівня глюкози натщесерце з 5,81±0,57 до 4,51±0,49 ммоль/л (p<0,001) і через 2 години після харчового навантаження (p<0,001), а також зменшення вмісту ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА (p<0,001), підвищення ХС-ЛПВЩ з 1,09±0,11 до 1,35±0,17 ммоль/л (p=0,001).

У підгрупі 1.2 спостерігали достовірне підвищення рівня глюкози натщесерце (p=0,012) і через 2 години після навантаження (p<0,001), ТГ (p<0,001), ХС-ЛПНЩ (p=0,019) і КА (p<0,001), зниження ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

У підгрупі 1.3 реєстрували підвищення рівня глюкози натщесерце і після харчового навантаження, вмісту ХС, ТГ, КА, проте достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

Таблиця 4.3

Основні показники вуглеводного і ліпідного обмінів у жінок репродуктивного віку з НМТ на тлі гормонотерапії

Показник	Підгрупа 1.1 (n=30)		P	Підгрупа 1.2 (n=30)		P	Підгрупа 1.3 (n=30)		P	P після лікування		
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		1.1:1.2	1.1:1.3	1.2:1.3
Глікемія натщесерце, ммоль/л	5,81±0,57	4,51±049	<0,001	5,89±0,61	6,51±0,63	0,012	5,57±0,61	5,69±0,61	0,497	<0,001	<0,001	0,003
Глікемія через 1 год., ммоль/л	8,51±0,82	7,11±0,78	0,005	8,97±091	9,79±0,97	0,078	8,31±0,82	8,59±0,89	0,432	<0,001	<0,001	0,011
Глікемія через 2 год., ммоль/л	6,38±0,64	4,72±0,41	<0,001	6,61±0,67	8,71±1,01	<0,001	5,61±0,75	5,79±0,56	0,56	<0,001	0,002	<0,001
ХС, ммоль/л	5,61±0,54	4,57±0,49	<0,001	5,63±0,69	5,79±0,79	0,597	5,31±0,48	5,38 0,61	0,425	<0,001	<0,001	0,046
ТГ, ммоль/л	1,91±0,124	1,17±0,17	<0,001	1,78 0,12	2,16±0,27	<0,001	1,67±0,18	1,57±0,16	0,355	<0,001	<0,001	<0,001
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,11	1,35±0,17	0,001	1,03±0,12	0,89±0,09	<0,001	1,05±0,15	1,07±0,16	0,602	<0,001	<0,001	0,001
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,41±0,79	2,59±0,25	<0,001	3,41±0,35	3,88±0,40	0,019	3,51±0,35	3,71±0,33	0,005	<0,001	<0,001	0,298
КА	4,09±0,43	2,51±0,23	<0,001	4,11±0,42	5,21±0,49	<0,001	4,09±0,39	4,59±0,44	0,126	<0,001	<0,001	0,044

Спостерігалося статистично значиме підвищення вмісту ХС-ЛПНЩ – з 3,51±0,35 до 3,71±0,33 ммоль/л (p=0,005).

При порівнянні показників вуглеводного і ліпідного обмінів після лікування між підгрупами 1.1 і 1.3 у пацієнток, пролікованих а-ГнРГ, виявлено статистично менш високий рівень глікемії натщесерце (p<0,001) і через 1, 2 години після навантаження (p<0,001; p=0,004), нижчий вміст ХС (p<0,001), ТГ (p<0,001), ХС-ЛПНЩ (p<0,001), значення КА (p<0,001), а також вище значення ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

При вживанні норетістерону у хворих спостерігали більш виражене збільшення глікемії натщесерце (p=0,003) і через 2 години після харчового навантаження (p<0,001), вмісту ТГ (p<0,001), ХС (p<0,001), значення КА (p=0,044) і зниження ХС-ЛПВЩ (p=0,003) порівняно з хворими, що отримували КОК.

Отже, у пацієнток репродуктивного віку з НМТ, пролікованих а-ГнРГ, не відмічено несприятливого впливу на метаболічні процеси, виявлено поліпшення показників вуглеводного і ліпідного обмінів (статистично значиме зниження глікемії натщесерце, зниження рівня глюкози через 1 і 2 години, зниження рівня ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, а також підвищення ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

При використанні в лікуванні ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ норетістерону спостерігали достовірне підвищення рівня глюкози натщесерце і через 2 години після харчового навантаження, посилювання атерогенних змін в сироватці крові (підвищення ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, зниження ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

На тлі лікування КОК в даної категорії хворих зареєстровані менш виражені недостовірні зміни вуглеводного обміну і значиме підвищення рівня ХС-ЛПНЩ (p=0,004).

Оцінку змін основних антропометричних показників на тлі лікування ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ проводили після закінчення курсу гормонотерапії.

У жінок, що отримували а-ГнРГ (підгрупа 1.1), зареєстровано статистично значиме зниження маси тіла до і після терапії (p=0,041), у середньому, на 7,29±0,72 кг, зменшення ІМТ (p<0,001), ОТ (p=0,008) і співвідношення ОТ/ОС (p=0,001). У 1.2 підгрупі після лікування спостерігали збільшення маси тіла, в середньому, на 6,91±0,68 кг, а також показників ІМТ, ОТ і ОТ/ОС, але достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

У підгрупі 1.3 спостерігали збільшення маси тіла, в середньому на 5,09±0,53 кг, а також показників ІМТ, ОТ і ОТ/ОС, проте достовірних відмінностей в показниках до і після лікування не виявлено.

Основні антропометричні показники у жінок репродуктивного віку з НМТ при лікуванні ГПЕ агоністом ГнРГ, прогестином і естроген-гестагенним препаратом представлені в таблиці 4.4.

Після лікування в пацієнток, що отримували а-ГнРГ, спостерігали достовірно менші показники маси тіла ІМТ (p<0,001), ОТ (p=0,008), ОС (=0,022) і співвідношення ОТ/ОС (p=0,038) порівняно з хворими підгрупи 1.2, що проліковані норетістероном.

Порівняно з жінками, що отримували КОК, в 1.1 підгрупі після лікування зареєстровані значимо менші значення ІМТ (p<0,001), ОТ (p=0,008), ОС (p=0,049), співвідношення ОТ/ОС (p=0,044).

Динаміка зміни ІМТ у пацієнток, пролікованих а-ГнРГ, представлена на рис. 4.3. У пацієнток, що отримували а-ГнРГ, статистично значиме зменшення ІМТ виявлено до 5 місяця лікування, найбільш виражене до 6 місяця. Протягом 6 місяців після закінчення курсу лікування спостерігали стабілізація показників ІМТ в межах 33,58-33,72 кг/ м^2.

Таблиця 4.4

Динамічні зміни антропометричних показників у жінок репродуктивного віку з НМТ на тлі гормонотерапії

Показник	Підгрупа 1.1 (n=30)		P	Підгрупа 1.2 (n=30)		P	Підгрупа 1.3 (n=30)		P	P після лікування		
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування		1.1:1.2	1.1:1.3	1.2:1.3
Маса тіла, кг	102,39±10,22	91,79±9,61	0,041	103,12±10,09	110,02±11,03	0,132	98,71±8,89	103,22±10,79	0,342	0,001	0,008	0,129
ИМТ, кг/м^2	36,58±3,46	33,09±3,27	<0,001	37,49±3,08	39,69±3,37	0,101	35,88±3,62	37,39±3,76	0,297	<0,001	0,001	0,058
ОТ, см	109,67±11,05	102,21±10,18	0,000	111,02±11,05	114,78±14,75	0,147	106,22±10,23	108,12±9,78	0,446	0,008	0,009	0,006
ОС, см	118,81±10,72	113,22±9,78	0,090	119,21±9,75	119,81±12,12	0,808	109,21±10,03	118,29±10,93	0,729	0,022	0,049	0,656
ОТ/ОС	0,93±0,07	0,88± 0,07	0,001	0,96±0,08	0,98±0,07	0,218	0,89±0,08	0,91±0,08	0,502	0,038	0,042	0,002
Зміни маси тіла, кг		7,29±0,77			0,88± 0,62			5,09±0,48		0,002	0,002	0,211

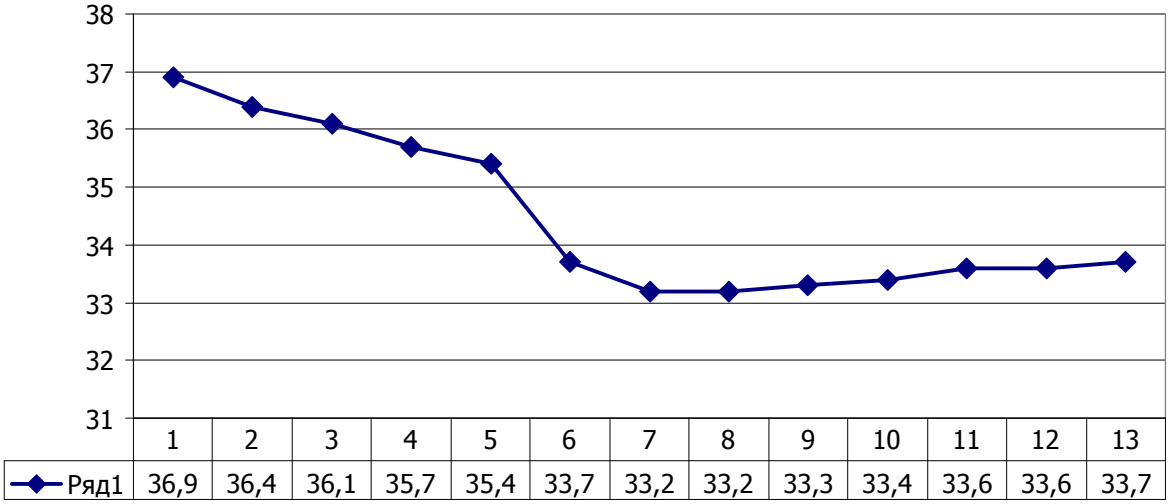


Рис. 4.3. Динаміка змін ІМТ у пацієнток підгрупи 1.1.

Отже, при використанні в терапії ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ а-ГнРГ через 6 місяців після лікування зареєстровано статистично значиме зниження маси тіла, в середньому, на 7,29±0,72 кг, достовірно менші значення ІМТ ($p<0,001$), ОТ ($p=0,008$), ОС ($p<0,05$), співвідношення ОТ/ОС ($p<0,05$) порівняно з жінками, що отримували норетістерон і КОК. При вживанні норетістерону в даної категорії хворих виявлено збільшення маси тіла на 6,91±0,68 кг, у жінок, що отримували КОК, – на 5,09±0,53 кг. У пацієнток, що отримували норетістерон, зареєстровані статистично значимо великі показники ОТ ($p=0,006$) і співвідношення ОТ/ОС ($p<0,001$), ніж у пацієнток, що приймали КОК.

При порівнянні показників вуглеводного і ліпідного обмінів після лікування у пацієнток, яким призначали а-ГнРГ, виявлено статистично значиме зниження глікемії натщесерце і постпрандіальної глікемії, зниження вмісту ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, а також підвищення ХС-ЛПВЩ. При використанні норетістерону зареєстровано достовірне підвищення рівня глюкози натщесерце і через 2 години після харчового навантаження, підвищення ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, зниження ХС-ЛПВЩ.

На тлі лікування КОК спостерігалося значиме підвищення рівня ХС-ЛПНЩ (p=0,005).

При дослідженні гормонального статусу у пацієнток 1.1 підгруп після лікування виявлено достовірне зниження вмісту інсуліну натщесерце (p=0,003), Т (p=0,043), ДЕА-с (p=0,023), Е2 (p<0,001), Прл (p<0,001), К (p<0,001), лептину (p<0,001), ТТГ (p<0,001), а також значиме підвищення рівня ПГ (p<0,001) і ГЗСС (p=0,011).

У пацієнток 1.2 і 1.3 підгруп зареєстровано достовірне зниження вмісту Е2 і підвищення рівня ПГ.

Виявлені статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.2 після лікування: вищий вміст інсуліну, лептину, К, Прл, Е2 і низький ГЗСС і ПГ у жінок, що отримували норетістерон, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

Зареєстровані статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.3 після лікування: вищий вміст інсуліну, лептину, К, Прл, Е2, ДЕА-с і ТТГ у жінок, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

У пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порівняно з пацієнтками, що отримували норетістерон і КОК на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці, після закінчення гормонотерапії, а також через 12 і 24 місяці. У 1.1 підгрупі у всіх хворих виявлено ефективність терапії, що проводили, відсутність маткових кровотеч. На тлі лікування гестагеном і КОК спостерігали достовірне збільшення частоти рецидивуючих маткових кровотеч, в порівнянні з жінками, пролікованими а-ГнРГ, а також рецидивуючого перебігу ГПЕ. Достовірних відмінностей в ефективності гормонотерапії у хворих 1.2 і 1.3 підгруп не встановлено.

4.3 Кореляційні взаємозв'язки та фактори ризику рецидиву

Проведене дослідження дозволило виявити основні показники, що визначають ризик неефективності лікування і рецидивуючого перебігу ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ (n=90).

Методом покрокового аналізу дискримінанта з 163 параметрів було відібрано 11 найбільш значимих чинників, що впливають на формування рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ.

Чинники ризику, що мають значення в розвитку рецидиву ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ, представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Підсумкова таблиця покрокового дискримінантного аналізу прогнозу рецидиву ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ

Фактор	F-статистика виключення	P
Значення ОТ/ОС >0,92	30,698	0,001
Гіперглікемія > 5,7 ммоль/л	21,371	0,001
Тривалість безпліддя > 10 років	12,498	0,004
Гіперлептинемія > 50 нг/мл	4,701	0,049
Рівень тестостерону > 2,5 нмоль/л	4,461	0,059
Тривалість ожиріння > 10 років	2,839	0,121
Рівень ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л	1,832	0,204
Відсутність пологів	1,831	0,205
Рівень естрадіолу > 77 пг/мл	1,799	0,208
Рівень ТГ > 1,7 ммоль/л	1,087	0,318
Значення КА >4,0	0,005	0,955

Згідно з результатами нашого дослідження, чинниками ризику в рецидиві ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з ожирінням є метаболічні порушення: гіперглікемія > 5,7 ммоль/л (p=0,001), вміст ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л і ТГ > 1,7 ммоль/л.

Чинником ризику в рецидиві ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ є тривалість НМТ більше 10 років (p=0,005). Істотну роль відіграє ступінь тяжкості НМТ (ІМТ>35,0 кг/м2) і андроїдний тип розподілу жирової тканини (відношення ОТ/ОС>0,92; p=0,001).

Збільшення ризику рецидиву ГПЕ спостерігається у пацієнток з тривалістю безпліддя більше 10 років (p=0,004). Істотне значення в рецидиві ГПЕ має вміст гормонів в сироватці крові: Е2 > 77,0 пг/мл, Т > 2,5 нмоль/л, лептину > 50,0 нг/мл.

Для виявлення чинників ризику рецидиву ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ проведений кореляційно-регресійний аналіз між основними параклінічними і лабораторними показниками у пацієнток з ожирінням і рецидивуючим перебігом ГПЕ (n=40) і жінок з ГПЕ без рецидиву захворювання ендометрія (n=50).

Порівняльна характеристика кореляційних залежностей у жінок з НМТ і ГПЕ представлена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Статистично значимі кореляції у жінок репродуктивного віку з НМТ і рецидивуючим перебігом ГПЕ

Показник		Жінки з НМТ і ГПЕ			
		Рецидив ГПЕ (n=40)		Відсутність рецидиву ГПЕ (n=50)	
		r	P	r	P
Тривалість НМТ	Рівень Е2	0,72	<0,001	0,29	0,045
Тривалість НМТ	Рівень ХС-ЛПНП	0,68	<0,001	0,37	0,008

Продовження табл. 4.6

Показник		Жінки з НМТ і ГПЕ			
		Рецидив ГПЕ (n=40)		Відсутність рецидиву ГПЕ (n=50)	
		r	P	r	P
Тривалість НМТ	Тривалість АГ	0,67	0,021	0,45	0,016
Тривалість НМТ	Значення КА	0,58	0,008	0,44	0,013
Тривалість НМТ	Рівень глікемії	0,59	0,003	0,39	0,003
Тривалість НМТ	Рівень лептину	0,55	0,018	0,44	0,005
Тривалість НМТ	Рівень ХС	0,52	0,002	0,36	0,029
Тривалість НМТ	Рівень інсуліну	0,45	0,043	0,32	0,046
Тривалість НМТ	Тривалість безпліддя	0,41	<0,001	0,38	0,015
Тривалість НМТ	Рівень ПГ	-0,51	0,018	-0,34	0,019
Рівень Е2	Рівень ХС	0,75	0,003	0,49	0,005
Рівень Е2	Рівень ХС-ЛПНП	0,76	0,003	0,41	0,018
Рівень Е2	Рівень лептину	0,71	<0,001	0,45	0,005
Рівень лептину	Значення ОТ	0,68	0,048	0,55	0,002
Рівень лептину	Значення ОТ/ОС	0,66	0,039	0,49	0,043
Рівень інсуліну	Рівень Е2	0,61	0,007	0,44	0,038
Рівень Е2	Рівень К	0,62	0,006	0,48	0,031
Рівень глікемії	Значення ОТ/ОС	0,61	<0,001	0,55	0,002
Рівень інсуліну	Рівень глікемії	0,58	0,017	0,34	0,049
Рівень інсуліну	Рівень ДЕА-с	0,59	0,019	0,43	0,009
Рівень інсуліну	Значення ОТ	0,52	0,029	0,44	0,038

Продовження табл. 4.6

Показник		Жінки з НМТ і ГПЕ			
		Рецидив ГПЕ (n=40)		Відсутність рецидиву ГПЕ (n=50)	
		r	P	r	P
Рівень Е2	Значення ТГ	0,52	0,033	0,38	0,018
Рівень лептину	Рівень Т	0,49	0,038	0,38	0,017
Рівень глікемії	Рівень Е2	0,48	0,031	0,33	0,018
Рівень глікемії	Значення ОТ .	0,43	0,031	0,45	<0,001
Рівень інсуліну	Значення ОТ/ОС	0,31	0,039	0,32	0,044
Рівень Е2	Рівень ПГ	-0,85	<0,001	-0,35	0,012
Рівень ДЕА-с	Рівень ПССГ	-0,72	0,005	-0,48	0,005
Рівень ХС	Рівень ПГ	-0,68	0,004	-0,39	0,012
Рівень лептину	Рівень ПГ	-0,66	0,031	-0,39	0,018
Рівень ДЕА-с	Рівень ХС-ЛПВП	-0,59	0,028	-0,39	0,028
Рівень К	Рівень ПГ	-0,59	<0,001	-0,65	0,001

Встановлено, що у хворих з НМТ і рецидивуючим перебігом ГПЕ спостерігається сильніший кореляційний зв'язок між тривалістю НМТ і тривалістю АГ (r=0,67; p=0,021), тривалістю безпліддя (r=0,41; p<0,001), а також тривалістю НМТ і рівнем глікемії (r=0,59; p=0,003), Е2 (r=0,72; p<0,001), лептину (r=0,55; p=0,018), інсуліну (r=0,45; p=0,043), ХС (r=0,52; p=0,0032, ХС-ЛПНЩ (r=0,68; p<0,001), в порівнянні з жінками без рецидиву патології ендометрія.

Пацієнтки з НМТ без рецидиву ГПЕ мали схожі взаємозв'язки між клінічними і лабораторними параметрами, проте кореляційний зв'язок між показниками був слабкіший.

Тобто, при аналізі предикторів рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ найбільш значимими чинниками є ступінь тяжкості НМТ і характеру розподілу жирової тканини, тривалість НМТ і безпліддя, наявність метаболічних (гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ХС-ЛПВЩ), а також гормональних порушень (гіперестрадіолемія, гіпертестостеронемія, гіперлептинемія).

Отже, в результаті проведеного дослідження встановлено, що пацієнтки репродуктивного віку з НМТ, що страждають ГПЕ, мають більш виражені метаболічні порушення відносно пацієнток з НМТ без ГПЕ, встановлені 11 найбільш значимих чинників ризику неефективності терапії і рецидивуючого перебігу ГПЕ, визначений вплив на метаболізм різних видів гормонального лікування. Встановлено, що найбільш ефективним і безпечним відносно дії на метаболічні процеси і гормональний статус є застосування а-ГнРГ в цієї категорії хворих. Застосування норетістерону і КОК у жінок репродуктивного віку з НМТ для лікування ГПЕ можливо за відсутності виявлених чинників ризику.

Встановлені сильніші кореляційні залежності у жінок з рецидивуючою гіперплазією ендометрія і НМТ між тривалістю захворювання і рівнем глікемії, вмістом Е2, лептину, інсуліну, ХС, ХС-ЛПНЩ в порівнянні з жінками без рецидиву гіперплазії ендометрія підтверджують вплив метаболічних порушень на ризик рецидиву захворювання.

Облік особливостей метаболічного профілю у пацієнток з НМТ при призначенні гормональної терапії сприятиме більш диференційованому підходу і підвищенню ефективності лікування ГПЕ, попередженню втрати фертильносте і розвитку раку ендометрія. Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Отримані результати були викладені у наступних публікаціях.

1. Семенюк АО. Оптимізація діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі надмірної маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):94–8.

2. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3(43):28–31.

3. Semenyuk A. Comparative aspects of treatment of endometrial hyperplasiain women of reproductive age with overweight. EUREKA: Health Sciences. 2021;5:43–9.

4. Семенюк АО. Вплив надлишкової маси тіла на тактику ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. 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 2017 року, м. Київ). 2017;28(ч. 2):158.

5. Семенюк АО. Гіперпластичні процеси ендометрія та надмірна маса тіла: діагностика та лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, Київ-Харків-Полтава-Суми). 2017;28(ч. 3):198.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведеної клінічної характеристики пацієнток свідчать, що при порівняльному аналізі вікового розподілу статистично значущої відмінності показників між групами не виявлено. Так, середній вік жінок групи 1 складав 35,4±3,1 року, а групи 2 – 33,3±3,4 року (p=0,083).

Основні антропометричні показники жінок репродуктивного віку з НМТ, включених в дослідження, свідчать, що пацієнтки групи 1 мали статистично значимо більш високі показники маси тіла (101,1±10,6 кг), ІМТ (36,3±3,8), окружність талії (ОТ – 109,2±10,3 см) та окружність стегон (ОС – 118,4±11,2 см) щодо пацієнток групи 2, що відповідає критеріям включення та виключення з дослідження.

Безумовно, супутня екстрагенітальна патологія, має суттєве значення для обстежених жінок [10, 131]. За нашими даними, у пацієнток групи 1, порівняно з жінками групи 2, достовірно частіше зустрічалися есенціальна гіпертензія (60,0% – p<0,001), хронічний гепатит (23,3% – p=0,001), цукровий діабет (10,0% – p=0,024), захворювання щитовидної залози (16,7% – p=0,002), при цьому менш часто спостерігалася захворюваність на хронічний бронхіт (20,0% – p=0,034).

Результати проведення оцінки менструальної функції свідчать, що вік менархе, середня тривалість менструації і менструального циклу (МЦ) між групами достовірно не розрізнялися. У більшості випадків у хворих з НМТ спостерігали порушення менструальної функції (ПМФ) (в групі 1 – 96,7%, у групі 2 – 93,3%). Серед ПМФ у пацієнток з НМТ переважали порушення ритму менструацій (в групі 1 – 50,0%, у групі 2 – 63,3%). У хворих з ГПЕ в 76,7% виявляли гіперполіменорею, достовірно частіше, ніж в групі порівняння (p <0,001). У 6,7% пацієнток

групи 1 ГПЕ реєстрували на тлі аменореї і у 6,5% жінок – олігоменореї. Отримані дані співпадають з думкою ряду авторів про високу частоту ПМФ у жінок із ГПЕ [16, 141].

Особливий інтерес представляють дані щодо супутньої гінекологічної захворюваності обстежених пацієнток. Так, за нашими даними пацієнтки групи 1 частіше страждали запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ) (73,3% – p=0,006) і міому матки (23,3% – p=0,011).

У пацієнток групи 1 верифікація патології ендометрія ґрунтувалася на морфологічному принципі згідно гістологічної класифікації ГПЕ ВООЗ (2013) [48]. У хворих виявляли просту ендометріальну гіперплазію без атипії, що було одним з критеріїв включення.

Отже, порівняльна характеристика анамнестичних даних, соматичного та гінекологічного статусу обстежених жінок показала, що хворі з НМТ і ГПЕ щодо жінок з НМТ без патології ендометрія мали достовірно більші значення ІМТ, переважно абдомінальний характер розподілу жирової тканини, високу частоту екстрагенітальних захворювань (захворювання щитовидної залози, гепатобіліарної системи, цукровий діабет, есенціальна гіпертензія), запальних захворювань статевих органів і міоми матки, більшу тривалість безпліддя.

За іншими показниками статистично значущих відмінностей встановлено не було.

Пацієнтки з НМТ і ГПЕ, включені в рандомізоване, відкрите, проспективне дослідження, не мали статистично значущих відмінностей за основними показниками: віком, антропометричними показниками, спадковості, супутніми гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями.

При розробці тактики ведення жінок із ГПЕ основне значення має оцінка ендокринологічного статусу [44, 147]. Так, згідно отриманих

нами результатів, для пацієнток з НМТ, що страждають на ГПЕ, характерний статистично значимий вищий вміст Е2 (80,02±7,97 пг/мл), ніж у жінок без патології ендометрія (52,92±5,81 пг/мл, p<0,001). У порівнянні з цим, рівень ПГ суттєво нижче, ніж у жінок без патології ендометрія (7,19±0,69 і 26,38±2,89 нмоль/л, p<0,001). Достовірних відмінностей у вмісті Прл між групами не виявлено (429,88±43,07 мМО/мл і 451,09±44,87 мМО/мл, p=0,475).

У пацієнток з НМТ і ГПЕ спостерігався вищий вміст Т (2,91±0,29 нмоль/л), ніж у жінок без патології ендометрія (2,59±0,24 нмоль/л, p=0,123), а рівень ГЗСС був статистично значимо нижчий (33,05±3,03 нмоль/л), ніж у жінок групи 2 (64,98±6,77 нмоль/л, p<0,001).

У пацієнток з НМТ і ГПЕ мало місце достовірно вищий вміст лептину, ніж у жінок з НМТ без патології ендометрія – 97,01±9,03 нг/мл і 85,02±8,08 нг/мл (p=0,048), також як і рівень інсуліну у пацієнток групи 1 був статистично значимо вище, ніж у жінок групи 2 (33,06±3,07 і 19,03±1,89 мМО/мл, p<0,001).

Достовірних відмінностей в рівні К та ДЕА-С в сироватці крові в обстежених жінок не виявлено.

Отже, для пацієнток з НМТ, що страждають на ГПЕ, характерний статистично значимо вищий вміст Е2, Т, лептину та інсуліну на фоні зниження рівня ПГ, ГЗСС. У порівнянні з цим, вміст К та ДЕА-С був без достовірних відмінностей.

При оцінці особливостей метаболічних процесів встановлено, що рівень глікемії натщесерце у пацієнток групи 1 (5,69±0,57 ммоль/л) достовірно вище, ніж у жінок групи 2 (5,31±0,49 ммоль/л, p=0,026). Рівень глікемії після харчового навантаження між групами статистично значимо не розрізнявся (p=0,251).

Крім того, нами виявлена достовірна відмінність вмісту окремих фракцій ліпідів у пацієнток з НМТ і ГПЕ і жінок з НМТ без патології

ендометрія: вищий вміст ЛПНЩ – 3,62±0,37 ммоль/л (p=0,027), ТГ – 1,79±0,21 ммоль/л (p<0,001) і нижче – ЛПВЩ – 1,03±0,11 ммоль/л (p<0,001) в групі 1, вищий показник КА – 4,41±0,39 (p<0,001). Рівень ХС достовірно між групами не розрізнявся (5,49±0,61 і 5,29±0,52 ммоль/л відповідно, p=0,389).

Отже, стан метаболічних процесів у пацієнток репродуктивного віку з НМТ характеризується високим рівнем глікемії натщесерце і через 2 години після навантаження, що побічно свідчить про наявність інсулінорезистентності, а також змінами ліпідного обміну: гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ХС-ЛПНЩ, зниженням рівня ХС-ЛПВЩ, підвищенням КА. У хворих з НМТ і ГПЕ виявлений достовірно вищий вміст ТГ (p<0,001), КА (p<0,001) і нижче – ХС-ЛПВЩ (p<0,001) в порівнянні з жінками без патології ендометрія. Отримані дані корелюють із результатами досліджень багатьох авторів [50, 154].

В останні роки в сучасній літературі велике значення приділяється вивченню кореляційних взаємозв'язків між клінічними на лабораторними показниками [74, 77].

За нашими даними, у пацієнток з НМТ і ГПЕ на відміну від жінок з НМТ без ГПЕ встановлені статистично значимі прямі помірної сили кореляційні залежності між тривалістю НМТ і рівнем інсуліну, лептину, Е2, рівнем глікемії; ІМТ і рівнем ТГ; між Е2 і лептином; Е2 і інсуліном; лептином і інсуліном; лептином і Т; інсуліном і Т, а також зворотна кореляційна залежність між інсуліном і ГЗСС; ІМТ і рівнем ГЗСС; ПГ і ХС; ТГ і лептином.

Жінки з НМТ без ГПЕ характеризувалися сильнішою прямою кореляційною залежністю між рівнем лептину і інсуліну; помірною залежністю між рівнями Е2 і К; Т і К; Т і лептину; Е2 і Т; зворотнім помірної сили кореляційним зв'язком між лептином і ГЗСС; відсут-

ністю статистично значимого взаємозв'язку між ПГ і рівнем ХС і лептину.

Виявлені статистично значимі кореляційні залежності між рівнем лептину і інсуліну, лептину і ГЗСС, лептину і Т, а також між рівнем інсуліну і Т, інсуліну і ГЗСС у пацієнток з НМТ вказують на можливу роль лептину і інсуліну у формуванні гіпертестостеронемії і зниженні рівня ГЗСС.

Встановлені статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (Е2, Т, ПГ), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказують на можливу роль тривалості НМТ, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня ГЗСС, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія) у жінок з НМТ і ГПЕ репродуктивного віку.

Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів в жінок із НМТ та ГПЕ в репродуктивному віці.

Ефективність терапії, що проводиться, оцінювали на підставі сучасних критеріїв [70, 166] клінічної картини перебігу захворювання (через 3, 6, 12, 24 місяці від початку лікування), оцінки мінливості параметрів серединної структури матки при контрольному УЗД органів малого тазу (через 3, 6, 12, 24 місяці від початку лікування), а також на підставі аналізу морфологічних змін ендометрія при біопсії слизової порожнини матки, що проводиться через 6 місяців після початку лікування.

Безпеку оцінювали протягом 6 місяців від початку лікування шляхом оцінки появи небажаних явищ, також оцінкою гормонально-метаболічного профілю до і після лікування (візит 0 і візит 3).

Згідно отриманих результатів, в підгрупі 1.1, жінки якої отримували а-ГнРГ, в 100,0% хворих реєстрували клінічну ефективність терапії, що проводили, а саме – відсутність маткових кровотеч. У 53,3% пацієнток підгрупи 1.2 на тлі лікування норетістероном виявлено маткові кровотечі. У пацієнток підгрупи 1.3, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, маткові кровотечі спостерігали в 30,0% хворих.

При динамічній трансвагінальній ехографії товщина ендометрія на 5–6-й день МЦ через 6 місяців після лікування у пацієнток підгрупи 1.1, за даними УЗД, складала 3,59±0,47 мм, що було достовірне менше, ніж у жінок підгруп l.2 і 1.3 – 6,81±0,59 мм ($p<0,001$) і 7,58±0,69 мм ($p<0,001$) відповідно.

При динамічному моніторингу ультрасонографії органів малого тазу у пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порівняно з пацієнтками, що отримують норетістерон і естроген-гестагенний препарат, на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці ($p<0,001$), після закінчення гормонотерапії через 6 місяців ($p<0,001$), а також через 12 місяців ($p<0,001$) і 24 місяці ($p<0,001$). Товщина ендометрія у жінок, що отримують норетістерон, достовірно не відрізнялася від УЗ-параметрів серединної структури матки в пацієнток, пролікованих КОК.

При морфологічному дослідженні біоптату ендометрія, отриманого під час контрольної гістероскопії, що проводиться після закінчення курсу гормонотерапії, ефективність лікування була представлена таким чином: гіперплазія ендометрія була відсутня в 100,0% хворих, що отримують а-ГнРГ, у 63,3% пацієнток – норетістерон, в 50,0% – КОК. При застосуванні а-ГнРГ ефективність терапії достовірно вище, ніж у пацієнток, пролікованих норетістероном ($p<0,001$) і КОК ($p<0,001$).

У пацієнток 1.1 підгруп через 6-12 місяців після лікування рецидиви захворювання були відсутні, в 1.2 підгрупі частота рецидивів склала 46,7% (p<0,001), в 1.3 підгрупі – 63,3% (p<0,001).

Рецидивуючий перебіг ГПЕ через 24 місяці спостереження зареєстровано у 6,7% пацієнток після терапії а-ГнРГ, в 46,7% хворих, що отримували норетистерон, і у 63,3% жінок, пролікованих КОК. Рецидив захворювання у хворих після курсу лікування а-ГнРГ спостерігався у пацієнток, що не виконували рекомендації щодо корекції маси тіла (дієтотерапія, збільшення фізичного навантаження) [78, 174]. Оперативне лікування з огляду на відсутність ефекту від лікування, рецидивуючим перебігом ГПЕ у поєднанні з аденоміозом і міомою матки проведено у однієї (3,3%) пацієнтки, що отримувала а-ГнРГ, і у 7 (23,3%) жінок, яким призначали норетістерон.

Отже, у пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці (p<0,001), після закінчення гормонотерапії (через 6 місяців) (p<0,001), а також через 12 місяців (p<0,001) і 2 роки (p<0,001) зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порівняно з пацієнтками, що отримували норетістерон і естроген-гестагенний препарат. У підгрупі 1.1 в 100% хворих спостерігалася ефективність терапії, що проводили, відсутність маткових кровотеч. При лікуванні норетістероном і КОК спостерігали достовірне збільшення частоти міжменструальних маткових кровотеч (p<0,001 і p=0,018), нерегулярних МЦ (p<0,001), а також рецидивів ГПЕ (p<0,0001 і p<0,001) в порівнянні з жінками, що отримували а-ГнРГ бусерелін. У пацієнток, що отримували естроген-гестагенний препарат, відмічено достовірно меншу частоту маткових кровотеч відносно жінок, яким призначали норетістерон (p=0,024). Достовірних відмінностей в ефективності гормонотерапії у хворих підгруп 1.2 і 1.3 не виявлено.

Для оцінки ефективності лікування найбільш інформативними є показники ендокринологічного статусу [77].

Згідно отриманих нами результатів, у пацієнток 1.1 підгруп після лікування виявлено достовірне зниження вмісту інсуліну натщесерце з 32,42±3,49 до 17,59±1,11 мМО/мл (p=0,003), Е2 з 79,61±7,8 до 36,49±3,59 пг/мл (p<0,001), Прл з 461,81±47,88 до 279,49±26,33 мМО/л (p<0,001), Т з 2,89±0,31 до 2,41±0,25 нмоль/мл (p=0,043), К з 479,19±39,42 до 289,37±30,69 нмоль/л (p<0,001), лептину з 101,49±10,51 до 79,92±7,69 нг/мл (p<0,001), ТТГ з 2,31±0,25 до 1,39±0,12 мМО/мл (p<0,001), а також значиме підвищення рівня ПГ: з 7,31±0,72 до 17,69±1,73 нмоль/л (p<0,001) та рівня ГЗСС: з 32,19±3,27 до 48,66±4,19 нмоль/л (p=0,013).

Результати вмісту гормонів в сироватці крові у пацієнток репродуктивного віку з НМТ при лікуванні ГПЕ а-ГнРГ, прогестином і естроген-гестагенним препаратом свідчать, що у пацієнток підгрупи 1.2 при дослідженні гормонального статусу зареєстровано значиме зниження вмісту Е2 з 82,58±8,28 до 66,51±6,65 пг/мл (p=0,048), підвищення рівня ПГ: з 6,97±0,68 нмоль/л до 10,99±1,07 нмоль/л (p<0,001).

У пацієнток, пролікованих норетістероном, при дослідженні гормонального статусу спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну з 32,52±3,54 до 38,03±3,73 мМО/мл (p=0,365) і зниження ГЗСС з 32,77±3,12 до 30,23±2,89 нмоль/л (p=0,325), проте достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

Виявлені статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.2 після лікування: вищий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,012), К (p=0,007), Прл (p<0,001), Е2 (p<0,001), ДЕА-С (p=0,018) і низький ГЗСС (p<0,001) і ПГ (p<0,001) у жінок, що отримували норетістерон, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

У пацієнток підгрупи 1.3 при дослідженні гормонального статусу виявлено достовірне зниження вмісту Е2 (p<0,001) і підвищення рівня ПГ (p<0,001) до і після лікування. Спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну з 32,11±3,09 до 38,19±3,29 мМО/мл (p=0,313), проте достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

Зареєстровані статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами 1.1 і 1.3 після лікування: вищий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,003), К (p=0,002), Прл (p=0,002), Е2 (p=0,004), ДЕА-с (p<0,001), ТТГ (p<0,001) і низький ЗГСС (p=0,005) і ПГ (p=0,009) у жінок, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат, в порівнянні з пацієнтками, пролікованими а-ГнРГ.

Отже, при вживанні в терапії ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ а-ГнРГ спостерігалося статистично значиме зниження рівня Е2, Прл, Т, К, лептину і інсуліну. При використанні норетістерону і КОК спостерігали деяке підвищення рівня інсуліну.

Виявлені статистично значимі відмінності у вмісті гормонів між підгрупами після лікування: у пацієнток, пролікованих а-ГнРГ, нижчий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,012), К (p=0,007), Прл (p<0,001), Е2 (p<0,001) і високий ГЗСС (p<0,001) і ПГ (p<0,001) в порівнянні з хворими, що отримували норетістерон.

У жінок, пролікованих а-ГнРГ, після лікування зареєстровано статистично значимо нижчий вміст інсуліну (p<0,001), лептину (p=0,003), К (p=0,002), Прл (p=0,003), Е2 (p=0,005), ДЕА-С (p<0,001) і ТТГ (p<0,001), ніж у пацієнток, що отримували комбінований естроген-гестагенний препарат.

При оцінці стану вуглеводного і ліпідного обмінів на тлі лікування ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ встановлено, що у пацієнток, пролікованих а-ГнРГ, не відмічено несприятливого впливу на метаболічні процеси, виявлено поліпшення показників вуглеводного

і ліпідного обмінів (статистично значиме зниження глікемії натще-серце, зниження рівня глюкози через 1 і 2 години, зниження рівня ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, а також підвищення ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

При використанні в лікуванні ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ норетістерону спостерігали достовірне підвищення рівня глюкози натощак і через 2 години після харчового навантаження, посилювання атерогенних змін в сироватці крові (підвищення ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, зниження ХС-ЛПВЩ (p<0,001).

На тлі лікування КОК в даної категорії хворих зареєстровані менш виражені недостовірні зміни вуглеводного обміну і значиме підвищення рівня ХС-ЛПНЩ (p=0,004).

Оцінку змін основних антропометричних показників на тлі лікування ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ проводили після закінчення курсу гормонотерапії, що на думку ряду авторів є достатньо інформативним [82, 181].

У жінок, що отримували а-ГнРГ (підгрупа 1.1), зареєстровано статистично значиме зниження маси тіла до і після терапії (p=0,041), у середньому, на 7,29±0,72 кг, зменшення ІМТ (p<0,001), ОТ (p=0,008) і співвідношення ОТ/ОС (p=0,001). У підгрупі l.2 після лікування спостерігали збільшення маси тіла, в середньому, на 6,91±0,68 кг, а також показників ІМТ, ОТ і ОТ/ОС, але достовірних відмінностей в показниках не виявлено.

У підгрупі 1.3 спостерігали збільшення маси тіла, у середньому, на 5,09±0,53 кг, а також показників ІМТ, ОТ і ОТ/ОС, проте достовірних відмінностей в показниках до і після лікування не виявлено.

Після лікування в пацієнток, що отримували а-ГнРГ, спостерігали достовірно менші показники маси тіла ІМТ (p<0,001), ОТ (p=0,008), ОС (=0,022) і співвідношення ОТ/ОС (p=0,038) порівняно з хворими підгрупи l.2, що проліковані норетістероном.

Порівняно з жінками, що отримували КОК, в підгрупі 1.1 після лікування зареєстровані значимо менші значення ІМТ ($p<0,001$), ОТ ($p=0,008$), ОС ($p=0,049$), співвідношення ОТ/ОС ($p=0,044$).

У пацієнток, що отримували а-ГнРГ, статистично значиме зменшення ІМТ виявлено до 5-го місяця лікування, найбільш виражене до 6-го місяця. Протягом 6 місяців після закінчення курсу лікування спостерігали стабілізація показників ІМТ в межах 33,58-33,72 кг/м^2.

Отже, при використанні в терапії ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ а-ГнРГ через 6 місяців після лікування зареєстровано статистично значиме зниження маси тіла, в середньому, на 7,29±0,72 кг, достовірно менші значення ІМТ ($p<0,001$), ОТ ($p=0,008$), ОС ($p<0,05$), співвідношення ОТ/ОС ($p<0,05$) порівняно з жінками, що отримували норетістерон і КОК. При вживанні норетістерону в даної категорії хворих виявлено збільшення маси тіла на 6,91±0,68 кг, у жінок, що отримували КОК, – на 5,09±0,53 кг. У пацієнток, що отримували норетістерон, зареєстровані статистично значимо великі показники ОТ ($p=0,006$) і співвідношення ОТ/ОС ($p<0,001$), ніж у пацієнток, що приймали КОК.

При порівнянні показників вуглеводного і ліпідного обмінів після лікування у пацієнток, яким призначали а-ГнРГ, виявлено статистично значиме зниження глікемії натщесерце і постпрандіальної глікемії, зниження вмісту ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, а також підвищення ХС-ЛПВЩ. При використанні норетістерону зареєстровано достовірне підвищення рівня глюкози натщесерце і через 2 години після харчового навантаження, підвищення ТГ, ХС-ЛПНЩ, КА, зниження ХС-ЛПВЩ. На тлі лікування КОК спостерігалося значиме підвищення рівня ХС-ЛПНЩ ($p=0,005$).

У пацієнток, яким з метою лікування ГПЕ призначали а-ГнРГ, зареєстровані достовірно менші значення товщини ендометрія порів-

няно з пацієнтками, що отримували норетістерон і КОК на тлі лікування, що проводиться, через 3 місяці, після закінчення гормонотерапії, а також через 12 і 24 місяці. У підгрупі 1.1 у всіх хворих виявлено ефективність терапії, що проводили, відсутність маткових кровотеч. На тлі лікування гестагеном і КОК спостерігали достовірне збільшення частоти рецидивуючих маткових кровотеч, в порівнянні з жінками, пролікованими а-ГнРГ, а також рецидивуючого перебігу ГПЕ. Достовірних відмінностей в ефективності гормонотерапії у хворих підгруп 1.2 і 1.3 не встановлено.

Проведене дослідження дозволило виявити основні показники, що визначають ризик неефективності лікування і рецидивуючого перебігу ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ (n=90). У сучасній літературі [106, 190] цьому питанню приділяється особливе значення.

Методом покрокового дискримінантного аналізу з 163 параметрів було відібрано 11 найбільш значимих чинників, що впливають на формування рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ.

Згідно з результатами нашого дослідження, чинниками ризику в рецидиві ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з ожирінням є метаболічні порушення: гіперглікемія > 5,7 ммоль/л (p=0,001), вміст ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л і ТГ > 1,7 ммоль/л.

Чинником ризику в рецидиві ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ є тривалість НМТ більше 10 років (p=0,005). Істотну роль відіграє ступінь тяжкості НМТ (ІМТ>35,0 кг/м2) і андроїдний тип розподілу жирової тканини (відношення ОТ/ОС>0,92; p=0,001).

Збільшення ризику рецидиву ГПЕ спостерігається у пацієнток з тривалістю безпліддя більше 10 років (p=0,004). Істотне значення в рецидиві ГПЕ має вміст гормонів в сироватці крові: Е2 > 77,0 пг/мл, Т > 2,5 нмоль/л, лептину > 50,0 нг/мл.

Для виявлення чинників ризику рецидиву ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку з НМТ проведений кореляційно-регресійний аналіз між основними параклінічними і лабораторними показниками у пацієнток з ожирінням і рецидивуючим перебігом ГПЕ (n=40) і жінок з ГПЕ без рецидиву захворювання ендометрія (n=50).

При порівняльній характеристиці кореляційних залежностей у жінок з НМТ і ГПЕ встановлено, що у хворих з НМТ і рецидивуючим перебігом ГПЕ спостерігається сильніший кореляційний зв'язок між тривалістю НМТ і тривалістю АГ (r=0,67; p=0,021), тривалістю безпліддя (r=0,41; p<0,001), а також тривалістю НМТ і рівнем глікемії (r=0,59; p=0,003), Е2 (r=0,72; p<0,001), лептину (r=0,55; p=0,018), інсуліну (r=0,45; p=0,043), ХС (r=0,52; p=0,0032, ХС-ЛПНЩ (r=0,68; p<0,001), в порівнянні з жінками без рецидиву патології ендометрія.

Пацієнтки з НМТ без рецидиву ГПЕ мали схожі взаємозв'язки між клінічними і лабораторними параметрами, проте кореляційний зв'язок між показниками був слабкіший.

Тобто, при аналізі предикторів рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку з НМТ найбільш значимими чинниками є ступінь тяжкості НМТ і характеру розподілу жирової тканини, тривалість НМТ і безпліддя, наявність метаболічних (гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ХС-ЛПВЩ), а також гормональних порушень (гіперестрадіолемія, гіпертестостеронемія, гіперлептинемія).

Отже, в результаті проведеного дослідження встановлено, що пацієнтки репродуктивного віку з НМТ, що страждають ГПЕ, мають більш виражені метаболічні порушення відносно пацієнток з НМТ без ГПЕ, встановлені 11 найбільш значимих чинників ризику неефективності терапії і рецидивуючого перебігу ГПЕ, визначений вплив на метаболізм різних видів гормонального лікування. Встановлено, що найбільш ефективним і безпечним відносно дії на метаболічні процеси і

гормональний статус є застосування а-ГнРГ в цієї категорії хворих. Застосування норетістерону і КОК у жінок репродуктивного віку з НМТ для лікування ГПЕ можливо за відсутності виявлених чинників ризику.

Встановлені сильніші кореляційні залежності у жінок з рецидивом гіперплазії ендометрія і НМТ між тривалістю захворювання і рівнем глікемії, вмістом Е2, лептину, інсуліну, ХС, ХС-ЛПНЩ в порівнянні з жінками без рецидиву гіперплазії ендометрія підтверджують вплив метаболічних порушень на ризик рецидиву захворювання.

Облік особливостей метаболічного профілю у пацієнток з НМТ при призначенні гормональної терапії сприятиме більш диференційованому підходу і підвищенню ефективності лікування ГПЕ, попередженню втрати фертильносте і розвитку раку ендометрія. Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров’я.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – зниження частоти рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла на основі удосконалення та впровадження алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про недостатню ефективність профілактики рецидивів патологічних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла.

2. Жінки репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла характеризуються високими значеннями індекса маси тіла (36,3±3,8); переважним (80,0%) абдомінальним характером розподілу жирової тканини; значною частотою екстрагенітальних захворювань (есенціальна гіпертензія – 60,0%; патологія гепатобіліарної системи – 23,3%; захворювання щитоподібної залози – 16,7% та цукровий діабет – 10,0%), а також запальних захворювань статевих органів (73,3%) та міоми матки (23,3%).

3. Ендокринологічний статус жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла характеризується підвищеним рівнем естрадіолу, тестостерону, лептину та інсуліну при одночасному зниженні вмісту прогестерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди та незмінному рівні кортизолу та дегідроепіандростерона сульфату.

4. У жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла встановлені статистично значимі кореляційні залежності між вмістом статевих стероїдів (естрадіол, тестостерон, прогестерон), рівнем гормонів, що регулюють харчову поведінку і метаболізм, а також рівнем ліпідів в сироватці крові вказу-

ють на можливу роль тривалості надлишкової маси тіла, а також його ступеня тяжкості на формування гіперестрадіолнемії, гіпертестостеронемії, гіпопрогестеронемії, зниження рівня глобуліна, що зв'язує статеві стероїди, посилювання метаболічних порушень (гіперглікемії, дисліпідемія).

5. При порівняльній оцінці ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок із надлишковою масою тіла було встановлено, що частота рецидивів через 24 місяці має місце у 6,7% пацієнток після терапії а-ГнРГ, у 46,7% хворих, що отримували норетістерон, і у 63,3% жінок, пролікованих комбінованими оральними контрацептивами. Рівень вимушеного оперативного лікування (гістеректомія) складає 3,3% у жінок, які отримували а-ГнРГ та 23,3% – норетістерон та комбіновані оральні контрацептиви.

6. Встановлені сильніші кореляційні залежності у жінок репродуктивного віку з рецидивом гіперплазії ендометрія і надлишковою масою тіла між тривалістю захворювання і рівнем глікемії, вмістом естрадіолу, лептину, інсуліну, холестерину ліпопротеїдів низької щільності в порівнянні з жінками без рецидиву гіперплазії ендометрія підтверджують негативний вплив метаболічних порушень на ризик рецидиву захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами ендометрія та надлишковою масою тіла для лікування найбільш ефективним і безпечним відносно дії на метаболічні процеси і гормональний статус є застосування а-ГнРГ. Використання норетістерону і комбінованих оральних контрацептивів можливо за відсутності виявлених чинників ризику.

2. З метою прогнозування ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із надлишковою масою тіла необхідно враховувати найбільш значимі чинники ризику неефективності терапії і рецидивуючого перебігу (таблиця).

Фактор	*F-статистика виключення*	*P*
Значення ОТ/ОС > 0,92	30,698	0,001
Гіперглікемія > 5,7 ммоль/л	21,371	0,001
Тривалість безпліддя > 10 років	12,498	0,004
Гіперлептинемія > 50 нг/мл	4,701	0,049
Рівень тестостерону > 2,5 нмоль/л	4,461	0,059
Тривалість ожиріння > 10 років	2,839	0,121
Рівень ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л	1,832	0,204
Відсутність пологів	1,831	0,205
Рівень естрадіолу > 77 пг/мл	1,799	0,208
Рівень ТГ > 1,7 ммоль/л	1,087	0,318
Значення КА > 4,0	0,005	0,955

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абоян ИА, Бородин ВГ, Маликов ЛЛ, и др. Терапевтические возможности агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;60(2):121–5.

2. Аганезова НВ, Аганезов СС. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Акушерство и гинекология. 2016;6:18–25.

3. Агеева М. И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Изд. дом Видар-М, 2000. 112 с.

4. Адамян ЛВ. Эндометриозы: Руководство для врачей: М.: Медицина, 2015. 320 с.

5. Артымук НВ, Шакирова ЕА. Эффективность лечения простой гиперплазии эндометрия антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Журнал акушерства и женс. болезней. 2013;62(1):16–21.

6. Бабкина ТМ, Дельва КМ. Первичный и вторичный поликистоз яичников. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2012;3:77–89.

7. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекологіі. Клінічна медицина. 2016;2:76–82.

8. Балоболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2008. 752 с.

9. Беляков НА. Метаболический синдром у женщин: СПб: МАПО, 2015. 438 с.

10. Бенюк ВА, Щерба ЕА. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. Здоровье женщины. 2017;8:44–50.

11. Бенюк ВА, Курочка ВВ, Винярський ЯМ, Гончаренко ВС. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія

у жінок репродуктивного віку. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 15(2):20–8.

12. Берштейн ЛМ. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практическая онкология 2014;5(1):3–8.

13. Бессмертная ВС. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. Архив патологии. 2008;70(4):31–4.

14. Бочкарева НВ, Коломиец ЛА, Кондакова ИВ. Патогенетическое обоснование и результаты комплексной терапии рака эндометрия с использованием ингибиторов арома- тазы. Сибирск онкол журнал. 2017;Прил:20–3.

15. Булавенко ОВ, Дзись НП, Фурман ОВ. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015;3:124–30.

16. Булавенко ОВ, Дзісь НП, Фурман ОВ. Гіперпластичні процеси ендометрію у жінок із надлишковою вагою – це не вирок. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016;1:33–8.

17. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК, Марченко АН. Значение оценки импульсной допплерометрии сосудов маточно-фето-плацентарного комплекса при плацентарной дисфункции. Здоровье женщины. 2013;9:87–90.

18. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК. Динамика допплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11-14 и 19-22 нед в зависимости от ее исхода. Здоровье женщины. 2015;8:112–5.

19. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Сучасний менеджмент діагностики і лікування гіперпластичних процесів

ендометрія: огляд літератури. Здоровье женщины. 2012;9: 45–53.

20. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Яручик СП. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2012;75(5):73–5.

21. Вихляева ЕМ. Руководство по эндокринной гинекологии: Руководство для врачей: М.: МИА, 2006. 768 с.

22. Вороненко НЮ. Влияние дисфункции жировой ткани на развитие гиперпластических процессов эндометрия. Медицина сьогодні і завтра. 2013;1:140–53.

23. Вороненко НЮ. Гормон жирової тканини адипонектин і його біологічна роль у здорових жінок і пацієнток репродуктивного віку із метаболічним синдромом. Український медичний часопис. 2013;4:142–5.

24. Гаспарян НД, Кареева ЕН, Горенкова ОС, и др. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии. Рос вестн акуш-гинек. 2014;2;25–7.

25. Гойда НГ, Вдовиченко ЮП, Моісеєнко РО. Світові, європейські та вітчизняні стратегії збереження репродуктивного здоров’я. Медичні перспективи. 2018;3:31–5.

26. Горин ВС, Болдырева СН, Голиков ГЯ. Роль патологии щитовидной железы в развитии гиперпластических процессов в эндометрии: Обзор. Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 2017;4:24–7.

27. Горин ВС, Резниченко ЕВ, Портнова АВ. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного периода с патологией щитовидной железы. Сибирский мед. журн. 2018;4:16–23.

28. Гребенникова ЭК, Цхай ВБ, Пашов АИ. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия. Мать и дитя. 2012;2(49):3–4.

29. Григорян ОР. Терапия метаболического синдрома: коррекция углеводного обмена и артериальной гипертензии. Справочник поликлинического врача: журнал. 20;1:61–3.

30. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57–9.

31. Гус АИ, Серов ВН, Назаренко ТА, Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). Гинекология. 2012;14(2);23–6.

32. Гутикова ЛВ, Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: диагностика, коррекция и профилактика. Гродно: Кубарев Ю.Е., 2016. 119 с.

33. Давыдов АИ, Новрузова НХ, Стрижаков АН. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(4):11–24.

34. Дадали В.А. Биохимические основы действия микрокомпонентов пищи. М.: Авваллон, 2011. 184 с.

35. Датхаева З. А. Клинико-иммунологические аспекты дисфункциональных маточных кровотечений у женщин раннего репродуктивного возраста [автореферат]. Бишкек: Кыргыская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева. 2009. 25 с.

36. Дедов ИИ, Бутрова СА. Сидром поликистозных яичников и метаболический синдром. Ожирение и метаболизм. 2014;7(6):30–40.

37. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бугрова СА. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2016;1(6):6–13.

38. Демидов ВН, Терская ЛВ, Полянова ЮВ. Значение поликлинического скрининга в снижении заболеваемости раком эндометрия. Sonage international. 2001;8:60–4.

39. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы матки : клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей [автореферат]. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет. 2009. 46 с.

40. Дубоссарская АМ. Маточные кровотечении в репродуктивном возрасте. Здоровье Украины. 2011;2:44–6.

41. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров'я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:82–106.

42. Ещенко ОИ. Морфологические и иммуногистохимические особенности в плацентарном барьере. Патологія. 2012;1:24–8.

43. Єфіменко ОО, Дейнюк КД. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія в жінок різного віку. Репродуктивная эндокринология. 2018;4:28–30.

44. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Коваленко ТМ. Ожиріння у жінки як причина репродуктивних проблем. Здоровье женщины. 2017;10:34–8.

45. Железнов БИ, Стрижаков АН, Лебедев ВА. Клиника, диагностика и лечение полипов эндометрия. Акушерство и гинекология. 2016;11:73–7.

46. Жирняков АИ. Комплексный подход к гормонотерапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6(6):1140–1.

47. Жураківський ВМ. Клініко-морфологічна характеристика гіперпластичних процесів матки у жінок з ожирінням та ектрагенітальною патологією в динаміці комплексного лікування. Актуал. пробл. сучасн. мед. : Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2017;17(4-1):112–6.

48. Задорожная ТД, Подольский ВВ, Ещенко ОИ, Арчакова ТН, Килихевич СМ, Парницкая ОИ, и др. Морфологические и иммунногистохимические особенности онкомаркеров в плацентарном барьере. Патологія. 2012;1:38–41.

49. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Косей НВ. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012;1(3):5–12.

50. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Бондарук ОЯ, Гак ОІ. Роль мікст-інфекцій при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу у жінок з безплідністю. Здоровье женщины. 2019;8(144):58–63.

51. Кириллова ЕН. Оптимизация диагностики и лечения патологии эндо- и миометрия у женщин с метаболическими нарушениями [автореферат]. Минск: Белорусский государственный медицинский университет. 2018. 20 с.

52. Киселев ВИ, Сидорова ИС, Унанян АЛ. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. 468 с.

53. Клинышкова ТВ, Фролова НБ, Мозговой СИ. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010;3:16–20.

54. Клинышкова ТВ, Фролова НБ, Мозговой СИ. Результаты комплексной оценки состояния эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия. Мать и дитя. 2017;1:241–5.

55. Коваленко ЕП, Татарчук ТФ, Кубышкин АВ. Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов. Здоровье женщины. 2015;7(63):142–5.

56. Коган ЕА, Кудрина ЕА, Станоевич ИВ. Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки. Врач. 2019;3.19–23.

57. Коган ТА, Файзулина НМ, Коган ЕА. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2013;8:46–51.

58. Коломиец ЛА. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск: Изд-во НТЛ, 2017. 186 с.

59. Кондриков НИ, Асатурова АВ, Могиревская ОА. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации. Акушерство и гинекология. 2011;3:42–6.

60. Коритко ОО. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;7:22–6.

61. Коротких ИН, Бригадирова ВЮ, Ходасевич ЭВ, Корж ЕВ. Влияние ожирения на риск развития гиперпластических процессов эндометрия. Вестн. новых мед. технологий. 2013;20(2):92–4.

62. Костіков ВВ. Роль ендокринно-метаболічних порушень у патогенезі доброякісних гіперпластичних захворювань матки. Здоровье женщины. 2017;10:75–8.

63. Коханевич ЕВ, Ганина КП, Мицкевич ВЕ. Гиперпластические процессы и рак эндометрия. Журнал практического врача. 2008;4:23–31.

64. Кравчун НО. Патологія репродуктивних органів у жінок із метаболічним синдромом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;4:70–7.

65. Кузнецова ИВ. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. Трудный пациент. 2010;8(1-2):18–22.

66. Кузнецова ИВ. Гиперпластические процессы эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;6(5): 68–77.

67. Кузнецова ИВ. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: Гедеон Рихтер, 2009. 48 с.

68. Кузьоменська МЛ, Довгаль ЛВ. Діагностика та лікування атипової гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці. Здоровье женщины. 2013;9:78–80.

69. Макаров ИО, Боровкова ЕИ. Контрацепция у женщин с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(1):36–40.

70. Макарчук ОМ, Абдулбасет Мослем Абдулрахман. Особливості перебігу гіперпластичних процесів матки у жінок з ожирінням. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):58–60.

71. Максудова НМ, Исматова МИ, Нурханова НО. Коррекция гиперплазии эндометрия у пациенток фертильного возраста с метаболическими нарушениями. Непрерывное медицинское образование и наука. 2015;10(3):15–7.

72. Манухин ИБ, Геворкян МА. Ановуляция и инсулинорезистентность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 416 с.

73. Манухин ИБ. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 320 с.

74. Минцер ОП. Статистические методы исследования при выполнении диссертационных работ. Практическая медицина. 2016;3:78–85.

75. Мицич Д, Цвийович Г, Кендерешки А. Роль лептина в нарушении репродуктивной функции при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2016;3:2–8.

76. Мкртумян АМ, Чагай НБ. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью. Проблемы репродукции. 2015;5:55–9.

77. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. 540 с.

78. Носенко ОМ, Дорошенко ВЕ. Лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрію у пацієнток з безпліддям залежно від їхньої маси тіла. Репродуктивная эндокринология. 2014;2:104.

79. Оганов Р.Г. Метаболический синдром: реальность или красивая гипотеза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7:110.

80. Озолиня ЛА, Большакова ОВ, Болдина ЕБ. Комплексный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с ожирением. Материалы XII Всерос. научного форума «Мать и дитя». М., 2011;382–3.

81. Пашков ВМ, Лебедев ВА, Коваленко МВ. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;5(3):51–9.

82. Пирогова ВИ, Гроховская МВ, Кишакевич ИТ. Эффективность применения бусерелина в лечении доброкачественных опухолевых и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы. Здоровье женщины. 2016;1(25):134–6.

83. Пирогова ВІ. Перинатальні інфекції як причина плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2009;3(23):36–9.

84. Подзолкова НМ, Кузнецова ИВ. Гиперпластические процессы эндометрия: учебн. пособие. М., 2017. 31 с.

85. Подзолкова НМ, Подзолков ВИ, Глазкова ОЛ. Метаболический синдром: две грани единой проблемы. Акушерство и гинекология. 2013;6:28–30.

86. Полина МЛ. Генетические детерминанты гинекологических и маммологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [автореферат]. М: Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. 2008. 24 с.

87. Прилепская ВН, Цаллагова ЕВ. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины. Акушерство и гинекология. 2011;5:51–55.

88. Прокопюк ОС, Лазуренко ВВ, Мурызина ИЮ, Прокопюк ВЮ, Чуб ОВ. Онкогенный риск, ассоциированный с ожирением, у женщин в перименопаузальном периоде. Харківська хірургічна школа. 2014;6:97–100.

89. Пронин СМ, Андреева ЮЮ, Новикова ЕГ, и др. Клиническая значимость морфологической классификации гиперпластических процессов эндометрия. Российский онкологический журнал. 2016;6:49–51.

90. Радзинский ВЕ. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы. Журнал акушерства и жен. болезней. 2003;52(3):25–7.

91. Рожковська ИМ. До питання щодо оптимальної тактики ведення хворих з поліпами ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018;2:49–50.

92. Романовская АГ. Дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия [автореферат]. Ростов н/Д: Ростовский государственный медицинский университет. 2009. 21 с.

93. Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Каппушева ЛМ. Гистероскопия. Атлас и руководство. Москва: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. 248 с.

94. Семенюк АО. Оптимізація ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі патології грудних залоз та надлишкової маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):120–5.

95. Семенюк АО. Оптимізація діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі надлишкої маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(3):94–8.

96. Семенюк АО. Особливості патогенезу доброякісних гіперпластичних захворювань матки у жінок з метаболічним синдромом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л .Шупика. 2018;31(2):123–32.

97. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на фоні метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(1):142–7.

98. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3(43):28–31.

99. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. М,: МЕДпресс-информ, 2017. 512 с.

100. Скачков НН. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом [автореферат]. Ростов н/Д: Ростовский государственный медицинский университет. 2010. 23 с.

101. Сметник АА. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы)). Проблемы репродукции. 2011;3:11–5.

102. Станоевич ИВ, Кудрина ЕА, Жолобова МН, Масякина АВ, Ковалева АМ. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. Архив клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(3):149–55.

103. Сумина НВ. Оптимизация диагностики и тактики ведения женщин с хронической ановуляцией различного генеза [автореферат]. Самара: Самарский государстве. медицинский университет. 2010. 26 с.

104. Сухих ГТ, Чернуха ГЕ, Сметник ВП. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии. Акушерство и гинекология. 2015;5:25–9

105. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? Репродуктивная эндокринология. 2015;5:7–13.

106. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(1):77–87.

107. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы. Здоровье женщины. 2016;3(109):18–23.

108. Татарчук ТФ, Педаченко НЮ, Хомінська ЗБ. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію. Репродуктивная эндокринология. 2014;2:61–9.

109. Тиканова ВВ. Дифференцированное лечение больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения [автореферат]. М.: Рос. нац. исслед. мед. университет имени Н. И. Пирогова. 2005. 24 с.

110. Тихомиров АЛ, Леденкова АА. Актуальность применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012;3:18–22.

111. Феськов ВО, Тучкіна ІО, Лазуренко ВВ. Перебіг та закінчення вагітності у жінок із ендометріозом яєчників після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Міжнародний медичний журнал. 2018;24(1):47–51.

112. Фролова ИИ. Факторы риска рака эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010;9(1):57–66.

113. Фэн И, Сидорова ИС, Станоевич ИВ. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017;1:31–3.

114. Чайка ВК, Холодняк ТИ, Мисуна ГД. Прогнозирование рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Медико-социальные проблемы семьи. 2009;8(2):103–8.

115. Чепелевська ЛА, Рудницький ОП. Аналіз демографічної ситуації в Україні. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:10–31.

116. Чернуха ГЕ, Думановская МР. Современные представления о гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013;7:26–32.

117. Чернуха ГЕ, Кангельдиева АА, Слукина ГВ. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия. Проблемы репродукции. 2015;8(5):36–40.

118. Чернуха ГЕ. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы. Акушерство и гинекология. 2009;4:11–6.

119. Шакирова ЕА, Артымук НВ. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(1):20–5.

120. Шакирова ЕА, Зотова ОА. Состояние метаболических процессов у женшин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(2):76–82.

121. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016 вересень/грудень;10(2–3):58–63.

122. Шешукова НА, Макаров ИО, Овсянн ТВ. Гиперпластические процессы эндометрия : особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011;3:10–5.

123. Шешукова НА, Овсянникова ТВ, Макаров ИО. Молекулярно-биологические особенности гиперпластических процессов эндометрия. Акушерство и гинекология. 2018;8:52–5.

124. Шурпяк СА. Оценка эффективности дифференцированной терапии сочетанной дисгормональной патологии репродуктивных органов у женщин фертильного возраста с коморбидными состояниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(4):534–44.

125. Щербина НА, Ткачева ОВ, Щербина ИН, Липко ОП, Капустник НВ. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом. Здоровье женщины. 2016;4:124–7.

126. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / Укр. ін-т стратег. дослідж. МОЗ України ; редкол.: П. С. Мельник, О. М. Дзюба, М. В. Кудренко [та ін.]. Київ: Медінформ, 2018. 458 с.

127. Яроцький МЄ, Дем’яненко ЛВ. Сучасні погляди на діагностику, лікування та профілактику доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1–2:333.

128. Abbott DH. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. Journal of Endocrinology. 2016;2:174–8.

129. Acmaz G, Aksoy H, Albayrak E, Baser M, Ozyurt S, Aksoy U, Unal D. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women – a high risk group? Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(1):195-8. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.1.195

130. Argenta P, Svendsen C, Elishaev E, Gloyeske N, et al. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. Gynecol Oncol. 2014 Apr;133(1):78-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.005.

131. Argenta PA, Kassing M, Truskinovsky AM, Svendsen CA. Bariatric surgery and endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study. BJOG. 2013 Jun;120(7):795-800. DOI: 10.1111/1471-0528.12100.

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

133. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019 Dec;41(12):1789-1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.

134. Balbi G, Napolitano A, Seguino E, Scaravilli G, Gioia F. The role of hypertension, body mass index, and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia during premenopausal period. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(3):321-5.

135. Balescu I, Bacalbasa N, Copaescu C. The Effect of Bariatric Surgery on Premalignant Endometrial Pathology in Morbidly Obese Patients. Chirurgia (Bucur). 2019 Nov-Dec;114(6):704-710. DOI: 10.21614/chirurgia.114.6.704.

136. Banks WA. Impaired transport of leptin across the blood# brain barrier in obesity is acquired and reversible. American Journal Physiol. Endocrinol. Metab. 2015;285:10–5.

137. Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, Duffy EL, Amneus MW. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. Gynecol Oncol Rep. 2015 Jul 8;13:71-5. DOI: 10.1016/j.gore.2015.07.002.

138. Birscan S, Ensari A, Ozturk S. Immunohistochemikal analysis of c-Myc, c-Jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. Pathol Oncol Res. 2015;11(1):32–9.

139. Bjorntorp P, Boule NG. Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care. 2011;14:241–56.

140. Brinton EA. Lipid abnormalities in the metabolic syndrome. Curr Diab Rep. 2013;3(1):65–72.

141. Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F. Liquid-based endometrial cytology in the management of sonographically thickened endometrium. Diagn Cytopathol. 2007;35(7):398–402.

142. Carino C, Olawaiye AB, Cherfils S. Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells. Int J Cancer. 2018;123(12):278–90.

143. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Front Horm Res. 2013;40:40-50.

144. Champagne CM, Bray GA. Dietary management of the metabolic syndrome – one size fits all? Proc Nutr Soc. 2013;72(3):310–16.

145. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Dec;207:220-226. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.001.

146. Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL, Brown N, Dancz CE, Özel B, Matsuo K. Effectiveness of progestin-based therapy for morbidly

obese women with complex atypical hyperplasia. Arch Gynecol Obstet. 2019 Mar;299(3):801-808. DOI: 10.1007/s00404-019-05059-2.

147. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;125(2):259–64.

148. Di Martino L, Fusco D, Signoriello G, Grauso F. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;125(3):265–69.

149. Doherty JA, Weiss NS, Freeman RJ, et al. Genetic Factors in Catechol Estrogen Metabolism in Relation to the Risk of Endometrial Cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2015;14(2):357–66.

150. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Feb;75(2):135–6.

151. Emons G, Grundker C, Hanf V. Are estrogens carcinogens? Zentralbl Gynakol. 2012;124(12):559–65.

152. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2017;102(1):28–38.

153. Giugale LE, Di Santo N, Smolkin ME, Havrilesky LJ, Modesitt SC. Beyond mere obesity: effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia. Gynecol Oncol. 2012 Nov;127(2):326-31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.014.

154. Gonthier C, Walker F, Luton D, Yazbeck C, Madelenat P, Koskas M. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Apr;133(1):33-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.007.

155. Goossens GH, Blaak EE, Van Baak MA. Possible involement of the adipose tissue renin- angeo- tensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. Obesity Rev. 2013;4:43–55.

156. Guastamacchia E, Resta F, Triggiani V. Evidence for a putative relationship between type2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2014;4:59–66.

157. Haggerty AF, Huepenbecker S, Sarwer DB, Spitzer J, Raggio G, Chu CS, Ko E, Allison KC. The use of novel technology-based weight loss interventions for obese women with endometrial hyperplasia and cancer. Gynecol Oncol. 2016 Feb;140(2):239-44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.033.

158. Haggerty AF, Sarwer DB, Schmitz KH, Ko EM, Allison KC, Chu CS. Obesity and Endometrial Cancer: A Lack of Knowledge but Opportunity for Intervention. Nutr Cancer. 2017 Oct;69(7):990-995. DOI: 10.1080/01635581.2017.1359313.

159. Harrison GS, Wierman ME, Nett TM, et al. Gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells. Endocr Relat Cancer. 2014;11(4):725–48.

160. Heller DS, Mosquera C, Goldsmith LT, Cracchiolo B. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding. J Reprod Med. 2011 Mar-Apr;56(3-4):110-2.

161. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicipathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(2):348–53.

162. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Shirley A. Low-Fat Dietary Pattern and Weight Change Over 7 Years: The Women's Health

Initiative Dietary Modification Trial Ross Prentice. JAMA. 2006;295(1):39–49.

163. Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2013;20(1):45–50.

164. Ivanov S. Clinicopathological analysis in cases with glandular and atypical glandular hyperplasia treated with gestagens. Akush Ginekol. Sofiia 2005;44(4):18–20.

165. Jeffrey D, Browning JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. Clin Invest. 2004;114(2):147–52.

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

167. Koloszar S, Pal Z, Kereszturi A, Vajda G, Pal A, Daru J. Effects of aromatase inhibitor on menopausal hyperplasia in a case of obesity. Climacteric. 2012 Feb;15(1):93-4. DOI: 10.3109/13697137.2011.604143.

168. Kondrikov NI, Silakova AV. Endometrial hyperplastic changes and precancerous conditions : terminology and classification. Arkh Patol. 2016;72(1):60–2.

169. Lacey JV, Mutter GL, Nucci MR, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. Cancer. 2008;113(8):2073–81.

170. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas. 2009;63(1):39–44.

171. Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;18(1):29–34.

172. Legro RS. Obesity and PCOS : implications for diagnosis and treatment. Semin Reprod Med. 2012;30(6):496–506.

173. Libby EF, Azrad M, Novak L, Vazquez AI, Wilson TR, Demark-Wahnefried W. Obesity is associated with higher 4E-BP1 expression in endometrial cancer. Curr Biomark Find. 2014 Jan 15;2014(4):1-7. DOI: 10.2147/CBF.S53530.

174. Linkov F, Edwards R, Balk J. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention : gaps in existing research of modifiable risk factors. Eur J Cancer. 2018;54(12):1632–44.

175. Lurie G., Gaudet MM, Spurdle AB, et al.The Obesity-Associated Polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rsl7782313 and Endometrial Cancer Risk in Non-Hispanic White Women. PLoS One. 2018;6(2):eI6756.

176. MacKintosh ML, Derbyshire AE, McVey RJ, Bolton J, et al. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. Int J Cancer. 2019 Feb 1;144(3):641-650. DOI: 10.1002/ijc.31913.

177. Maglione M, Li Z, Tu W. Arterburn et al.Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med. 2015;142(7):532–46.

178. Mandelbaum RS, Ciccone MA, Nusbaum DJ, Khoshchehreh M, et al. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jan 21:S0002-9378(20)30028-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.273.

179. Mitsuhashi A, Uehara T, Hanawa S, Shozu M. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Support Care Cancer. 2017 May;25(5):1495-1501. DOI: 10.1007/s00520-016-3554-y.

180. Modesitt SC, Hallowell PT, Slack-Davis JK, Michalek RD. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline

endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. Gynecol Oncol. 2015 Aug;138(2):238-45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.015.

181. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv. 2019;79(5):368–78.

182. 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 Feb;29(2):156-9. DOI: 10.3109/09513590.2012.730579.

183. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol. 2007;26(2):103–14.

184. Orbo A, Arnes M, Hancke C, et al. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. Gynecol Oncol. 2008;111(1):68–73.

185. O'Rourke RW. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer, and obesity: convergent mechanisms regulating energy homeostasis and cellular proliferation. Surg Obes Relat Dis. 2014 Sep-Oct;10(5):926-8. DOI: 10.1016/j.soard.2014.03.022.

186. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, et al. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Gynecol Obstet Invest. 2011;72(1):10–4.

187. Özdemir S(1), Batmaz G(2), Ates S(2), Celik C(3), Incesu F(3), Peru C(4). Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. Gynecol Endocrinol. 2015;31(9):725-9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1058355.

188. Poulsen HE, Taylor CW, Sobin LH. Histological typing of female genital tract tumours / H.E. Poulsen. International histological classifications of tumours No 13. WHO, 1989. 13 p.

189. Ramezanali F, Khalili G, Arabipoor A, Bagheri Lankarani N, Moini A. Relationships between Serum Luteinizing Hormone Level, Endometrial Thickness and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients with and without Endometrial Hyperplasia. Int J Fertil Steril. 2016 Apr-Jun;10(1):36-41. DOI: 10.22074/ijfs.2016.4766.

190. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. Obstet Gynecol. 2019;113(3):655–62.

191. Rotenberg O, Fridman D, Doulaveris G, Renz M, Kaplan J, et al. Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Apr;55(4):546-551. DOI: 10.1002/uog.20421.

192. Sahoo SS, Lombard JM, Ius Y, O'Sullivan R, Wood LG, Nahar P, Jaaback K, Tanwar PS. Adipose-Derived VEGF-mTOR Signaling Promotes Endometrial Hyperplasia and Cancer: Implications for Obese Women. Mol Cancer Res. 2018 Feb;16(2):309-321. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0466.

193. Saito S, Ito K, Suzuki T. Orphan nuclear receptor DAX-1 in human endometrium and its disorders. Cancer Sei. 2015;96(10):645–52.

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

195. Sanguankeo A, Upala S. Role of bariatric surgery in obese women with endometrial cancer risk. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214(1):138-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.074.

196. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally. Therap Advan Cardiovasc Dis. 2017;11:7–19.

197. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 May;29(4):516-27. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010.

198. Semenyuk A. Comparative aspects of treatment of endometrial hyperplasiain women of reproductive age with overweight. EUREKA: Health Sciences. 2021;5:43–9.

199. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, et al. A Glycaemic index, glycaemic load and risk of endometrial cancer: a prospective cohort study. Public Health Nutr. 2015;8:912–19.

200. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obes Res. 2014;18(2):180–6.

201. Steinbaum SR. The metabolic syndrome : an emerging health epidemic in women. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):321–36.

202. Suidan RS, He W, Sun CC, Zhao H, et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. Gynecol Oncol. 2017 Apr;145(1):55-60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.025.

203. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, et al. Defect of receptor mediated low density lipoprotein cata- bolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyreoidismin vivo. Proc Natl Acad Sci. USA, 2013;78:2591–5.

204. Tinelli A, Vergara D, Martignago R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer : a clinical review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(11):1101–13.

205. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2019;120(5):1160–175.

206. Upson K, Allison KH, Reed SD, et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(1):36–9.

207. Vereide AB, Kaino T, Sager G, et al. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol. 2016;101(2):214–23.

208. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.

209. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jun;214(6):689.e1-689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.

210. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis. Biol Gut. 2009:58(1):111–7.

211. Xi B., Chandak GR, Shen Y. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;7(9):e45731.

212. Yang B, Xie L, Zhang H, Zhu Q, Du Y, Luo X, Chen X. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients. J Gynecol Oncol. 2018 May;29(3):e35. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e35.

213. Yefimenko OO, Deiniuk KD. Influence of obesity on the development of endometrial hyperplasia in women of various age. Репродуктивная эндокринология. 2018;4:30–3.

214. Yuk JS. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. Peer J. 2016 Aug 24;4:e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374. eCollection 2016.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Семенюк АО. Оптимізація ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі патології грудних залоз та надлишкової маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 2):120–5.

2. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 1):142–7.

3. Семенюк АО. Особливості патогенезу доброякісних гіперпластичних захворювань матки у жінок з метаболічним синдромом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 2):123–32.

4. Семенюк АО. Оптимізація діагностики та лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі надмірної маси тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):94–8.

5. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. Репродуктивне здоров’я жінки. 2020;3(43):28–31.

6. Semenyuk A. Comparative aspects of treatment of endometrial hyperplasiain women of reproductive age with overweight. EUREKA: Health Sciences. 2021;5:43–9.

7. Семенюк АО. Вплив надлишкової маси тіла на тактику ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. 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 2017 року, м. Київ). 2017;28(ч. 2):158.

8. Семенюк АО. Гіперпластичні процеси ендометрія та надмірна маса тіла: діагностика та лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, Київ-Харків-Полтава-Суми). 2017;28(ч. 3):198.

9. Семенюк АО. Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018;31(ч. 1):208.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2017 року, м. Київ), тема «Вплив надлишкової маси тіла на тактику ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, Київ-Харків-Полтава-Суми), тема «Гіперпластичні процеси ендометрія та надмірна маса тіла: діагностика та лікування» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Психологічні аспекти якості життя пацієнток з гіперпластичними процесами матки на тлі метаболічного синдрому» (доповідь, тези).