

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОЛЯКОВА ЄВГЕНІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 618.14-002.18-008.9-07-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ
СТАНІВ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ**

Спеціальність 222 Медицина

Спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник Щербина Микола Олександрович,
доктор медичних наук, професор

ХАРКІВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Полякова Є. М. Оптимізація діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрія при метаболічному синдромі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина. Спеціалізація «Акушерство та гінекологія» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті МОЗ України, 2023.

Активне впровадження у практичну діяльність гінекологів України сучасних новітніх технологій, розробка або втілення світових якісних стандартів обстеження та лікування, забезпечення державою практично всіх медичних установ апаратами ультразвукової діагностики, гістероскопами, надання безоплатного пакету послуг щодо раннього виявлення та лікування раку матки все ще не призвело до зменшення кількості їх випадків. Рак матки, як і раніше, займає провідні позиції як в Україні, так і у світі. Невідповідність фінансових зусиль кінцевому результату очевидна. Тому на сьогодні дуже важливим стає розподіл органічних змін матки на передраковий стан та фонові гіперпластичні процеси; визначення критеріїв розподілу пацієнток на тих, хто потребує лише скринінгових обстежень і тих, хто підлягає кошовному поглибленому обстеженню; з'ясування поширеності захворювань, що формують високий ризик онкопатології; визначення точності тривіальних методів дослідження, можливості використання органозбережних методів лікування – тобто всього, що дає змогу оптимізувати лікування гіперпластичних станів ендометрія і таким чином зменшити захворюваність на рак матки, надати можливість його раннього виявлення, що сприяє розширенню меж «вікна виживання». Саме цим питанням було присвячене проведене дослідження.

Оскільки багато десятиліть визнаними факторами ризику раку ендометрія вважають тріаду метаболічних захворювань з діабету, ожиріння, гіпертонічної хвороби, які є крайнім ступенем прояву метаболічного синдрому, а сам синдром починається повільно та має субклінічний перебіг, доцільно перевірити вплив

таких факторів онкогенезу як інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія та інші метаболічні зрушення, які забезпечують хронічну відносну гіперестрогенію (вісцеральне ожиріння), порушення зв'язування та транспортування гормонів (стеатогепатоз), рецепторного апарату клітин до інсуліну і розвитку гіперглікемії та глюкозотоксичності (інсулінорезистентність), хронічного стресу та хронічного запалення тканин ендотелію (контрінсулярна дія кортизолу), що й було зроблено в цьому дослідженні.

Ретроспективний аналіз проведено у 567 пацієток, обстеження на метаболічний синдром пройшли 368 осіб, поглиблене клініко-лабораторне обстеження з наступним спостереженням – 193 пацієтки.

Встановлено, що поширеність метаболічного синдрому (МС) серед жінок із гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія у середньому в 2,6 разу перевищує показники жінок з нормальним станом ендометрія, які були такими, як і в популяції (18,9 %). Частіше за все МС спостерігався при гіперплазії ендометрія (57,6 %), рідше – при поліпах ендометрія (46,3 %).

Вивчення точності діагностики патології ендометрія виявило високу кількість діагностичних помилок незалежно від метаболічного стану пацієток. При наявності метаболічного синдрому простежується тенденція до збільшення кількості помилок, яка максимально проявляється при гіперплазії ендометрія.

Патогістологічна верифікація діагнозів виявила, що чутливість ультразвукової діагностики при поліпах тіла матки склала 68,93 %, специфічність – 50,94 %, точність – 62,82 %. При гіперплазії ендометрія ці показники складали, відповідно, 51,47 %, 59,09 %, 55,77 %.

Але, незважаючи на велику кількість розбіжностей ультразвукового та патоморфологічного діагнозу, позитивним моментом є те, що з погляду обґрунтованості інтервенційних процедур (діагностичне вишкрібання матки, пайпель-біопсія чи гістерорезектоскопія) відсоток хибних операцій чи маніпуляцій був значно нижчим.

А виявлення у 20,99 % пацієток нез'ясованої морфологічної картини, яка не відповідає жодному морфологічному чи клінічному діагнозу – «сірої зони», що

зумовлює неможливість обґрунтованого спостереження чи лікування жінок, у яких проведено інвазивне внутрішньоматкове втручання, яке, до того ж, недешево обходиться державі, – потребує особливої уваги. При ретельному аналізі було встановлено, що неуточнені гістологічні висновки мають місце при гіперплазіях ендометрія при отриманні біоптату в невідповідну фазу циклу.

Проведено анкетування психологічного стану пацієнток у динаміці для визначення їх особистої та ситуативної тривожності за опитувальником Спілбергера, наявності ознак депресії та її ступеня за шкалою Бека, якості життя за стандартним поширеним опитувальником SF-36 довело, що гіперпроліферативні захворювання ендометрія змінюють якість життя пацієнток. Але ці зміни повільні та субклінічні, і до отримання результатів опитування пацієнтки не усвідомлюють свого стану, не скаржаться, не звертаються по допомогу. Максимальні психологічні розлади та порушення якості життя спостерігаються при гіперплазії ендометрія з атипією, що підтверджує тезу про формування кола психосоматичної патології.

Проведення анкетування щодо психологічного стану та якості життя пацієнтів і його оцінка в онлайн-форматі не потребує спеціальної апаратури, значних витрат часу медперсоналу, але може бути скринінговим тестом обґрунтування необхідності дострокового чи поглибленого обстеження і показником необхідності спеціальної підготовки до проведення діагностичних процедур.

Патоморфологічні дослідження ендометрія виявили, що метаболічні зміни властиві для хронічної гіперестрогенії при вісцеральному ожирінні, порушенні чутливості рецепторного апарату ендометрія внаслідок глюкозотоксичності, яка розвивається при інсулінорезистентності, впливу запальних цитокінів при хронічному запаленні жирових клітин, притаманних ожирінню, порушення транспорту статевих гормонів в умовах стеатогепатозу, який має місце при метаболічному синдромі раніше за появу клінічних ознак, збільшення продукції контрінсулярного гормону кортизолу відображається на стані ендометрія у вигляді його потовщення, кістозних змін залоз, їх надмірної складчатості, втрати міжепітеліальної стромы, зміною ядер клітин, інколи – до їх атипізму.

Імуногістохімічні дослідження підтвердили наявність стану відносної хронічної гіперестрогенії, підвищення активності ароматази та дії кортизолу, що проявлялось у підвищенні експресії рецепторів естрогену до 57,0 %, зменшенні експресії рецепторів прогестерону до 13,0 %, підвищенні помірної позитивної (++) реакції Кі 67 (у ядрах епітеліальних клітин $5,1 \pm 0,02$; у клітинах строми $4,3 \pm 0,03$).

Тобто біохімічні та гормональні складові метаболічного синдрому впливають на тканину ендометрія, зумовлюючи її морфологічні зміни. Також реально припустити, що саме ці фактори можуть бути прискорювачами проліферативних процесів ендометрія чи активаторами його онкогенетичних змін.

Для своєчасного визначення терміну появи чи доказовості відсутності мутаційних змін, що призводять до гіперплазії ендометрія з атипією (а пізніше – і до раку ендометрія), було вивчено ознаки мікросателітної нестабільності ендометрія у жінок з метаболічним синдромом та гіперпроліферативними захворюваннями та здійснено спробу обґрунтування методу спостереження чи лікування з урахуванням цих чинників ознаки онкогенетичного процесу. Вивчали такі маркери, які вважають характерними ознаками генетичних пошкоджень: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11.

На сьогодні вважають, що наявність хоча б одного негативного вищеперерахованого маркера є ознакою мікросателітної нестабільності, тобто активації процесу переходу від нормального ендометрія до гіперплазії без атипії, з наступною трансформацією до гіперплазії з атипією і переходом у рак ендометрія.

Обстеження на маркери мікросателітної нестабільності 24 пацієнток з метаболічним синдромом підтвердило, що в 21 пацієнтки мала місце мікросателітна стабільність, тобто не спостерігалось генетичних пошкоджень, які провокують онкотрансформацію ендометрія. Їм було обрано консервативну тактику лікування та/чи спостереження, яка гістологічно підтвердила свою ефективність протягом року, а в більшості – двох років спостереження. Тобто проведені дослідження дали можливість обґрунтувати відмову від оперативного лікування в 79,2 % випадків.

Три пацієнтки (14,3 %) пройшли подальше бариатричне лікування та успішно позбулися метаболічного синдрому (і ожиріння, й інсулінорезистентності, одна пацієнтка – цукрового діабету, дисліпідемії).

У трьох (14,3 %) пацієнток, в яких була виявлена мікросателітна нестабільність, проведено оперативне радикальне лікування, що дало змогу попередити онкотрансформацію ендометрія, виключити наступні хіміо- та променеву терапію. Всіх їх було поінформовано про необхідність додаткових обстежень родичів 1 та 2 лінії, в яких ризик раку ендометрія, колоректального та деяких інших видів раку складає 50,0 %. Відповідно до Амстердамських рекомендацій та існуючих протоколів МОЗ України, повідомлено про необхідність ретельного спостереження за собою навіть після оперативного втручання, а саме: щорічну колоноскопію та фіброезофагогастроуденоскопію – з 22 та 27 років відповідно, мамографію – з 30 років. При наявності мутації MLH1, згідно з існуючими настановами, починаючи з 22 років потрібне щорічне проведення МРТ голови, якщо є хоч один випадок пухлини мозку в родині.

Отже, сучасний напрям у вигляді пацієнт-орієнтованої терапії зумовлює додаткові обстеження та спостереження за пацієнтками з наявністю метаболічного синдрому, який є фактором високого ризику активації онкогенетичних мутацій.

Ключові слова: гіперпроліферативні захворювання ендометрія, метаболічний синдром, психосоматичний стан, точність ультразвукової діагностики, мікросателітна нестабільність.

ABSTRACT

Poliakova Ye. M. Optimization of diagnosis and treatment of hyperplastic conditions of the endometrium in metabolic syndrome. – Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy by specialty 222 Medicine, Field of knowledge 22 Healthcare. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023

The dissertation defense will take place at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, in 2023.

The active implementation of modern cutting-edge technologies into the practical activity of gynecologists in Ukraine, the development or adoption of global high-quality standards of examination and treatment, the equipping of almost all medical institutions by the state with ultrasound diagnostic devices, hysteroscopes, and providing a free package of services for early detection and treatment of uterine cancer, has not yet led to a decrease in the number of cases. Uterine cancer continues to hold top positions both in Ukraine and worldwide. The discrepancy between financial efforts and the final result is evident. Therefore, it is now crucial to distinguish organic uterine changes between pre-cancerous conditions and background hyperplastic processes of the uterus; to define criteria for classifying patients into those who only require screening examinations and those who need costly in-depth examinations; to determine the prevalence of diseases that form a high risk of oncopathology; to determine the accuracy of trivial research methods, the possibility of using organ-preserving treatment methods, all of which allow optimizing the treatment of hyperplastic states of the endometrium and, thus, reduce the incidence of uterine cancer, facilitate its early detection, and expand the «window of survival». This issue was the focus of the conducted study.

Since for many decades, the recognized risk factors for endometrial cancer have been the triad of metabolic diseases: diabetes, obesity, and hypertension, which are the extreme manifestation of the metabolic syndrome, and the syndrome itself begins slowly and has a subclinical course, it makes sense to examine the influence of such oncogenesis factors as insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and other metabolic shifts which ensure chronic relative hyperestrogenism (visceral obesity), disturbances in hormone

binding and transport (steatohepatosis), the cell's receptor apparatus to insulin and the development of hyperglycemia and glucotoxicity (insulin resistance), chronic stress, and chronic inflammation of endothelial tissue (counterinsular action of cortisol). This was conducted in the present study.

A retrospective analysis was conducted in 567 female patients; 368 individuals underwent screening for metabolic syndrome, and an in-depth clinical-laboratory examination followed by observation was conducted in 193 patients. It was found that the prevalence of metabolic syndrome (MS) among women with hyperproliferative diseases of the endometrium is, on average, 2,6 times higher than in women with a normal endometrial condition, which matched the general population (18.9 %). Most often, MS was observed in endometrial hyperplasia (57,6 %) and less frequently in endometrial polyps (46,3 %).

The study of the accuracy of endometrial pathology diagnostics revealed a high number of diagnostic errors regardless of the metabolic status of the patients. With the presence of metabolic syndrome, there is a trend towards an increase in errors, most pronounced in endometrial hyperplasia.

Histopathological verification of diagnoses revealed that the sensitivity of ultrasound diagnostics for uterine body polyps was 68,93 %, specificity – 50,94 %, and accuracy was 62,82 %. For endometrial hyperplasia, these indicators were 51,47 %, specificity 59,09 %, and accuracy 55,77 %.

However, despite the large number of discrepancies between ultrasound and pathomorphological diagnosis, a positive point is that, from the perspective of the justification of interventional procedures (diagnostic uterine curettage, pipelle biopsy, or hysteroscopy), the percentage of erroneous operations or manipulations was significantly lower. At the same time, 20,99 % of patients had an unexplained morphological picture, a «gray area», which does not match any morphological or clinical diagnosis, making it impossible to justify observation or treatment in women who have undergone invasive intrauterine intervention, which also is costly for the state and requires special attention. Upon careful analysis, it was found that unclear histological conclusions occur in endometrial hyperplasia when taking a biopsy in the inappropriate phase of the cycle.

The conducted survey of the psychological state of patients over time to determine their personal and situational anxiety using the Spielberger questionnaire, the presence of signs of depression and its degree using the Beck scale, and the quality of life using the standard widespread questionnaire SF-36 showed that hyperproliferative diseases of the endometrium change the quality of life of patients. But these changes are slow and subclinical, and before receiving the survey results, patients do not recognize their condition, do not complain, and do not seek help. Maximum psychological disorders and quality of life disruptions are observed in endometrial hyperplasia with atypia, confirming the thesis about the formation of a cycle of psychosomatic pathology.

Conducting surveys regarding the psychological state and quality of life of patients and its evaluation in an online format does not require special equipment, significant time expenditures of medical personnel but can be a screening test for justifying the need for early or in-depth examination and an indicator of the need for special preparation for diagnostic procedures.

Pathomorphological studies of the endometrium revealed that metabolic changes are characteristic of chronic hyperestrogenism in visceral obesity. These changes include disruption of endometrial receptor sensitivity due to glucotoxicity arising from insulin resistance, effects of inflammatory cytokines during chronic inflammation of adipose cells inherent to obesity, disruption of sex hormone transport in the context of steatohepatosis (which occurs in metabolic syndrome before clinical signs manifest), and increased production of the counterinsulin hormone cortisol. These factors impact the state of the endometrium, resulting in its thickening, cystic gland changes, excessive convolutions, loss of interstitial stroma, alteration of cell nuclei, and sometimes their atypia.

Immunohistochemical studies confirmed the presence of a state of relative chronic hyperestrogenism, increased aromatase activity, and cortisol effects. This was manifested by an increase in estrogen receptor expression up to 57,0 %, a decrease in progesterone receptor expression to 13,0 %, and a moderate positive (++) Ki-67 reaction (in epithelial cell nuclei 5.1 ± 0.02 ; in stroma cells 4.3 ± 0.03).

In essence, the biochemical and hormonal components of the metabolic syndrome influence the endometrial tissue, leading to its morphological changes. It's also plausible to assume that these factors might be accelerators of endometrial proliferative processes or activators of its oncogenic changes.

To determine the onset or provide evidence of the absence of mutational changes leading to endometrial hyperplasia with atypia and subsequently to endometrial cancer, signs of endometrial microsatellite instability in women with metabolic syndrome and hyperproliferative diseases were studied. An attempt was made to substantiate the method of observation or treatment taking into account these oncogenic process signs. The following markers, considered characteristic signs of genetic damage, were studied: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11.

Currently, it is believed that the presence of even one negative marker from the list above indicates microsatellite instability, i.e., activation of the transition process from normal endometrium to hyperplasia without atypia, followed by transformation to hyperplasia with atypia and progression to endometrial cancer.

Examination for microsatellite instability markers in 24 patients with metabolic syndrome confirmed that in 21 patients there was microsatellite stability, meaning no observed genetic damage that triggers endometrial oncogenic transformation. They chose a conservative treatment and/or observation approach, which was histologically proven effective within a year, and in most cases, two years of observation. Thus, the study justified the refusal from surgical treatment in 79,2 % of cases.

Three patients (14,3 %) subsequently underwent bariatric treatment and successfully overcame metabolic syndrome (both obesity and insulin resistance, one patient – diabetes, dyslipidemia).

In three patients (14,3 %) where microsatellite instability was detected, radical surgery was performed, preventing endometrial oncogenesis and excluding subsequent chemotherapy and radiation therapy. All these patients were informed about the need for additional examinations of first- and second-line relatives, who have a 50,0 % risk of endometrial, colorectal, and some other types of cancer. About the necessity of careful

personal observation, even after surgical intervention, in accordance with Amsterdam recommendations and existing protocols of the Ministry of Health of Ukraine: annual colonoscopy and fibroesophagogastroduodenoscopy from 22 and 27 years, respectively; mammography from 30 years. If an MLH1 mutation is present, according to existing guidelines, starting from 22 years, an annual MRI of the head is required if there is at least one case of brain tumor in the family.

Thus, the modern direction in the form of patient-oriented therapy entails additional examinations and observations for patients with the presence of metabolic syndrome, which is a high-risk factor for activating oncogenetic mutations.

Keywords: hyperproliferative endometrial diseases, metabolic syndrome, psychosomatic state, ultrasound diagnostic accuracy, microsatellite instability.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Poliakova Y., Lutsenko N. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Endometrial Polyps : *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2020. Vol. 36. P. 31–35. (Scopus). (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
2. Poliakova Y., Lutsenko N., Haidai N. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice : *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. Vol. 21. P. 95–99. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
3. Щербина М. О., Полякова Є. М., Луценко Н. С. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія : *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020. № 46. С. 76–81. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219476](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476). (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
4. Полякова Є. М, Щербина М. О. Морфологічні перетворення ендометрія в контексті нових класифікаційних критеріїв. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 31. С. 783–790. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
5. Щербина М. О., Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 30. С. 1092–1103. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1092-1103](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1092-1103). (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
6. Полякова Є. М. Поліпи ендометрія: огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 21. С. 22–26.

7. Полякова Є. М. Гіперплазія ендометрія. Огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 20. С. 40–46.
8. Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Future of Work: Technological, Generational and Social Shifts*. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference. Дніпро, Україна, 2023. Р. 144–145.
9. Poliakova Y. Psychological status in women with hyperproliferative processes of the endometrium and metabolic syndrome. *War – Challenges in Modern Science*. Abstracts of the 51st International scientific and practical conference, Littera Verlag, Berlin : 2023. Р. 79–81.
10. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O., Kanaki A. A patient-centered strategy for diagnosing and managing hyperplastic endometrial conditions in individuals with metabolic syndrome through molecular-genetic oncogenomic markers. *European scientific congress*. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. Madrid, Spain : Barca Academy Publishing, 2023. Р. 22–24. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
11. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O. Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and technology: problems, prospects and innovations*. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. Osaka, Japan : CPN Publishing Group, 2023. Р. 30–36. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
12. Poliakova Y., Sorokina I. Gray zone as a morphological criterion of endometrial status. Justification of conditions for precise diagnosis in screening determination of endometrial hyperplasia. *Current challenges of science and education*. Berlin : MDPC Publishing, 2023. Р. 32–33. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних

джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).

13. Poliakova Y, Karnaukh A. Morphological analysis of the endometrial condition in women experiencing hyperplasia with metabolic syndrome. *Modern research in science and education*. Chicago : BoScience Publisher, 2023. P. 33–36. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

14. Полякова Є. М. Особливості психологічного стану у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. «Травневі наукові зібрання-2023» : збірник наукових матеріалів СХХІV міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Івано-Франківськ, 2023. С. 131–134. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

15. Полякова ЄМ. Аналіз клінічних спостережень діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі . *Achievements of 21st Century Scientific Community: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference*, Дніпро: FOP Marenichenko V.V; 2023, p. 364. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

16. Полякова ЄМ. Підхід, орієнтований для пацієнта, для діагностування та лікування гіперпластичних змін ендометрія у жінок із метаболічним синдромом на основі виявлення молекулярно-генетичних показників в різних етапах онкогеноміки. *Scientific research in the modern world. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference*, Toronto: Perfect Publishing; 2023, p. 204–8. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури	
СУЧАСНІ ЗМІНИ ПАРАДИГМ ЩОДО ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ, ЇЇ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ, ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ ОНКОГЕНЕЗУ.....	28
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Методи дослідження	42
2.2. Методологія аналізу клінічних спостережень	52
РОЗДІЛ 3	
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЧНОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ПАТОЛОГІЇ, НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	58
3.1. Характеристика особливостей діагностики поліпів тіла матки, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики.....	59
3.1.1. Загальна характеристика групи пацієнток з поліпом тіла матки.....	59
3.1.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – поліпом тіла матки з метаболічним синдромом та без метаболічного синдрому.	61
3.1.3. Характеристика групи пацієнток з поєднаною з поліпом тіла матки ендометріальною патологією та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому	64
3.1.4. Характеристика групи пацієнток з монополіпом або поліпом, поєднаним з іншою матковою патологією та невизначеним метаболічним статусом	66
3.2. Характеристика особливостей діагностики гіперплазії ендометрія, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики.	69
3.2.1. Загальна характеристика групи пацієнток з гіперплазією ендометрія.....	69

3.2.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – гіперплазією ендометрія з метаболічним синдромом та без метаболічного синдрому.	71
3.2.3. Характеристика групи пацієнток з поєднаною з гіперплазією ендометрія патологією та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому.....	73
3.3. Характеристика особливостей діагностики невизначеного стану ендометрія («сірої зони»), вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики.....	75
3.3.1. Загальна характеристика пацієнток з невизначеним станом ендометрія та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому	75
3.3.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – невизначеним станом ендометрія та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому.....	77
3.3.3. Характеристика групи пацієнток з невизначеним станом ендометрія, із супутньою патологією ендометрія з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому	78
3.3.4. Характеристика групи пацієнток з невизначеним станом ендометрія, із супутньою матковою патологією та нез'ясованим метаболічним статусом	79
3.4. Характеристика особливостей діагностики стану нормального ендометрія, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики	80
3.5. Визначення точності, чутливості та прогностичного значення ультразвукової діагностики гіперпластичних процесів ендометрія	83
3.5.1. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів тіла матки.....	84
3.5.2. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики гіперплазії ендометрія	88

РОЗДІЛ 4

ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	93
---	----

4.1. Психологічні особливості стану жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом на першому етапі обстеження.....	95
4.2. Психологічні особливості стану жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом на другому етапі обстеження	116

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОМЕТРІЯ В УМОВАХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ З ПОГЛЯДУ НА НОВІ КЛАСИФІКАЦІЙНІ ВИМОГИ.....	135
5.1. Морфологічна характеристика стану ендометрія при гіперплазії у жінок з метаболічним синдромом	141
5.2. Морфологічна характеристика стану ендометрія при поліпах тіла матки у жінок з метаболічним синдромом.....	143
5.3. Сіра зона як морфологічний критерій стану ендометрія. Обґрунтування умов прецизійної діагностики при скринінговому визначенні гіперплазії ендометрія	148

РОЗДІЛ 6.

ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ДЕЯКИХ ЛАНОК ОНКОГЕНОМІКИ.....	154
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	164
ВИСНОВКИ	183
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	186
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	187
ДОДАТКИ	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АМК – аномальні маткові кровотечі
АТ – артеріальний тиск
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВМС – внутрішньоматкова система
ВМК – внутрішньоматкова контрацепція
ГЕ – гіперплазія ендометрія
ГЕБА – гіперплазія ендометрія без атиpii
ГЕЗА – гіперплазія ендометрія з атипiєю
ГЗЕ – гіперпластичні захворювання ендометрія
ГРС – гістерорезектоскопія
ГТ – глюкозотоксичність
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДВ – діагностичне вишкрібання
ЕІН – ендометріальна епітеліальна неоплазія
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
КЕ – карцинома ендометрія
КНП – комунальне некомерційне підприємство
КОК – комбіновані оральні контрацептиви
КРР – колоректальний рак
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
МС – метаболічний синдром
МСН – мікросателітна нестабільність
МЦ – менструальний цикл
О – ожиріння
ОТ – особистісна тривожність

ПМЦ – порушення менструального циклу

ППЗ – позитивне прогностичне значення

НПЗ – негативне прогностичне значення

ПГД – патогістологічний діагноз

ПТМ – поліп тіла матки

РМ – рак матки

РТК – рак товстої кишки

СЗ – сіра зона

СТ – ситуативна тривожність

ТвУЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

УЗД – ультразвукове дослідження

ФГДС – фіброгастродуоденоскопія

ХЕ – хронічний ендометрит

ЦД – цукровий діабет

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЯЖ – якість життя

ACOG – Американський коледж акушерів гінекологів

ER- α – рецептори естрогенів альфа

LNG-IUS – внутрішньоматкова система з левоноргестрелом

MSI – мікросателітна нестабільність

RP – рецептори прогестерону

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Гіперпластичні стани ендометрія – це поширені гінекологічні захворювання [1–3]. Їх частота постійно збільшується [4–6], сягаючи до 200 тис. випадків на рік тільки в розвинених країнах [7–9]. Зазвичай під гіперпластичними захворюваннями ендометрія (ГЗЕ) розуміють два основних стани – гіперплазію ендометрія (ГЕ) та поліпи тіла матки (ПТМ), які мають наслідки у вигляді порушень менструальної функції, безпліддя, кровотеч. Але насамперед підвищена увага до цієї проблеми зумовлена неухильним зростанням випадків раку матки (РМ) як в Україні, так і в усьому світі [10–12] з усіма його медичними, соціальними, демографічними наслідками.

Незважаючи на численні щорічні дослідження, присвячені питанням патогенезу, діагностики, лікування, профілактики захворювань ендометрія, втілення у практику сучасних технологій, таких як УЗД, гістерорезектоскопія (ГРС), консервативні та радикальні лапароскопічні операції, величезні витрати держави для їх своєчасного виявлення та лікування, бажаний результат у вигляді зниження захворюваності та смертності від РМ все ще далекий від досягнення [13–15].

На сьогодні відсутня єдина уніфікована класифікація гіперпластичних процесів ендометрія. Кодування за МКБ-10, загальновизнана гінекологами та онкологами класифікація ВООЗ від 2014 р., та висновки патоморфологів все ще мають відмінності, що позначається на тактичних заходах спостереження та лікування [16–19].

Важливим питанням для практики лікарів-гінекологів є визначення впливу сукупності факторів ризику РМ для вибору оптимального методу обстеження, терапії з обґрунтуванням реальної необхідності гістеректомії, тобто проведення пацієнт-орієнтованого лікування [20–22]. Відомо, що загальновизнаними факторами ризику РМ вважається тріада «діабет – ожиріння (О) – гіпертонічна хвороба (ГХ)», які є головними ознаками метаболічного синдрому (МС). Останній може мати і субклінічні форми з інсулінорезистентністю (ІР),

гіпертригліцеридемією, зміною антропометричних пропорцій без загального ожиріння [23–25]. Але досі не виявлено розповсюдженості МС серед пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія, його вплив на точність діагностики.

Незважаючи на протоколи МОЗ України щодо скринінгу і моніторингу патології ендометрія за допомогою трансвагінального УЗД (ТвУЗД), висновки сонологів-практиків не завжди враховують необхідні параметри, що призводить до зниження діагностичної цінності методу. Вартість помилки у показаннях для отримання біоптату в діагностиці карциноми ендометрія (КЕ) вирахувати важко, оскільки тільки гістологічний висновок дає можливість прийняти оптимальне рішення щодо тактики подальшого ведення пацієнтки [26–29].

Але наразі стан проблеми точності діагностування ГЕ за методикою ТвУЗД досі невідомий. Чи виконують спеціалісти з УЗД накази МОЗ, що превалює в їх практичній роботі – гіпер- чи гіподіагностика, яка точність дослідження та чи залежить вона від чіткого дотримання вимог протоколу – всі ці питання залишаються без відповіді і вимагають вивчення.

Також не досліджено питання про психологічний стан пацієнток, у яких визначаються ГЗЕ та яким пропонують додаткове оперативне втручання. Особливо це стосується жінок з МС, оскільки поява додаткових стресових впливів може призвести до маніфестації діабету та додаткового впливу глюкозотоксичності на ендометрій, гіпертонічного кризу з його негативними наслідками у вигляді локальної ішемії тканин, прогресування стеатогепатозу з подальшим порушенням зв'язування та транспортування гормонів, зменшення працездатності та ще більшого погіршення якості життя.

Сучасні дослідники визнають існування принципово різних патогенетичних варіантів трансформації фізіологічного ендометрія, чітко відокремлюють естрогенну стимуляцію від розвитку мутованої клітини на тлі естрогенної стимуляції [30–32]. Це не лише робить модель більш зрозумілою і схожою до описаних у багатьох інших типах тканин [33], а й дає змогу застосовувати диференційований підхід, запобігти необґрунтованих оперативних втручань при

відсутності ознак активації генетичних змін та виконати втручання своєчасно при їх наявності [20; 34; 35].

Існують теорії про те, що основним патогенетичним фактором розвитку ГЕ може бути хронічний ендометрит (ХЕ), при якому порушується чутливість рецепторів ендометрія до дії естрогену і прогестерону, що призводить до неповноцінності циклічного перетворення ендометрія і може викликати ГЕ навіть при нормальному рівні секреції статевих стероїдів [36 Click or tap here to enter text.–39]. Тому має наукову та практичну значущість визначення рецепторів до естрогенів, прогестерону, СД 138 (як кластера хронічного ендометриту) та Ki-67 (як кластера проліферації) у пацієнток з ГЕ.

У літературних джерелах є дані про гіперінсулінемію як про патогенетичний фактор розвитку ГЕ. Інсулін має стимулювальну дію на ароматазу в залозах ендометрія [40–42], що викликає хронічну гіперестрогенію з усіма її негативними наслідками. Зміни у стані продукції інсуліну, розвиток інсулінорезистентності (ІР), гліюкозотоксичність (ГТ), які спостерігаються при діабеті та МС, вважають суттєвим чинником розвитку онкогенезу.

Але найбільш цікавим є питання визначення ознак мутації у клітинах із доброякісними змінами, визначення терміну, коли гіперплазія без атипії вже стала на шлях онкотрансформації. Адже вибір адекватного лікування сьогодні базується саме на наявності чи відсутності мутаційних змін у клітині. Тобто межею між видаленням органу та його збереженням є наявність ознак онкогенної мутації клітин, на той час ще доброякісних тканин. Це має особисте (фізичне та психологічне) значення для пацієнтки та її оточення, має демографічне значення (зменшується можливість реалізації дітородної функції), має економічне державне значення (зменшуються витрати на лікування раку ендометрія або на необґрунтовані операції). У науковій літературі є достатньо публікацій щодо мікросателітної нестабільності (МСН) окремих тканин (кишківника, ендометрія, молочних залоз та інших) як ознаки початку мутаційних змін, що призводять до онкотрансформації [43–46]. Але відкритим залишається питання про наявність чи

відсутність ознак мікросателітної нестабільності у жінок із доброякісними змінами ендометрія.

Було виявлено, що метаболічні зміни відіграють важливу роль в аномальній проліферації ендометрія. Також ці метаболічні аномалії, які є складовими МС, є відомими факторами ризику КЕ [25; 47; 48]. Проте наразі доступні тільки обмежені дані щодо асоціації порушень обміну речовин з доброякісними процесами ендометрія.

Тому вивчення ролі МС в патогенезі розвитку ГЗЕ та впровадження диференційованого, пацієнт-орієнтованого підходу до лікування таких пацієток є надзвичайно актуальним завданням для сучасної гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень ДЗ «Харківський національний медичний університет» і є частиною науково-дослідної теми кафедри акушерства і гінекології № 1 «Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів (№ держреєстрації 0120U104500). У межах зазначеної теми автором проведено оцінювання структурних складових розвитку ГЗЕ у жінок з МС, запропоновано заходи оптимізації діагностики та лікування.

Мета дослідження.

Оптимізація лікування гіперпластичних станів ендометрія у жінок з метаболічним синдромом шляхом поліпшення діагностики та розробки пацієнт-орієнтованого підходу до вибору тактики ведення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність на метаболічний синдром серед пацієток з патологією ендометрія.
2. Провести порівняльну характеристику точності діагностики гіперпластичних процесів ендометрія залежно від виду патології, наявності чи відсутності метаболічного синдрому.
3. Визначити чутливість та специфічність трансвагінальної ультразвукової діагностики гіперпластичних процесів ендометрія за допомогою патогістологічної верифікації.

4. Дослідити психологічний стан жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.
5. Виявити морфологічні зміни ендометрія в умовах метаболічних порушень.
6. Розробити пацієнт-орієнтований підхід до діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток з метаболічним синдромом на підставі визначення молекулярно-генетичних маркерів деяких ланок онкогеноміки.

Об'єкт дослідження – процеси що призводять до розвитку гіперпластичних станів ендометрія в умовах метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – роль МС у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Розробка пацієнт-орієнтованої тактики діагностики та лікування при гіперпластичних станах ендометрія на тлі метаболічного синдрому.

Методи дослідження: антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (ультразвукове дослідження органів малого тазу), імуноферментні, анкетування, психологічне тестування, морфологічні, гістологічні, молекулярно-генетичні, математико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше:

- визначено розповсюдженість МС у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та виявлено сучасні зміни щодо структури захворювань ендометрія;
- здійснено порівняльну характеристику і визначено особливості перебігу та точність діагностики ГЗЕ залежно від виду патології, наявності чи відсутності метаболічного синдрому;
- визначено роль та місце УЗД, її прогностичне значення в діагностиці ГЗЕ на підставі порівняння з даними патогістологічного дослідження та термінів проведення залежно від фази менструального циклу;
- проведено порівняння гістологічного висновку із термінами отримання біоптату при різних видах ендометріальної патології. Виявлено залежність точності діагностики ГЕ від фази циклу, в якій проведено оперативне втручання. Діагностовано велику кількість неуточнених висновків (на кшталт «сірої зони») при отриманні біоптату в невідповідну фазу циклу, що не дає можливості точного

діагностування, вибору тактики відповідно до існуючих протоколів, потребує додаткових інвазивних та кошовних втручань. Доведено необхідність затвердження нових критеріїв термінів отримання біоптату для різних видів ендометріальної патології;

- отримано морфологічну характеристику змін ендометрія в умовах метаболічних порушень, а саме метаболічного синдрому;

- визначено ознаки мікросателітної нестабільності ендометрія у жінок з МС та ГЗЕ та проаналізовано молекулярно-генетичне обстеження. Доведено можливість визначення доклінічних ознак мутаційних змін, що призводять до атипової гіперплазії ендометрія та раку ендометрія.

Набуло подальшого розвитку визначення:

- ролі метаболічного синдрому в розвитку гіперпластичних станів ендометрія, а саме впливу інсулінорезистентності та стану хронічного запалення тканин;

- психологічного стану жінок з різними видами ГЗЕ та МС. Висвітлено необхідність психологічного тестування для отримання ознак необхідності більш ретельного (поширеного) обстеження та попередження стресового впливу на пацієнток, підготовки до оперативного втручання.

Удосконалено пацієнт-орієнтований підхід до визначення діагностичних та лікувальних заходів у пацієнток із метаболічним синдромом та гіперпластичними процесами ендометрія.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає у визначенні впливу метаболічних порушень на розвиток ендометріальних захворювань, що дало можливість обґрунтувати, розробити та використовувати пацієнт-орієнтовану тактику діагностики та лікування ГЗЕ у жінок з метаболічним синдромом.

За результатами визначення поширеності МС та його впливу на перебіг ендометріальної патології доведено необхідність зміни діагностичної парадигми при різних видах ГЗЕ.

Зіставлення результатів ТвУЗД з морфологічним висновком надало змогу вибрати оптимальний термін для отримання біопсійного матеріалу залежно від виду передбачуваної патології та фази менструального циклу, що підвищує якість та точність дослідження.

Встановлено, що отримання біоптату (за допомогою пайпеля чи гістерорезектоскопії) у фолікулярну фазу (при підозрі на ГЕ) призводить до отримання ПГД, яке не відповідає існуючим діагнозам, до виявлення невизначеного стану «сірої зони». Адекватний виду патології термін отримання біоптату ендометрія дає змогу зменшити кількість інвазійних процедур та запобігти великій кількості хибних результатів.

Комплексне дослідження з визначенням таргетних напрямів впливу, а саме психологічного тестування та імуногістохімічних досліджень, визначення мікросателітної нестабільності, дало можливість розробити та використати пацієнт-орієнтовану тактику діагностики та лікування гіперпластичних захворювань ендометрія у пацієнок з метаболічним синдромом, що уможливорює оптимізацію та поліпшення результатів їх лікування.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами проведеного дослідження впроваджені у практичну діяльність гінекологічних відділень м. Запоріжжя, Рівне, Київ

Особистий внесок здобувача. Дисертантові належить ідея роботи щодо визначення особливостей діагностики та лікування ГЗЕ при МС. Спільно з науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження. Особисто дослідницею проведено інформаційний пошук, аналіз джерел літератури, здійснено клінічні, антропометричні, інструментальні дослідження (ТвУЗД, ГРС), підготовку біологічних матеріалів, документування, збір та обробку даних, оформлення роботи й документації. Під наглядом наукового керівника було розроблено теоретичні і практичні положення дисертаційної роботи, проаналізовано отримані результати. Дисертантка створила електронну базу даних, провела статистичний аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень, обґрунтувала висновки та практичні рекомендації. У наукових працях,

опублікованих за темою дисертації у співавторстві, дисертантові належать формування мети й завдань, методологія досліджень, обробка даних та аналіз отриманих результатів. Конфлікт інтересів відсутній.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення й результати дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях: 2nd International Scientific and Practical Internet Conference (Dnipro, May 11-12, 2023); VII науково-практичній конференції «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології» (м. Запоріжжя, 17–18 жовтня 2023 р.); Шостій науково-практичній конференції «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (м. Запоріжжя, 06–07 жовтня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України» (Запоріжжя, 23 жовтня 2020 р.); III науково-практичній конференції «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (м. Запоріжжя, 10–11 жовтня 2019 р.).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладені в 16 наукових працях, з яких 4 – статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, індексованих в наукометричній базі Scopus та Web of Science; 10 – у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, тезах доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 212 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, заключної частини, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (разом 212, з них кирилицею – 20, латиницею – 192). Робота ілюстрована таблицями (19) та рисунками (36).

РОЗДІЛ 1 Огляд літератури

СУЧАСНІ ЗМІНИ ПАРАДИГМ ЩОДО ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ, ЇЇ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ, ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ ОНКОГЕНЕЗУ

ГЕ – поширене гінекологічне захворювання, часто попередник КЕ (злоякісного новоутворення жіночої статеві системи), що дуже розповсюджене в розвинених країнах [1; 2]. Треба зазначити, що частота утворення ГЕ постійно збільшується [3; 4]. Приблизно 80 % випадків КЕ І типу розвивається з ГЕ, і кожен п'ятий випадок гіперплазії прогресуватиме в карциному, якщо її не лікувати [49–51].

ГЕ – передракова, нефізіологічна, неінвазійна проліферація ендометрія, що призводить до збільшення обсягу ендометріальної тканини зі змінами залозистої архітектури (форма й розмір) і співвідношенням ендометрія до строми більше ніж 1:1 [52]. ПТМ – це вогнищеве розростання ендометрія, яке складається із залозистої тканини, строми і кровоносних судин [53–57].

Це захворювання має спектр морфологічних порушень у діапазоні від ледь виражених змін, що спостерігаються у пізній проліферативній фазі менструального циклу, до неправильних, гетерохроматичних уражень, схожих на карциному ендометрія [58].

Епідеміологію ГЕ визначити дуже складно. Точні цифри отримати неможливо через різні чинники, зокрема через зміну діагностичних критеріїв, упередженість досліджень щодо оцінювання тільки жінок із симптомами (наприклад, з аномальними матковими кровотечами), тенденції постменопаузальної гормонотерапії. Але відомо, що в розвинених країнах щороку діагностують майже 200 тис. нових випадків ГЕ [7].

Питання класифікації гіперплазії ендометрія також дуже складні. Дотепер відсутня єдина уніфікована клініко-морфологічна класифікація ГЕ.

Діагноз доброякісної або передракової гіперплазії зазвичай ставлять у разі гістологічного дослідження [59–61]. Поширена класифікація ВООЗ 1994 р. була заснована як на стані залозистої архітектури, так і на наявності ядерної атипії. Вона складалася з чотирьох категорій:

- проста гіперплазія;
- комплексна гіперплазія;
- проста гіперплазія з атипією;
- комплексна гіперплазія з атипією.

«Ендоетріальна інтраепітеліальна неоплазія (ЕІН)» – альтернативна класифікація, яка була запропонована для подолання проблем, що виникають у системі ВООЗ, як-от низька відтворюваність і відсутність патогенетичної та молекулярної бази [62–64]. Ця класифікація поділяє гіперпластичні процеси ендометрія на доброякісну гіперплазію та на ЕІН за допомогою комбінації морфологічних параметрів, що оцінюються об'єктивно або суб'єктивно.

Об'єктивні критерії ЕІН базуються на комп'ютеризованому морфометричному аналізі співвідношення залоз і стромы, периметру залоз і діаметру ядер, обчислюючи прогностичний бал (D-score) [64]. Суб'єктивні критерії також включають співвідношення залоз до стромы, цитологічні відмінності із сусіднім ендометрієм, розміри ураження, виключення метоплазії та раку [65–68]. По суті, ці критерії об'єднують те, що показує D-score. Однак їх може швидко виявити й патолог, використовуючи звичайну світлову мікроскопію [30; 69; 70]. Багатьма дослідниками класифікація ЕІН була визнана відтворюваною та рекомендованою до використання у стандартній практиці [71–73]. Діагностичні критерії ЕІН представлені у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Діагностичні критерії ЕІН у разі фарбування гематоксиліном й еозином

Критерії	Коментарі
Архітектура	Площа залоз перевищує площу стромы (об'ємний відсоток стромы < 55 %)
Цитологія	Цитологічні відмінності залоз і нормального ендометрія (ендоетріального фону)

Продовження табл. 1.1

Діаметр	Максимальна лінійна довжина ураження перевищує 1 мм
Винятки	Неускладнені стани: базальні, секреторні поліпи
Винятки	У разі цитологічної картини заплутаних, звивистих залоз, солідних або кріброзних утворень – діагноз «карцинома»

Важливо пам'ятати, що для встановлення діагнозу ЕІН мають бути наявні всі критерії. Структурна одиниця ЕІН – моноклональна проліферація архітектурно і цитологічно змінених ендометріальних залоз, що здійснюють подальшу трансформацію у КЕ [74–76].

Дані клінічних досліджень свідчать, що у 40 % жінок з діагнозом ЕІН протягом 12 місяців буде діагностовано карциному. В інших ризик розвитку РМ у 45 разів вищий [74; 77; 78].

У 2014 р. ВООЗ опублікувала нове, четверте видання «Класифікації пухлин жіночої репродуктивної системи» [79]. У новій редакції визнано терміни «гіперплазія ендометрія з атипією» та «ЕІН» взаємозамінними. Нова класифікація ВООЗ включає:

- гіперплазію без атипії (ГЕБА);
- атипову гіперплазію (ГЕЗА)/ЕІН (обидва терміни є взаємозамінними);
- карциному ендометрія (КЕ).

Згідно з визначенням ВООЗ, ГЕБА – це надлишкова проліферація залоз неправильної форми й розміру в поєднанні зі збільшенням коефіцієнта залози / строми без ознак цитологічної атипії. Вона розвивається в результаті тривалого впливу вільного естрогену і найчастіше виявляється симптомами аномальних маткових кровотеч (АМК). У разі ГЕБА виявляються низькі рівні соматичних мутацій у залозах. Жінки, які схильні до впливу вільного естрогену, мають у 3–4 рази вищий ризик розвитку КЕ. Згодом, після десятирічного впливу, загроза

малігнізації збільшується у 10 разів. У жінок з ГЕБА прогресування у КЕ становить 1–3 %.

Атипова гіперплазія є цитологічною атипією в поєднанні з гіперплазією. Гістологічно вона виявляється цитологічно зміненими скупченими тубулярними або розгалуженими залозами. Площа залоз перевищує площу стромы. Різниця між ГЕ без атипії та атиповою гіперплазією полягає в наявності ядерної атипії, яка виявляється збільшенням, поліморфізмом, втратою полярності ядер і наявністю ядерця. Ядерна атипія завжди супроводжується метапластичними процесами, які не впливають на клінічні результати, але ускладнюють встановлення діагнозу ядерної атипії. Відповідно й діагноз ядерної атипії повинен встановлюватися після порівняння неметапластичного епітелію з нормальними залозами (якщо вони присутні) або з ділянками гіперплазії без метапластичних змін. Клінічно ГЕЗА виявляється постменопаузальною кровотечею або АМК. Атипову гіперплазію діагностують одночасно з ГЕ у 25–40 % випадків.

Тривала естрогенна стимуляція призводить до прогресування ГЕ без атипії в атипову гіперплазію. При цьому спостерігаються схожі генетичні зміни, що й за КЕ: мікросателітна нестабільність, інактивація PAX2 і PTEN, KRAS і CTNNB1 (b-catenin) мутації [80–84].

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) у 2015 р. опублікував огляд, в якому детально висвітлена ЕІН [85]. У ньому описана нова класифікація ВООЗ-2014 і надані рекомендації щодо терапії. ACOG виступає за використання терміна «ЕІН», а не «атипової гіперплазії», що дає змогу визнати, що ці ураження є чітко неопластичними і мають потужний злоякісний потенціал. Британський Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG) у 2016 р. опублікував своє керівництво щодо ГЗЕ [86]. RCOG наполягає на використанні терміна «атипова гіперплазія» як передракового ураження, хоча й визнає, що ці терміни є взаємозамінними з «ЕІН».

Безумовно, для клінічної практики дуже важливо мати інформацію щодо чинників ризику розвитку ГЕ, особливо її атипової форми. Наразі дійшли висновку

про те, що чинники ризику ГЕ схожі з чинниками ризику карциноми ендометрія [87–89]. Основні з них представлені у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Основні чинники ризику розвитку гіперплазії ендометрія

Чинники ризику	Чинники, що індукують розвиток ГЕ
Менструальна та дітородна функції	Постменопауза, жінки, що не народжували, пізня менопауза, раннє менархе, хронічна ановуляція
Хронічні захворювання	Ожиріння, надлишкова маса тіла, високий ІМТ, цукровий діабет, безплідність, артеріальна гіпертензія, СПКЯ, андроген-секретуючі пухлини, спадковий неполіпозний рак товстої кишки (синдром Лінча)
Гормональна терапія	Тривала терапія екзогенним естрогеном, тамоксифеном, замісна терапія естрогенами
Генетичні чинники	SNPs (CYP2D6, CYP17, COMT, APOE, HFE), PTEN, K-ras, β -catenin, PIK3CA мутації, делеція короткого плеча 8-ї хромосоми
Запальні маркери	TNF- α , PCNA, EGF, Fas, TNF-R1, IGF-1, NF- κ B, IL-22

Як видно з таблиці, існує безліч чинників ризику, які можна поділити на ті, які легко виявляються (як-от: визначення стану менструальної функції та функції дітонароджування, виявлення хронічних захворювань та використання гормональної терапії), фактори ризику, виявлення яких більш складне, але доступне у повсякденній практиці акушера-гінеколога (визначення запальних маркерів імуногістохімічними методами) та складні для виявлення на сьогодні

маркери (генетичні). Саме складність виявлення деяких маркерів та необхідність додаткового фінансового забезпечення роблять багато з них недоступними для звичайного користування та потребують виділення тих груп пацієнток, у яких обґрунтованим є використання коштовних методів додаткового обстеження.

Обговорюючи питання патогенезу ГЕ, більшість учених основну роль у патогенезі ГЕ віддають абсолютній або відносній гіперестрогенії [90; 91]. Але не все так просто. Ендоетрій (внутрішній залозистий шар матки) – динамічна тканина, яка проходить через зміни (проліферацію, секрецію і менструацію) під час менструального циклу в жінок репродуктивного віку. Цей цикл відбувається завдяки складній взаємодії між двома жіночими статевими гормонами – естрогеном і прогестероном. Естроген сприяє проліферації епітеліальних клітин, що призводить до потовщення ендометрія, у той час як прогестерон – диференціюванню епітеліальних клітин і секреторній фазі менструального циклу. Тонка рівновага між проліферацією ендометрія та апоптозом підтримується складним механізмом, який залежить від гормонального балансу, молекулярних процесів, середовища, віку тощо. Відповідно, він схильний до різних порушень, що призводить до аномальної проліферації ендометрія [58]. Більшість випадків ГЕ виникають внаслідок тривалої дії абсолютно або відносно підвищеного рівня естрогенів, який не відповідає рівню прогестерону [52].

До впровадження поняття «ЕІН» існувала загальноприйнята теорія про те, що вільний естроген спричиняє підвищену проліферацію ендометрія, за якої збільшуються явища атипії і надалі відбувається трансформація в КЕ.

Механізм розвитку ЕІН передбачає, що спочатку відбуваються генетичні зміни в ендометрії [92–94]. Ці приховані генетично трансформовані клітини можуть бути в ендометрії протягом багатьох років. Через збільшення кількості генетичних порушень ці клітини починають проявляти себе фенотипічно, демонструючи архітектурні й цитологічні зміни, характерні для ЕІН. На противагу ЕІН, неускладнена ГЕ – це дифузне та поліклональне пошкодження, що відбувається через стимуляцію вільним естрогеном. Важливо, що ці пошкодження

цитологічно мають відмінності між скупченими й некупченими залозами. Їх виникнення в будь-який момент залежить лише від гормонального середовища.

Концепція ЕІН визнає важливість стимуляції вільним естрогеном, проте вона відокремлює розвиток мутованої клітини на тлі естрогенної стимуляції [30; 94–97]. Ідея поділу цих двох груп не лише дає змогу застосовувати диференційований підхід, а й робить модель більш зрозумілою і схожою до описаних у багатьох інших типах тканин [33].

Існують й інші погляди на патогенез розвитку ГЗЕ. Ще у 1972 р. Я. В. Бохман розробив теорію існування двох патогенетично різних варіантів розвитку ГЕ та КЕ. Перший варіант – гормонозалежний, другий – автономний. Гормонозалежний варіант розвивається у 60–70 % жінок і характеризується відносною або абсолютною хронічною гіперестрогенією, ендокринними й метаболічними порушеннями (жирового й вуглеводного обміну). Клінічно гормонозалежний варіант перебігу ГЕ виявляється АМК, пізньою менопаузою, часто поєднанням ГЕ з міомою матки, аденоміозом, пухлинами яєчників, метаболічними порушеннями у вигляді О, ЦД, гіперліпідемії.

Автономний варіант виявляється у 30–40 % жінок. При ньому характерна атрофія ендометрія, на тлі якої діагностується ГЕ, атипова ГЕ чи КЕ, часто без клінічних проявів. Атрофія ендометрія часто поєднується з фіброзом строми яєчників. Ендокринні й метаболічні порушення слабо виражені або зовсім відсутні. Найпоширенішими генетичними змінами у разі ЕІН і карциноми ендометрія є мікросателітна нестабільність (MSI), мутації: PTEN, K-ras [98], β -catenin і PIK3CA. PTEN бере участь у патогенезі уражень ендометрія і може передувати розвитку MSI. Імуногістохімічне дослідження показало важливу роль генів репарації помилково спарених нуклеотидів (hMLH1 і hMSH2) у розвитку MSI у разі карциноми ендометрія та ЕІН [93; 99].

Дисрегуляція CTNNB1/ β -catenin часто виявляється у разі ЕІН і КЕ [34]. Мутантні алелі поліморфізмів rs1800716 CYP2D6 пов'язані зі збільшенням вірогідності товщини ендометрія (≥ 5 мм) у жінок у постменопаузі, які приймають тамоксифен [100–103]. Поліморфізм CYP17 має кореляцію з ЕІН і КЕ. Значне

збільшення A1/A1 і зниження частоти A1/A2 генотипів було визначено у пацієнток з ЕІН. Нещодавнє дослідження показало роль функціональних одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у генах катехол-О-метилтрансферази, аполіпропротеїну Е та гемохроматози в разі ГЕ [58; 95; 104].

Діагностика гіперплазії ендометрія – це ще одне спірне, остаточно не з'ясоване питання, оскільки ГЕ може мати клінічну симптоматику, але й може бути безсимптомною – аж до ракової трансформації. У більшості жінок з діагнозом ГЕ є АМК, у тому числі менорагія, міжменструальні кровотечі або кровотечі в постменопаузі. Проте мало в кого з пацієнток з АМК згодом діагностують ГЕ. Частота ГЕ в жінок з АМК оцінюється приблизно у 15 % [105–109]. Однак варто зазначити, що в деяких жінок ГЕ може бути безсимптомною. У жінок з АМК часто запідозрюють ГЕ. Та підтвердження діагнозу вимагає гістологічного аналізу зразків тканин ендометрія. Біопсія ендометрія також має велике значення для моніторингу регресії, персистенції або прогресування захворювання [86; 110–112]. Трансвагінальна сонографія може бути проведена для оцінювання етіології аномальної маткової кровотечі або для оцінювання товщини ендометрія в жінок у постменопаузі. Наразі встановлено ультразвукові критерії раку ендометрія, але не ГЕ. Товщина ендометрія не є надійним тестом на неоплазію ендометрія в менопаузі [17; 61; 113–115].

Гістероскопія з додатковою оцінкою ендометрія може бути необхідною, якщо АМК повторюються або якщо під час проведення ТвУЗД є підозри на внутрішньоматкові структурні порушення, як-от ПТМ. Невелике когортне дослідження показало, що до 10 % патології ендометрія можна уникнути в разі біопсії ендометрія. Однак у жінок, які бажають зберегти фертильність, повторний кюретаж потрібно звести до мінімуму для зменшення частоти виникнення синдрому Ашермана [86]. ГРС може бути застосована й для полегшення або доповнення біопсії ендометрія, особливо тоді, коли біопсія неможлива або недіагностична. Прицільну біопсію можна взяти за допомогою офісної гістероскопії.

Враховуючи все вищевикладене, колегіально акушери-гінекологи дійшли таких висновків щодо лікування і спостереження пацієнток із ГЕ, які доступно викладені в рекомендаціях англійського Королівського коледжу [86]¹. Основні положення рекомендацій Королівського коледжу акушерів і гінекологів такі:

- слід повідомляти жінок про те, що ризик прогресування ГЕ без атипії в рак становить менш як 5 % протягом 20 років і більшість випадків ГЕ без атипії спонтанно регресують під час спостереження (В);
- чинники ризику, як-от ожиріння та застосування замісної гормональної терапії, мають бути ідентифіковані та змінені, якщо це можливо (✓);
- можна розглядати вичікувальну тактику при ГЕБА з подальшими біопсіями для підтвердження регресії захворювання, особливо коли є чинники ризику, які можна змінити. Однак жінку треба поінформувати про те, що під час лікування прогестагенами відзначається вищий рівень регресії захворювання порівняно з вичікувальною тактикою (С);
- лікування прогестагенами показано жінкам, у яких захворювання не регресує після вичікувальної тактики, і жінкам із симптоматичними аномальними матковими кровотечами (✓).

Перша лінія терапії ГЕ без атипії:

- прогестагени, як безперервна пероральна форма, так і місцева внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (LNG-IUS), ефективні для досягнення регресії у пацієнток з ГЕ без атипії (А);
- LNG-IUS має застосовуватися як перша лінія терапії, оскільки порівняно з пероральними прогестагенами вона має вищу швидкість регресії хвороби з більш сприятливим профілем кровотечі. І це пов'язано з меншою кількістю побічних ефектів (А);
- жінкам, які відмовляються від LNG-IUS, рекомендують безперервне використання прогестагенів (медроксипрогестерон 10–20 мг на день або норетистерон 10–15 мг на день) (В);

¹ Далі в дужках зазначено клас рекомендацій відповідно до принципів доказової медицини

- не слід застосовувати циклічні схеми прогестагенів, оскільки вони менш ефективні для регресії ГЕ без атипії, порівнюючи з безперервним використанням або LNG-IUS (A).

Тривалість лікування та спостереження:

- лікування пероральними прогестагенами або LNG-IUS має тривати як мінімум протягом шести місяців, щоб викликати гістологічну регресію ГЕ без атипії (B);
- якщо немає виражених побічних ефектів і наміру вагітніти, варто заохочувати пацієнок до збереження LNG-IUS до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву та полегшує симптоми АМК (✓);
- рекомендовано амбулаторне спостереження з біопсією ендометрія (C);
- огляд з біопсією ендометрія проводять як мінімум кожні шість місяців, хоча графік повинен бути індивідуалізованим і відповідати змінам клінічного стану жінки. Принаймні дві (кожні шість місяців) негативні біопсії поспіль є підставою для припинення спостереження (D);
- якщо після завершення лікування вагінальна кровотеча повториться, жінці рекомендують знову звернутися до лікаря, оскільки це може бути рецидивом захворювання (✓);
- жінкам з підвищеним ризиком рецидиву, наприклад, тим, у яких $IMT \geq 35$, або тим, що отримують пероральні прогестагени, рекомендується робити біопсію ендометрія кожні 6 місяців. Після того, як були отримані дві негативні біопсії ендометрія поспіль, рекомендовано довгострокове спостереження зі щорічними біопсіями ендометрія (D).

Хірургічні методи лікування ГЕ без атипії:

- гістеректомію не слід розглядати як терапію першої лінії у разі ГЕ без атипії, оскільки терапія прогестероном викликає гістологічну та симптоматичну ремісію у більшості жінок й запобігає захворюваності, пов'язаної з оперативним втручанням (C);

- гістеректомія показана жінкам, які не бажають зберегти фертильність (С), коли:
 - під час спостереження відбулося прогресування до атипової гіперплазії (I);
 - гістологічна регресія захворювання не відбулася після 12 місяців лікування (II);
 - спостерігається рецидиви гіперплазії ендометрія після завершення лікування гестагенами (III);
 - є персистенція симптомів кровотечі (IV);
 - жінка відмовляється проходити огляд або дотримуватися медикаментозного лікування (V);
- жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування у разі ГЕ без атипії, слід запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію з тотальною гістеректомією (✓);
- для жінок, у яких не настала менопауза, рішення про видалення яєчників повинно бути індивідуалізованим. Однак слід обговорити можливість двобічної сальпінгектомії, оскільки це може зменшити ризик майбутнього злоякісного новоутворення яєчників (D);
- лапароскопічна гістеректомія краща за абдомінальну, бо потребує меншого перебування пацієнтки в стаціонарі, пов'язана з меншим післяопераційним болем і швидшим одужанням (B);
- абляцію ендометрія не рекомендується застосовувати для лікування ГЕ, оскільки неможливо забезпечити повне й постійне руйнування ендометрія, а формування внутрішньоматкових сінехій може перешкодити майбутньому гістологічному спостереженню за ендометрієм (D).

Тактика лікування пацієнток з атиповою гіперплазією:

- жінкам з ГЕзА рекомендується проведення тотальної гістеректомії через ризик супутньої КЕ або прогресування у КЕ (B);

- лапароскопічна гістеректомія краща за абдомінальну, оскільки потребує меншого перебування пацієнтки в стаціонарі, пов'язана з меншим післяопераційним болем і швидшим одужанням (B);
- інтраопераційний аналіз ендометрія або рутинна лімфаденектомія не має переваг (C);
- жінкам у постменопаузі з атиповою гіперплазією слід запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію разом з тотальною гістеректомією (✓);
- рішення про видалення яєчників у жінок, в яких ще не настала менопауза, має бути індивідуалізованим. Однак слід обговорити можливість двобічної сальпінгектомії, бо це може зменшити ризик майбутнього злоякісного новоутворення яєчників (D);
- абляцію ендометрія не рекомендується застосовувати для лікування ГЕ, оскільки неможливо забезпечити повне й постійне руйнування ендометрія, а формування внутрішньоматкових сінехій може перешкодити майбутньому спостереженню за ендометрієм (D).

Лікування жінок з атиповою ГЕ, які бажають зберегти фертильність чи які мають протипоказання до хірургічного лікування:

- жінки з бажаною з фертильністю мають бути поінформовані щодо ризиків супутньої злоякісності та подальшого прогресування у КЕ (✓);
- перед лікуванням потрібно провести дослідження для виключення інвазійного раку ендометрія або супутнього раку яєчників (✓);
- результати гістології, візуалізації та пухлинних маркерів повинні бути розглянуті на міждисциплінарному засіданні і сформульовано план лікування й постійного спостереження за ендометрієм (✓);
- LNG-IUS повинна бути рекомендована як терапія першої лінії, прогестагени – як альтернатива другої лінії (B);
- якщо ж фертильність жінці більше не потрібна, слід запропонувати гістеректомію з огляду на високий ризик рецидиву захворювання (B).

Спостереження за жінками з атиповою ГЕ:

- рутинне спостереження має включати біопсію ендометрія. Спостереження повинне бути індивідуалізованим і відповідати змінам клінічного стану жінки. Біопсію ендометрія треба проводити кожні три місяці, доки не будуть отримані дві негативні біопсії поспіль (D);
- жінкам без симптомів, але з гістологічною регресією захворювання, заснованою як мінімум на двох негативних біопсіях ендометрія поспіль, рекомендується тривалий період спостереження з біопсією ендометрія кожні 6–12 місяців до проведення гістеректомії (✓).

Тактика спостереження за жінками з ГЕзА, які бажають завагітніти:

- регресія захворювання повинна бути підтверджена ПГД принаймні в одному біоптаті, до того, як жінка намагатиметься завагітніти (✓);
- жінкам з ГЕ, які бажають завагітніти, слід звернутися до фахівця з репродуктології, щоб обговорити варіанти зачаття, подальшу тактику та відповідне лікування (B);
- можливі допоміжні репродуктивні технології, оскільки рівень живонароджуваності вищий, і це може запобігти рецидиву порівняно з жінками, які намагаються завагітніти природним шляхом (C);
- до використання допоміжних репродуктивних технологій слід досягти регресії ГЕ, оскільки це пов'язано з вищими показниками імплантації та клінічної вагітності (B).

Замісна гормональна терапія та ГЕ:

- системна ЗГТ тільки естрогеном не повинна застосовуватися для жінок з маткою (A);
- усі жінки, які приймають ЗГТ, повинні негайно повідомляти про будь-які незаплановані вагінальні кровотечі (✓);
- жінкам з ГЕ, які приймають ЗГТ та які хочуть продовжувати ЗГТ, слід рекомендувати переходити до безперервного приймання прогестагенів за допомогою LNG-IUS або безперервних комбінованих препаратів. Подальша тактика спостереження така сама, як описано вище (B);

- жінки з ГЕ, що безперервно приймають комбінований препарат та які хочуть продовжувати ЗГТ, повинні переглянути необхідність приймання ЗГТ. Слід обговорити обмеження наявних доказів щодо оптимального режиму прогестагенів у цьому контексті. Розглянути використання LNG-IUS як джерела прогестерону. Подальша тактика спостереження така сама, як описано вище (✓).

Тактика лікування ГЕ у поєднанні з поліпом ендометрія:

- рекомендується повне видалення поліпу (-ів) ендометрія і біопсія ендометрія для отримання зразка фонового ендометрія (D);
- лікування проводиться згідно з гістологічною класифікацією ГЕ (✓).

Підбиваючи підсумки, необхідно визнати, що на сьогодні питання лікування гіперплазії ендометрія достатньо чітко окреслено, а в діагностиці ГЕ існують «білі плями», які потребують вирішення.

Матеріали розділу опубліковано в наукових статтях автора [116; 117].

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи дослідження

Дослідження складалося із 7 етапів. На першому етапі – аналітичному – було проведено пошук та аналіз літературних джерел (210) та патентний пошук. Було визначено коло питань з числа дискусійних та/чи не з'ясованих до кінця, практичних питань, на які на сьогодні немає відповідей. А саме питання точності діагностики ендометріальної патології, обґрунтованості поширених інтервенційних втручань у порожнину матки, впливу метаболічних порушень (у вигляді МС, ІР) на розвиток і перебіг ГЗЕ, наявності та значення «проміжного», не з'ясованого стану ендометрія, індивідуалізації тактики діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів при гіперпроліферативних процесах ендометрія у пацієнток з метаболічним синдромом.

На другому етапі дослідження з метою виявлення поширеності різних видів ГЗЕ було проведено ретроспективний аналіз 567 амбулаторних та стаціонарних історій хвороб пацієнток, яким було проведено ГРС або пайпель-біопсію у КНП «Пологовий будинок № 3» Запорізької міської ради та у ТОВ «Багатопрофільна клініка Святого Миколая» протягом 2019–2022 рр.

На третьому етапі дослідження проведено клініко-лабораторне обстеження 193 жінок згідно з наказом МОЗ України та додаткове визначення біохімічних маркерів МС та антропометричних показників.

Четвертий етап передбачав вивчення та порівняння показників ультразвукового доопераційного обстеження пацієнток з ГЗЕ з даними патогістологічної верифікації.

П'ятий етап – визначення психологічного стану жінок з ГЗЕ та МС – складався з трьох ланок. У першій проводили анкетування жінок за різними психологічними тестами перед проведенням чергового УЗД, робили антропометричні виміри та діагностували чи виключали МС. Друга ланка передбачала проведення таких же тестів, але перед проведенням ГРС з лікувальною

та діагностичною метою, на підставі даних УЗД. Третя ланка полягала у проведенні аналізу після розподілення пацієток на групи залежно від виду ендометріальної патології та наявності чи відсутності МС.

Шостий етап складався з вивчення стану ендометрія у жінок із МС, визначення особливостей невизначеного стану ендометрія (СЗ), вивчення профілю експресії гормональних рецепторів методом імуногістохімічного маркування до молекул естрогену, прогестерону, оцінку проліферативної активності тканини ендометрія на підставі визначення експресії Ki-67 та виявлення маркера запалення СД 138. На цьому етапі проведено молекулярно-генетичні дослідження у вигляді визначення маркерів онкогенезу, а саме маркерів мікросателітної нестабільності тканини ендометрія: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11 та проведення аналізу можливості розвитку онкопатології відповідно до сучасних уявлень.

Сьомий етап передбачав оптимізацію та вдосконалення алгоритму діагностичних та лікувальних заходів при ГЗЕ з урахуванням стану метаболічних змін організму та оцінку їх ефективності.

При проведенні дослідження вивчали характер скарг, анамнезу (загального, репродуктивного, сімейної онкообтяженості, перебігу захворювання). Визначали вік, менархе, стан менструальної та генеративної функцій, наявність гінекологічних та соматичних захворювань. Для підтвердження або виключення наявності метаболічних розладів (патології щитоподібної залози, гіперпролактинемії, метаболічного синдрому) проводилось обстеження за стандартними рекомендаціями МОЗ України.

Обов'язково оцінювали масо-зростові показники. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою Кетеле за допомогою онлайн-калькулятора за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. Адольф Кетеле (Adolphe Quetelet) – бельгійський соціолог та статистик – опрацював цю формулу в 1832 р. для опису пропорцій тіла людини [118].

Ансель Кіс (Ancel Keys) використав цей показник у звіті про О населення на початку 70-х років ХХ століття. Тоді показник і отримав назву, яка зберігається до цього часу – ВМІ (body mass index, індекс маси тіла). Незважаючи на пропозиції щодо його вдосконалення (найбільшого поширення набула формула математика з Оксфорда Nick Trefethen, коли отримані у класичній формулі дані помножуються на 1,3) у більшості рекомендацій та в онлайн-калькуляторах використовується класична формула.

Подальшу оцінку антропометричних показників проводили за загальноприйнятою класифікацією ожиріння з ІМТ (ВООЗ, 1997), що представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Класифікацією ожиріння з ІМТ

Категорія	ІМТ	Ризик супутніх захворювань
гострий дефіцит маси	< 16	дуже високий
дефіцит маси тіла	16-18,5	підвищений
нормальна маса тіла	18,5-24,9	звичайний
надлишкова маса тіла	25,0-29,9	підвищений
ожиріння I ступеня	30,0-34,9	високий
ожиріння II ступеня	35,0-39,9	дуже високий
ожиріння III ступеня	40,0 і більше	надзвичайно високий

Визначали також обхват живота, обхват стегон з розрахунком індексу співвідношення. Критерії ВООЗ [23; 24; 119] ще з 1998 р. передбачають діагностику МС за схемою 1+2. Тобто якщо в людини є одна ознака, така як порушення толерантності до глюкози чи цукровий діабет або ІР, та два з нижченаведених станів – підвищення артеріального тиску більше або дорівнює 140/90 мм рт. ст.; порушення обміну жирів (тригліцериди більші або дорівнюють 1,7 ммоль/л та/або ЛПВЩ менші або дорівнюють 1,0 ммоль/л у жінок); мікроальбумінурія або співвідношення альбумін-креатинін більше чи дорівнює 30 мг/г; співвідношення талії та стегон у жінок більше за 0,85 – то таке сполучення

свідчить про наявність МС. Міжнародна діабетична асоціація додала у 2005 році ще один обов'язковий критерій – окружність талії у жінок більша чи дорівнює 80 см. Тому у всіх обстежених пацієнтів визначались ці показники.

Згідно з наказом МОЗ № 417 від 15.07.2021 р. [120], проводили визначення групи крові та Rh-фактора, дослідження крові на сифіліс, ВІЛ, загальний аналіз крові з формулою та сечі, цукор крові, біохімічні аналізи крові (білірубін, креатинін, електроліти, коагулограма), бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви і цервікального каналу, кольпоскопію, УЗД органів малого тазу, ЕКГ, рентгенографію легень, огляд терапевта.

Для підтвердження чи виключення метаболічних розладів визначали рівень пролактину, ТТГ, Т4 вільний, ліпідограму, індекс НОМА та/або глікований гемоглобін.

Ультразвукове дослідження, щоб уникнути системних помилок та з метою перевірки попередніх результатів, проводилось різними сертифікованими спеціалістами. Передопераційне ультразвукове підтвердження діагнозу проводилось на апараті Voluson S8.

У випадках визначення ендометріальної патології і наявності показань до ГРС проводили додаткове обстеження з метою визначення стану метаболічних процесів в організмі жінок та підтвердження чи виключення МС або інших поширених метаболічних зрушень. Визначали пролактин, ТТГ, Т4, Т3, Ат до ТПО, ліпідограму, індекс НОМА або глікований гемоглобін за стандартними методиками у сертифікованих лабораторіях.

Для аналізу психологічного стану жінок з різним станом ендометрія використовувались загальноприйняті опитувальники. Анкетування проводилось два рази, особисто пацієнтками, в онлайн-режимі.

Перший раз анкетування проводилась при проходженні УЗД, до озвучування діагнозу. Це давало можливість, з одного боку, виключити негативний психологічний вплив при виявленні захворювання, або позитивний вплив при отриманні звістки про відсутність гінекологічного захворювання. Так при заповненні опитувальників всі жінки перебували в рівних умовах.

Вдруге опитування проводилось тільки жінкам з діагностованими при проведенні УЗД ГЗЕ перед проведенням ГРС, у середньому, через 3–4 тижні після першого анкетування.

Загальновизнаним інформативним тестом для визначення тривожності людини є шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), яка була розроблена та апробована в 1970 році і з того часу слугує інформативним способом оцінки рівня тривожності особисто пацієнтами. Внаслідок своєї простоти та ефективності вона широко розповсюджена не тільки серед соціологів та психологів, але й у клінічній практиці лікарів різних спеціальностей для визначення в динаміці самооцінки пацієнтом стану та рівня ситуативної тривожності (тобто тривожності на момент заповнення опитувальника) і особистої тривожності як характерної риси, притаманної цій людині. У межах цієї шкали існують 2 підшкали. Перша оцінює поточний стан тривоги, виявляє суб'єктивні емоції напруження, нервозності, страху, збудження вегетативної нервової системи, які виникають як емоційна реакція на стресову ситуацію і можуть бути різними за інтенсивністю та динамічністю. Друга відбиває стабільний, притаманний лише для цієї особи стан спокою, безпеки, впевненості. Вона дає можливість отримати уявлення про індивідуальну стійку схильність до тривожності, сприйняття звичайних ситуацій як загрозливих із відповідною реакцією.

Особистісна тривожність є за своєю суттю характеристикою ширини конституційної межі, що відокремлює реальність загрози для певного індивідуума від його схильності бачити загрозу в кожній не дуже звичайній життєвій ситуації. Тобто висока особистісна тривожність зумовлює стресову відповідь в індивідуума й викликає у нього виражену тривогу. Якщо у пацієнта реєструється високий показник особистісної тривожності, то це свідчить про можливість неадекватного сприйняття ситуації, невротичних зривів та розвитку психосоматичних ускладнень. У друкованому вигляді опитувальник «Шкала Спілбергера» наведена в додатку В.

Для підтвердження або спростування уявлення про ступінь тривожності пацієнтки використовувалась шкала тривоги Бека. Вважають, що ця шкала найкраще адаптована до самодіагностики. У 1961 році доктором Аароном Беком та

його колегами [121] для кількісної оцінки інтенсивності депресії була розроблена та опублікована шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Бальна оцінка стану дає можливість об'єктивно оцінювати динаміку змін, вплив лікування чи інших факторів на стан індивідуума. Питання в опитувальнику Бека конкретні, зрозумілі для будь-якого рівня освіченості пацієнта, відображають найбільш релевантні і значущі симптоми депресії.

Шкала депресії Бека об'єднує 21 категорію симптомів і скарг. Кожна категорія складається з 4–5 тверджень, що відповідають специфічним проявам депресії. Ці твердження ранжовані залежно від важливості внеску цього симптому в загальний ступінь тяжкості депресії. Кожен пункт оцінено від 0 (симптом відсутній або виражений мінімально) до 3 (максимальна вираженість симптому) балів. Шкала розподілена на дві підшкали. Одна (пункти 1–13) відображає афективно-когнітивні розлади, друга (пункти 14–21) – соматичні прояви депресії (розлад сну, прийому їжі, статевого життя). Загальна сума балів коливається від 0 до 63. Чим більше сума – тим важчий ступінь депресивного стану, тобто депресія прогресує відповідно до кількості набраних балів.

Оскільки причини депресії умовно розподіляють на дві групи – психологічні (внаслідок емоційних стресів) та фізіологічні (внаслідок порушення продукції нейромедіаторів), то визначення наявності та рівня депресії при наявності гормонозалежних захворювань може мати певне діагностичне значення. Інтерпретація результату оцінювання за шкалою Бека здійснюється так. Сумарний бал 0–9 свідчить про відсутність депресивних симптомів; сумарний бал, що коливається у межах 10–15, відповідає легкій депресії (субдепресія); загальний підсумок у 16–19 балів свідчить про наявність помірної депресії; сума, яка відповідає 20–29 балам, відображає наявність вираженої депресії (середньої тяжкості), а сумарна кількість балів, що відповідає межах 30–63 – це важка депресія. У друкованому вигляді шкала Бека представлена в додатку Г.

Якість життя (ЯЖ) пацієнтки оцінювали за стандартним поширеним опитувальником SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36), що є найпоширенішим та загальноприйнятим неспецифічним засобом вивчення якості

життя у хворих, який дає можливість оцінити різні складові життя пацієнта в умовах хвороби (додаток Д).

Анкета опитування пацієнта для визначення ЯЖ складається із 8 шкал, кожне питання якої оцінюється у балах. Більша кількість балів відповідає кращій ЯЖ. Шкали компонується у дві групи і характеризують фізичну та психічну складову життєдіяльності людини.

Шкала фізичної складової представлена :

- Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, тобто можливість виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення ваги тощо);
- Role-Physical (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності);
- Bodily Pain (BP) – інтенсивність болю і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом;
- General Health (GH) – загальний стан здоров'я – оцінка свого стану здоров'я на цей час.

Шкала психічної складової представлена:

- Vitality (VT) – життєва активність (мається на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим);
- Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування);
- Role-Emotional (RE) – рольове функціонування, визначається ступенем, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо);
- Mental Health (MH) – психічне здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Оцінка ЯЖ за опитувальником SF-36 комплексна, тому дала змогу об'єктивно оцінити психологічний стан обстежених жінок у динаміці.

Наступним після проведення УЗД та визначення психологічного стану методом обстеження стала ГРС. Виконання ГРС проводили за традиційною методикою під внутрішньовенною анестезією. Розтягування матки для огляду здійснювалось шляхом введення стерильних 0,9 % розчину хлориду натрію та 5 % глюкози. ГРС проводилась відповідно до вимог МОЗ України [122] згідно із затвердженим протоколом (додаток Є). Оцінювали розмір порожнини матки, наявність чи відсутність її деформацій, ендометріюїдних гетеротопій, аномалій розвитку, внутрішньоматкових синехій. Фіксували наявність та ступінь виразності судинного малюнка, стан устя маткових труб, ендометрія, наявність патологічних утворень (поліпів, гіперплазії ендометрія тощо). Всі анатомічні явища розглядалися відповідно до стану менструальної функції, дня менструального циклу. Також ретельно оглядався ендocerвікс та фіксувались його зміни.

Наступним кроком було проведення біопсії з осередків зміненої тканини та (за показаннями) видалення патологічних утворень (поліпів, субмукозної лейоміоми, перетинок тощо) з наступним ПГД та імуногістохімічним визначенням експресії гормональних рецепторів молекул естрогену, прогестерону, проліферативної активності тканини за експресією в ендометрії Ki 67 та стану апоптозу за верифікацією експресії протеїну P 53. Додатково у 26 пацієнток були визначені маркери MCH: Mob430-01 MLH-1clone g168-15; Mob429-01 MSH-1clone 44; PDM171 RTU PMS2 clone a16-4; IRO85 MutS protein homolog 2 clone FE 11.

Морфологічне дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України та у патогістологічній лабораторії ТОВ «ЮЛІС». У морфологічному дослідженні брали участь 80 жінок віком від 45 до 55 років, які перебували під спостереженням у гінекологічному відділенні КНП «Пологовий будинок № 3» Запорізької міської ради та ТОВ «Багатопрофільна клініка Святого Миколая», яким при дослідженні було діагностовано ГЕ або ПТМ та було проведено ГРС з біопсією ендометрія. Після ретельного обстеження та встановлення діагнозу пацієнток було розподілено на такі групи: до I досліджуваної групи увійшли 20 пацієнток з ГЕ та МС, II групу склали 20 пацієнток з ПТМ та МС, III група включала 20 випадків з ГЗЕ без МС.

Матеріалом для морфологічного дослідження слугували фрагменти тканини ендометрія, що були отримані при проведенні ГРС, які досліджували за допомогою комплексу гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів. Матеріал фіксували у 10 % буферному розчині формаліну, ущільнювали тканини шляхом проведення через спирти наростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96 % спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливали у парафін. Для подальшого забарвлення з блоків готували серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м.

Усі випадки забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрія (ПТМ, ГЕ, поєднана проліферативна патологія ендометрія). За допомогою методів забарвлення за ван Гізоном (колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином у червоний колір) оцінювали стан сполучнотканинного компонента ендометрія. Гістологічні та гістохімічні методики виконували за прописами, викладеним в інструкціях з гістологічної техніки і гістохімії [123–125].

Імуногістохімічне дослідження проводили методом Кунса в модифікації Brosman M. з використанням моноклональних антитіл (МКАт) фірми Novocastra Laboratories Ltd, UK до рецепторів стероїдних гормонів естрогену ($ER-\alpha$) і прогестерону (RP) визначали гормональний статус тканини ендометрія. Fab-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічені ФІТЦ (флуоресцеїну ізогіоціанат), використовували як люмінесцентну мітку. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН). Оптичну щільність імунофлюоресценції вимірювали за методом Губіної-Вакулик Г. І. та співавт. [Патент 46489 2009] і виражали в умовних одиницях світіння (ум. од. св.).

Кількісні (% позитивних клітин на 100 клітин у трьох випадкових полях зору) та якісні (негативна реакція «–», слабо позитивна «+, +/-», помірно позитивна «++», ++/+++», сильно позитивна «+++») показники експресії маркерів гістологічних зрізів вивчали в 4–6 випадково обраних полях зору мікроскопа при збільшенні $\times 400$.

Важливою умовою якісного імуногістохімічного дослідження є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації. Оптимальною є інкубація при температурі 24°C протягом від 10 до 30 хв., залежно від типу і розведення антитіл. МКАТ розводили згідно зі стандартними рекомендаціями. Як розчинник антитіл використовували розчин ANTIBODY DILUENT (DakoCytomation) [126].

Подальшу обробку проводили з використанням систем візуалізації LSAB2 і EnVision (DakoCytomation). Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAV (DakoCytomation)), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопа. Для диференціювання структур тканини зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра [127]. Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену саме в клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (цитоплазматична або мембранна реакція).

Комплекс гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних досліджень проводили на мікроскопі Olympus BX-41 з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel [128]

Маркери мікросателітної нестабільності Mob430-01 MLH-1clone g168-15; Mob429-01 MSH-1clone 44; PDM171 RTU PMS2 clone a16-4; IRO85 MutS protein homolog 2 clone FE 11 визначалися у патоморфологічній лабораторії МЦ «Юліс» м. Запоріжжя.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилось з дотриманням принципів біоетики та деонтології за умов інформованої згоди пацієнтів на участь у дослідженні відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини, за загальноприйнятими методиками у сертифікованих лабораторіях.

Статистичний аналіз. Усі отримані цифрові дані в результаті проведеного дослідження обробляли методами математичної статистики з використанням варіаційного й альтернативного аналізів [128]. При використанні методів альтернативної і варіаційної статистики обчислювали середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення, середню помилку різниці, ймовірність відмінності.

Математичну і статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою дескриптивного аналізу з використанням пакета прикладних ліцензійних програм Microsoft Word і Microsoft Excel. Була створена база даних у програмі «Excel» згідно з первинною документацією та цим дослідженням. Усі кількісні ознаки представлялися за допомогою параметрів за розподілу описової статистики. Результати досліджень було оброблено методами варіаційної статистики для оцінки непараметричних показників, з визначенням критерію Фішера і критерію Стьюдента. У всіх випадках було визначено середнє арифметичне та стандартна помилка середнього. Для оцінки чутливості, специфічності, точності, позитивного і негативного прогностичного значення використовували ліцензійну версію MedCalcstatisticalsoftware.

Згідно з наказом МОЗ, усім пацієнткам проведено обов'язкове загальноклінічне обстеження та додатково здійснено 1490 антропометричних, 2184 біохімічних, 678 психологічних, 567 сонологічних, 193 ендоскопічних, 567 морфологічних та гістологічних, 320 імуногістохімічних, 104 молекулярно-генетичних досліджень.

2.2. Методологія аналізу клінічних спостережень

Під спостереженням перебували 567 жінок віком від 23 до 67 років з різним станом ендометрія. Поглиблене обстеження проведено у 193 пацієнток віком від 39 до 56 років, яким здійснювали, крім загальноприйнятого (за наказом МОЗ № 676), додаткове поетапне обстеження: антропометричне, ультразвукове дослідження, визначення психологічного стану за анкетуванням (шкала Спілбергера, шкала Бека, якість життя за SF-36), біохімічне дослідження (визначення рівня пролактину, ТТГ, Т3, Т4, АТ до ТПО, холестерину загального, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, коефіцієнта атерогенності, глюкози, інсуліну, індексу НОМА, глікованого гемоглобіну), ГРС з морфологічним, гістологічним та імуногістохімічним дослідженням. Визначали наявність МС та патології ендометрія у вигляді ПТМ, ГЕ, нез'ясованого стану ендометрія (С3). Серед цих жінок виділили групу порівняння (45 пацієнток), що були розподілені на дві підгрупи: першу склали 25

жінок з МС без ендометріальної патології, другу – 20 жінок з ГЗЕ без МС. Розподіл пацієнток на групи проводився методом сліпої рандомізації.

Середній вік жінок в основній групі та групі порівняння достовірно не відрізнявся, але простежувалась тенденція до збільшення віку при розподілі щодо ендометріальної патології так: 37,0 років – при наявності СЗ, 41,0 рік – при ПТМ, 45,4 роки – у групі із ГЕ, та 43,0 – у групі порівняння.

Оскільки критеріями діагностики МС є О, збільшення відношення обхвату живота до обхвату стегон до понад 88 см, підвищення індексу НОМА та/або підвищення рівня глікованого гемоглобіну, підвищення рівня тригліцеридів, то зрозуміло що в групах пацієнток з МС ранжування за ІМТ або за будь-якою іншою ознакою МС неправомірне. Серед жінок без МС вірогідних відмінностей у біохімічних чи антропометричних показниках не виявлено.

Вивчення стану менструальної функції виявило, що будь-яких значимих відмінностей у початку менархе в групах не спостерігалось. Порушення менструального циклу відзначені в 11,3 % пацієнток, які розподілялись так: 21,7 % – у групі з ГЕ, 9,3 % – у групі з ПТМ, 8,3 % – у групі зСЗ та 11,4 % – у групі порівняння.

У структурі анамнестичних гінекологічних захворювань вірогідних відмінностей також не спостерігалось. Показники основної групи, підгруп та групи порівняння були зіставними. Так, зі 148 пацієнток основної групи обтяжений гінекологічний анамнез був у 122 (82,4 %) жінок (рис 2.2.1).



Рис. 2.2.1. Анамнестичний гінекологічний статус у жінок основної групи.

Серед 45 жінок групи порівняння гінекологічні захворювання в анамнезі відзначали у 35 (77,8 %) пацієнток (рис. 2.2.2.).



Рис. 2.2.2. Анамнестичний гінекологічний статус у жінок групи порівняння.

Частіше за все спостерігались фонові та передракові захворювання шийки матки, відповідно у 108 (72,9 %) та 31 (68,9 %) пацієнток. Аденоміоз зареєстровано у 16 (10,8 %) жінок основної групи та у 3 (6,7 %) групи порівняння.

На відміну від попередніх десятиліть, коли домінували запальні захворювання матки та придатків, проведені дослідження зареєстрували їх

відповідно лише у 9 (6,0 %) та 2 (4,4 %) пацієнток, тоді як кольпіти та вульвовагініти зустрічались у 147 (98,7 %) жінок основної та 44 (97,8 %) пацієнток групи порівняння хоча б декілька разів за життя.

Доброякісні пухлини матки зустрічались у 58 (39,2 %) пацієнток основної групи і у 18 (40,0 %) групи порівняння. Кісти яєчників діагностувались в анамнезі в основній групі у 14 (9,6 %) пацієнток, позаматкова вагітність – у 4 (2,7 %); у групі порівняння кісти яєчників були у 3 (6,7 %), а позаматкова вагітність – в 1 (2,2 %). Поліпи цервікального каналу зареєстровані у 13 (8,8 %) жінок основної та у 3 (6,7 %) жінок групи порівняння. Кісту бартолінієвої залози відзначили у 4 (2,7 %) пацієнток основної групи, а в групі порівняння дані відсутні. Дисгормональні захворювання молочних залоз, на жаль, були поширені в обох групах, відповідно у 42 (28,4 %) та 14 (31,1 %) жінок.

Порівняльні дані, які свідчать про зіставлення гінекологічної патології, представлені на рис. 2.2.3.

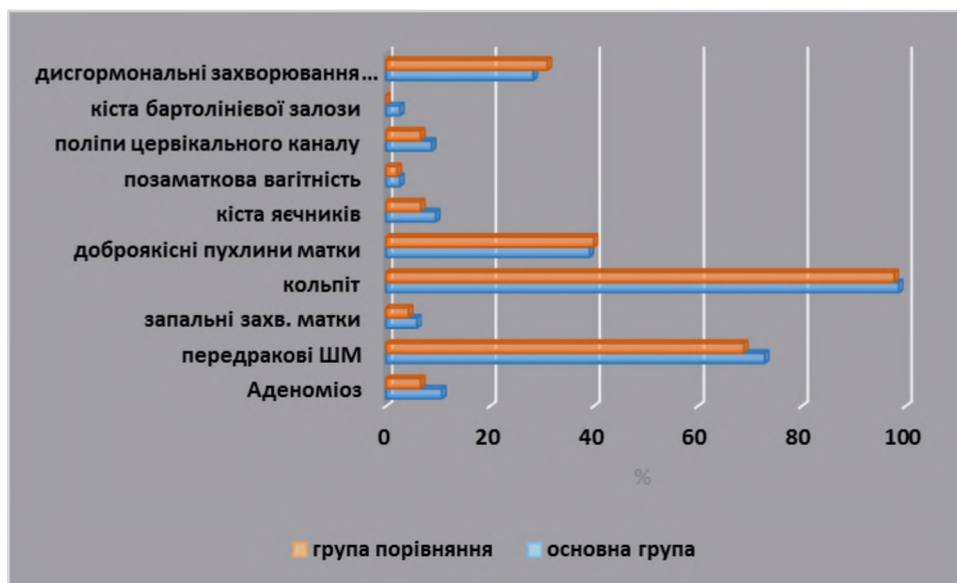


Рис. 2.2.3. Структура гінекологічної патології у групах зіставлення.

Щодо генеративної функції, то аналіз тут також не виявив вірогідних відмінностей. Так, не було вагітностей у 15 (10,1 %) жінок основної та у 3 (6,7 %) пацієнток групи порівняння. Однократні пологи були в анамнезі у 82 (55,4 %), два та більше разів народжувала 51 (34,5 %) жінка з основної групи. У групі порівняння

однократні пологи спостерігались у 24 (53,3 %), а двоє та більше пологів мали місце у 18 (40,0 %) пацієнток.

Гормональну контрацепцію використовували 2 (1,4 %) пацієнтки основної групи та жодна з групи порівняння. Але протягом життя з лікувальною метою терміном від 1 до 3 місяців приймали КОК 16 (10,8 %) пацієнток основної та 6 (13,3 %) осіб з групи порівняння. Щодо ВМК, то її використовували на термін від 2 до 7 років 7 (4,7 %) жінок основної групи та 2 (4,4 %) пацієнтки групи спостереження. Отримані дані переконливо свідчать про відсутність принципових вірогідних відмінностей в анамнезі жінок щодо менструальної, генеративної функцій, гінекологічних захворювань.

Соматичні захворювання (у вигляді серцево-судинних, атеросклерозу, діабету, ІР) притаманні людям з МС, оскільки саме вони і формують цей смертельний квартет. Тому зіставлення груп з МС та без метаболічного синдрому є науково некоректним.

Згідно з наказом МОЗ від 2004 року, всі пацієнтки були стандартно обстежені при перебуванні у стаціонарі. Було виконано загальний аналіз крові, який виявив анемію різного ступеня майже у чверті пацієнток основної групи (35 осіб, 23,6 %) та у 9 (20,0 %) групи порівняння. ВІЛ, сифіліс, гепатити В та С в жодної з пацієнток не були діагностовані. Показники коагулограми оцінювались у 132 (89,2 %) жінок основної та у 41 (91,1%) з групи порівняння. В основній групі показники протромбінового індексу коливались у межах 78–122%, у середньому складаючи 104,0 %, що відповідає фізіологічній нормі (80–120 %). У групі порівняння вони відповідали показнику 99,6 %. Протромбіновий час складав у середньому 10,8 сек. (нормативні показники 8–12 сек.) у основній групі і 9,9 сек. у групі порівняння. Показник МНО склав у середньому 0,96 при лабораторній нормі від 0,8 до 1,2 в основній групі і, відповідно, 1,01 – у групі порівняння. Середній показник АЧТВ в основній групі дорівнював 29,6 сек. (межі нормальних коливань складають 24–38,4сек.), а в групі порівняння – 28,7 сек. Показники рівня фібріногену у пацієнток основної групи в середньому склали 4,3, що наближається до верхньої межі норми (2,5–4,5), а в групі порівняння – 4,1, що свідчить про відсутність відмінностей у

групах. Тромбіновий час в основній групі дорівнював 13,6 сек. у середньому з межами коливань 10–30 сек., а в групі порівняння – 12,9. Отже, в обох групах були порівняні показники з відсутністю вірогідних відмінностей ($P > 0,05$).

Аналогічно відсутність відмінностей спостерігалась при зіставленні середніх показників ліпідограми, пролактину, тиреоїдної панелі у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

Для вирішення питання щодо взаємозв'язку МС із ГЗЕ проводилась діагностика МС серед пацієнток з виявленою при скринінговому УЗД підозрою на ГЗЕ. Серед 567 пацієнток, яких було направлено на біопсію ендометрія, у 18 жінок було діагностовано КЕ і вони були виключені з подальшого дослідження. З 549 осіб, що залишилися, обстеження на МС здійснено у 368 пацієнток. МС виявлено у 177 осіб (48,4 %). Детальний аналіз згідно із нозологічними діагнозами виявив, що серед жінок з гістологічно підтвердженою ГЕ поширеність МС склала 57,6 % (тобто МС визначено у 53 пацієнток з 92 з ГЕ). Серед пацієнток з ПТМ МС спостерігався у 46,3 % (у 87 пацієнток зі 188); серед пацієнток з СЗ МС діагностовано у 34,1 % (у 30 жінок з 88 обстежених). Привертає увагу той факт, що серед пацієнток з фізіологічним станом ендометрія МС визначено у 18,9 % (тобто у 7 із 37 обстежених), що вірогідно не відрізняється від середніх значень у популяції.

Висновки до розділу 2:

1. Проведений аналіз свідчить про відсутність вірогідних розбіжностей у віці, анамнезі, клінічному стані пацієнток обстежуваних груп, які могли б вплинути на результати дослідження.
2. МС поширений серед майже у половини (48,4 %) пацієнток, у яких було запідозрено ГЗЕ, а серед підтвердженої патології він зустрічається у 57,6 % пацієнток з ГЕ, у 46,3 % – з ПТМ, у 34,1 % – із СЗ. Частота поширеності МС при нормальному стані ендометрія складає 18,9 %.

Матеріали цього розділу апробовані у доповідях на науково-практичних конференціях [116,159] .

РОЗДІЛ 3.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЧНОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ПАТОЛОГІЇ, НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Відомо, що середньостатистичні показники не завжди відображають реальну картину того, що відбувається. Розподіл великої групи з неоднорідним матеріалом на дрібніші, представлені однотипними змінами, дає більш правильне уявлення про стан проблеми та надає можливість провести порівняльний багатфакторний аналіз, зробити обґрунтовані висновки та створити адекватний, спрямований на нівелювання «слабких місць», план дій.

Гіперпластичні процеси ендометрія не є винятком. ГЗЕ – це велика група патологій ендометрія, яка має різний етіопатогенез, перебіг якої може мати подібну, аналогічну клінічну симптоматику або бути безсимптомною і найчастіше передуює розвитку онкопатології матки. Тому доцільним є проведення розподілу великої групи жінок з ГЗЕ на підгрупи з конкретними захворюваннями. Відповідно до сучасних даних [66; 69; 129–135], до них відносять ГЕ та ПТМ. Для цих груп захворювань розроблені стандарти проведення діагностичних, лікувальних, реабілітаційних процедур, спостереження та профілактики [54–57; 132; 136–140]. Але на практиці виявилося, що майже у 21 % пацієнток (20,99 %) визначається проміжна патологія, яка не має назви ані у МКХ, ані у морфологів. Цій картині надається опис та (частіше за все) рекомендація провести повторну інвазивну та кошкову процедуру отримання біоптату ендометрія в іншу, другу фазу циклу, на що пацієнтки погоджуються дуже рідко. Внаслідок цього майже 21 % пацієнток залишаються без верифікованого діагнозу, що призводить до відсутності планів спостереження та лікування.

Тому дуже важливо провести порівняльний детальний аналіз не тільки звичайних нозологічних одиниць, що традиційно відносять до ГЗЕ, але й проміжного стану – так званої «сірої зони».

Одним із найбільш суттєвих факторів, що визнано є причиною розвитку ГЕ, є сполучення ЦД, О, АТ [134; 141–143]. Ця тріада відома у світовій медичній літературі під назвою «метаболічний синдром». Але є багато додаткових станів, таких, наприклад, як ІР, дисліпідемія, які також є критеріями визнання МС. Тому додатковим фактором розподілу та порівняння груп стала наявність або відсутність саме МС у жінок.

3.1. Характеристика особливостей діагностики поліпів тіла матки, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики

3.1.1. Загальна характеристика групи пацієнток з поліпом тіла матки

Детальний аналіз антропометричного, біохімічного, ультразвукового обстеження 567 жінок та результатів їх патогістологічної відповіді після проведення ГРС виявив, що ПТМ спостерігався у 268 (47,27 %) жінок. Їх середній вік складав 41 рік. Для діагностики патологічного стану у 260 (97,01 %) використано ГРС, яка одночасно стала й лікувальною процедурою. У 5 пацієнток (1,87 %) виконали ДВ, що не дає змоги провести реальний контроль повного видалення поліпу та стає фактором ризику повторного втручання через короткий термін. Пайпель-біопсія застосована у 3 жінок (1,12 %), що не дало можливості на етапі оперативного втручання відрізнити ГЕ від ПТМ.

Жінок з нормальним менструальним циклом було 195 (72,76 %), порушення циклу спостерігались у 25 (9,33 %), а у стані менопаузи перебували 48 (17,91 %). Тобто у жінок у стані менопаузи ПТМ спостерігаються у 4,6 разу рідше, ніж у ($P < 0,01$) жінок зі збереженою менструальною функцією.

Підставою для проведення інвазивних втручань у 257 (95,9 %) жінок було УЗД, при якому було діагностовано патологію ендометрія. У 2 (0,75 %) випадках ГРС була проведена при обстеженні жінок з діагнозом «безпліддя». Ще в 11 (4,1 %) втручання проводилось з приводу АМК. Причому у 5 (1,87 %) виконано ДВ, а іншим 6 (2,24 %) – ГРС за їх бажанням.

Але питання щодо збігу доопераційних діагнозів, які встановлені за допомогою УЗД та є підставою для проведення інвазивних та кошовних процедур,

з патоморфологічним діагнозом та з реальною необхідністю їх використання залишається відкритим. Тому було проведено саме цей порівняльний аналіз.

Виявилось, що з 268 жінок з гістологічно підтвердженим ПТМ цей діагноз при направленні на процедуру інвазивного втручання мав місце у 214 (79,85 %). У решти 20,0 % (54 жінки) були діагностовані ГЕ або субмукозна міома матки. В більшості випадків мала місце поєднана патологія. Наприклад, ПТМ та ГЕ визнані при проведенні УЗД у 90 (33,58 %) жінок, поліп шийки матки – у 22 (8,21 %), субмукозна міома – у 28 (10,45 %), ХЕ – у 3 (1,12 %), безпліддя – у 4 (1,49 %), аденоміоз – у 3 (1,12 %), інше – у 29 (10,82 %).

При отриманні ПГД – «золотого стандарту діагностики» – ситуація змінюється. Так, монопатологія (ПТМ) визначається у 126 (47,01 %) жінок. Решта пацієнток – 142 (52,99 %) – мали поєднану патологію. Але точність діагностики цієї супутньої патології бажає значно кращого. Так, поєднана з ПТМ ГЕ виявлена не в 90, а лише в 2 жінок, тобто в 45 разів рідше ($P < 0,001$). Проте ХЕ, який при УЗД діагностовано у 3 (1,12 %) жінок, після отримання ПГД виявився у 64 (23,88 %), тобто в 21,33 разу ($P < 0,001$) частіше. Ще у 16 (5,97 %) пацієнток запідозрено ХЕ і вони отримали рекомендацію провести додаткові імуногістохімічні дослідження. Якщо припустити, що у всіх них діагноз буде підтверджено, то стає зрозумілим, що тільки у третини жінок з ПТМ спостерігається ХЕ, підтверджений імуногістохімічно. Але у 2/3 пацієнток з поліпами ХЕ не виявлено, що потребує перегляду положення про переважно запальний характер походження поліпів та пошуку нових патогенетичних ланок їх утворення.

Ще у 88 жінок (32,84 %) виявлено сіру зону, тобто «невідомий» стан, при якому на сьогодні не існує стандартів спостереження чи лікування. Діагностика аденоміозу перебуває «на висоті». При доопераційному УЗД аденоміоз виявлено в 3 випадках (1,12 %), після гістологічної верифікації – в 4 (1,49 %), що свідчить про невисоку точність діагностики цієї патології.

Субмукозна міома підтвердилась після операції не у 28 (10,45 %), а лише у 13 (4,85 %) жінок, тобто в 2,15 разу рідше ($P < 0,01$), що свідчить про високу частоту помилок при діагностиці субмукозної міоми у жінок з ПТМ. Кількість іншої

патології, виявленої при УЗД (такої як перетинки, синехії матки, дворога матка) зустрічається також рідше, у 2,42 разу ($P < 0,01$). Так, інша патологія діагностована у 29 жінок (10,82 %) при доопераційному УЗД, а гістологічно та гістероскопічно підтверджена лише у 12 (4,48 %).

Загалом повний збіг УЗД та ПГД спостерігався у 110 (41,04 %) випадках, частковий – у 134 (50,0 %) і цілковита відмінність – у 24 (8,96 %). Але, незважаючи на велику кількість діагностичних помилок, позитивною рисою є те, що навіть при цілковитій відмінності діагнозів (наприклад, субмукозна міома до операції за даними УЗД та поліп ендометрія – після отримання ПГД) у всіх випадках було показано, обґрунтовано проведення ГРС або іншого інвазивного внутрішньоматкового втручання.

Підсумком проведеного аналізу стає, по-перше, визначення необхідності подальшого морфологічного вивчення проміжного стану – сірої зони – для отримання інформації про необхідність або відсутність необхідності формулювання такого діагнозу та подальшого створення алгоритму його спостереження й лікування. По-друге, представлені дані свідчать про необхідність подальшого вивчення патогенезу утворення поліпів, оскільки запальний хронічний процес – явно не єдиний фактор їх утворення.

3.1.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – поліпом тіла матки з метаболічним синдромом та без метаболічного синдрому.

Пацієнток, у яких монопатологія ПТМ спостерігалася на тлі МС, було 54, що склало 22,57 % від загальної кількості пацієнток з ПТМ. Їх середній вік склав 54 роки. ГРС виконана у 53 (98,15 %) пацієнток, пайпель-біопсія проведена лише одній жінці (1,85 %). Більшість жінок – 30 (55,56 %) – перебували у стані менопаузи. Порушення менструального циклу мали 2 (3,7 %), у решти, 22 жінок (40,74 %), цикл був збережений.

За показаннями до проведення інвазивного втручання визначено лише дві групи. Це ПТМ при проведенні УЗД – 50 жінок (92,59 %) та АМК, з приводу яких було проведено ГРС і визначено ПТМ – 4 випадка (7,41 %). За попереднім

діагнозом групи були більш поліморфними. У 42 (77,78 %) жінок за результатами УЗД попередній діагноз був ПТМ, в 16 (29,63 %) випадках діагностовано ГЕ. Субмукозна міома запідозрена у 4 (7,41 %) жінок, у 11 жінок (20,37 %) зустрічалась інша патологія.

Після проведення ГРС та отримання ПГД ГЕ не була виявлена в жодному з випадків. ПТМ було діагностовано додатково ще у 4 жінок (7,41 %), субмукозна міома підтверджена лише в одному випадку (1,85 %), аденоміоз – також в одному (1,85 %), а інша патологія визначена не в 20,37 % випадків, а тільки у 7,41 %, тобто в 2,7 разу рідше ($P < 0,01$). ХЕ або підозра на нього в жодному випадку в пацієнток з МС не було діагностовано, що наводить на думку про існування ще й іншого шляху формування поліпів, окрім хронічного запалення. Отриманий у цій групі аналітичний матеріал свідчить також про гіпердіагностику при проведенні УЗ досліджень, оскільки у 49 (90,74 %) жінок підтверджена монопатологія у вигляді ПТМ, а у 5 (9,26 %) супутня патологія не мала відношення до стану ендометрія.

Ба більше, повний збіг діагнозів (отриманого на етапі доопераційного дослідження та після отримання ПГД) спостерігався лише в двох третинах випадків (66,67 %). У 18,52 % жінок діагноз збігався частково. В 14,81 % випадків попередній діагноз був повністю помилковим, не збігався з ПГД, хоча остаточний діагноз все ж таки потребував проведення ГРС, тобто втручання було обґрунтованим. Це потребує більш ретельного вивчення ознак різної патології ендометрія лікарями УЗ діагностики. Але позитивним моментом було те, що марних, не потрібних втручань проведено не було.

Пацієнток з монопатологією у вигляді ПТМ без МС також було 54, що склало 22,57 % від усіх пацієнток з ПТМ. Привертає увагу різниця у середньому віці пацієнток. У групі без МС середній вік жінок був менший майже на 13 і склав 39,11 років. Це відповідає загальним уявленням про МС та термін його клінічного прояву.

Всім 54 жінкам проведено ГРС. Показаннями стали ГЗЕ при проведенні УЗД (47 жінок, 87,03 %). В одному випадку (1,85 %) ГРС проведено з діагностичною метою при безплідді, з приводу АМК – у 6 (11,11 %) пацієнток. Діагноз ПТМ при

попередньому УЗД встановлено у 43 (79,63 %) жінок, ГЕ – у 18 (33,33 %). Поліп шийки матки передбачався у 10 (18,52 %) пацієнток, субмукозна міома встановлена в 1 (1,85 %), інша патологія (перетинки матки, сідловидна матка, синехії тощо) діагностовано у 6 (11,11 %).

Після гістологічної верифікації у всіх 54 пацієнток виявлено ПТМ. Проте ГЕ не виявлено в жодному випадку. Тобто майже третина жінок, у яких до операції передбачалась ГЕ, після операції виявлено ПТМ. Отже, при УЗ дослідженні ці жінки мали хибний діагноз. В одному випадку не диференційовано фіброзний ПТМ від субмукозної міоми (1,85 %). Поліпів шийки матки було визначено значно менше (6 випадків верифікованих проти 10 попередньо діагностованих). Іншої патології також у реальності було в 3 рази менше ($P < 0,001$).

При з'ясуванні адекватності УЗД шляхом порівняння її з ПГД виявлено, що повний збіг діагнозів має місце тільки у 50,0 % жінок. Ще у 37,04 % випадків спостерігався частковий збіг діагнозів, а в 12,96 % – цілковита відмінність діагнозів. Якщо враховувати те, що незважаючи на діагностичну помилку, у цих пацієнток все ж таки були підстави для проведення оперативного втручання, можна вважати ці діагностичні помилки для пацієнток не принциповими. Але, підбиваючи підсумки, треба визнати що 13 % випадків неадекватної УЗ діагностики в одній групі, майже 15 % – в іншій, та ще й при розумінні, що це патологія, яка потребує наступного оперативного втручання, – це підстава замислитися про те, що треба визначити на державному рівні, які навчальні, методичні, дозвільні заходи повинні бути втілені, щоб виключити в подальшому такі помилки, що є фінансовим, медичним та соціальним тягарем як для держави, так і для конкретної особистості.

Загалом необхідно визнати, що будь-яких суттєвих відмінностей у залежності від наявності чи відсутності метаболічного синдрому в групі пацієнток з наявністю «чистого» поліпу тіла матки не виявлено.

3.1.3. Характеристика групи пацієнток з поєднаною з поліпом тіла матки ендометріальною патологією та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому

Під поєднаною з ПТМ ендометріальною патологією ми мали на увазі всі ті стани, які потребували інвазивних внутрішньоматкових втручань у вигляді переважно ГРС, ДВ або пайпель-біопсії.

Кількість пацієнток у групі поєданого з МС поліпу склала 33, а середній вік – 46 років. Більшості жінок – 30 (90,91 %) – виконано ГРС, двом пацієнткам (6,06 %) проведено ДВ, одній (3,03 %) – пайпель-біопсію. Майже п'ята частина жінок (7 осіб, 21,21 %) перебували у стані менопаузи, порушення менструального циклу спостерігались у 2 (6,06 %) пацієнток, в інших зберігався менструальний цикл. Підставою для проведення внутрішньоматкових маніпуляцій у вигляді ГРС у всіх жінок цієї групи був висновок УЗД про наявність патології, яка потребує такого втручання.

Аналіз патології, встановленої за даними УЗД, виявив, що ПТМ було діагностовано у 28 (84,85 %) осіб, ГЕ спостерігалась майже у 40 % жінок (39,4 % – 13 осіб). Тобто у більшості жінок підозрювали поєднання поліпу та гіперплазії ендометрія. Субмукозна міома діагностована у 6 (18,18 %) пацієнток, аденоміоз – в 1 (3,03%), ХЕ – в одному випадку (3,03 %), інша патологія – також в одному випадку (3,03 %).

Після отримання ПГД ситуація змінилась. ПТМ був встановлений у всіх випадках (це було критерієм відбору), проте виявлення ГЕ скоротилось у 6,5 разу ($P < 0,001$) і склало 6,06 %. СЗ як проміжний стан між фізіологічним ендометрієм та ГЕ спостерігалась 18 (54,55 % жінок). Тобто більше ніж у половини пацієнток не вдалося встановити ендометріальну патологію, поєдану з ПТМ і, відповідно, подальший план їх спостереження та лікування не був адекватним. ХЕ також виявився у великої кількості осіб – 45,45 %. Причому у всіх 15 пацієнток він був підтверджений імуногістохімічно, з обов'язковим визначенням маркера СД 138, та в 30,3 % випадків у жінок ще були визначені гормональні рецептори. Ще в 3 жінок (9,09 %) ХЕ був під питанням, а пацієнткам надано рекомендації щодо подальшого

визначення іммуногістохімічних маркерів. При підтвердженні наявності ХЕ в цих випадках кількість жінок вже перевищуватиме 50 (54,55 %), що потребує зміни парадигми діагностики, профілактики, спостереження та лікування. Проведений аналіз свідчить про те, що СЗ та ХЕ є найчастішою супутньою патологією, до того ж найменш вивченою, що потребує в подальших дослідженнях робити акцент саме на них.

Субмукозна міома підтверджена не у 18 % випадків, а в 12 %, що звертає увагу на необхідність більш ретельного вивчення ознак УЗ диференціювання ПТМ та субмукозних міом. Аденоміоз та поліп шийки матки зустрічались кожний у 6,06 % жінок, що вірогідно не відрізняється від УЗ діагнозу.

Дані щодо збігу діагнозів до та після отримання ПГД також не втішні. Повний збіг діагнозів зареєстровано лише у 4 (12,12 %) пацієнток, частковий – у 28 (84,85 %), а в 3,03 % діагноз не збігається. З огляду на те, що всім цим пацієнткам було показано оперативне втручання, такою значною розбіжністю діагнозів можна знехтувати. Але загалом слід або підвищити точність діагностики УЗД, або змінити підходи до передопераційного обстеження.

Групу жінок без МС та з поєднаною з ПТМ ендометріальною патологією склали 47 осіб. Їх середній вік (36 років) був на 10 років менший, ніж в аналогічній групі з МС. У 44 (93,62 %) жінок проведено ГРС, 1 пацієнтці (2,13 %) проведено пайпель-біопсію, а 2 (4,26 %) – ДВ. Тобто ці показники повністю порівняні в обох групах. Відповідно до значно меншого середнього віку стан менопаузи спостерігався лише у 6,38 % пацієнток. Та ще у такої ж кількості було порушення менструального циклу. Інші пацієнтки мали непорушений менструальний цикл.

Майже всім жінкам – 46 (97,87 %) – операція проведена на підставі УЗ діагнозу. Лише в одному випадку (2,13 %) мала місце АМК.

Аналіз передопераційних діагнозів виявив, що ПТМ був діагностований лише у 72,34 % жінок. Ще у 42,55 % (20 жінок) виявлено ГЕ або сполучення ПТМ та ГЕ. ХЕ не виявлено та навіть не запідозрено в жодному випадку. В 2,13 % супутньою патологією стали субмукозна міома та безпліддя, у 8,51 % (4 випадках) – поліп шийки матки, інша патологія – у 14,89 % (7 випадків).

Після отримання ПГД ситуація з діагностикою кардинально змінилась. ПТМ як критерій включення в групу спостерігався у всіх 47 жінок. Але ГЕ не визначена в жодному з випадків. СЗ як проміжний, недоведений стан визначено у 33 (70,21 %) пацієнток. Тобто більше ніж дві третини пацієнток залишаються без верифікованого діагнозу, без лікування та спостереження. ХЕ було визначено у 25 жінок (53,19 %) та підтверджено наявністю хоча б одного з маркерів запалення СД 138. Ще у 4 жінок (8,51 %) ХЕ було запідозрено та рекомендовано визначити імуногістохімічні маркери запалення. Надалі цей діагноз було підтверджено, що збільшує групу ХЕ до 61,7 %. Такі результати зіставні з результатами, отриманими в групі поєднаної з поліпом тіла матки патологією та наявністю МС.

Привертає увагу також гіпердіагностика поліпів шийки матки, які в реальності визначаються удвічі рідше. Щодо субмукозної міоми, то на доопераційному етапі ця патологія діагностована лише у 2,13 % жінок, а ПГД виявила субмукозну міому у 10,64 % жінок, тобто у 5 разів частіше ($P < 0,01$). Інша патологія виявлена у 14,89 % на доопераційному етапі та підтверджена гістологічно лише у 4,26 %, тобто у 3,5 разу рідше. Загалом це свідчить про значну гіпердіагностику маткової патології при проведенні УЗ досліджень. Повний збіг діагнозів отримано лише в 14,89 % випадків, частковий – у 78,72 %, а не співпадають 6,38 %. Тому складається враження, що в пацієнток з ПТМ метаболічний синдром не стає додатковим обтяжливим фактором. Але цей постулат необхідно переглянути після отримання результатів дослідження сірої зони.

3.1.4. Характеристика групи пацієнток з монополіпом або поліпом, поєднаним з іншою матковою патологією та невизначеним метаболічним статусом

При проведенні рандомізованого дослідження не завжди є можливість спеціального повного обстеження великої кількості пацієнтів. Тому в частини пацієнток, які звернулися до клініки, не вдалося визначити всі складові МС, тобто їх метаболічний статус залишився невизначеним.

Проте проведення ретельного аналізу у таких пацієнтів також становить науковий інтерес. Тому всі пацієнтки з ПТМ та невизначеним метаболічним статусом, як і попередні групи, були розподілені на підгрупу з наявністю лише монопатології матки (ПТМ) та підгрупу осіб, у яких, крім ПТМ, спостерігалась ще якась маткова патологія (група поєднаної патології).

У підгрупі монопатології було 34 жінки, що склало 12,69 % від загальної кількості пацієнток з ПТМ, а в групі поєднаної патології – 46 осіб, що складає 17,16 % від загальної кількості цих пацієнток. Середній вік пацієнток з монопатологією – 37 років. Більшості з них, 33 жінкам (97,06 %), виконана ГРС. Лише в 2,94 % проведено ДВ. Пацієнток у стані менопаузи не спостерігалось, з порушенням менструального циклу було 6 (17,67 %), у решти (82,33 %) менструальний цикл був збережений.

Оперативне втручання (ГРС) всім жінкам проведено на підставі УЗ-сканування. У 27 (79,41 %) жінок діагностовано ПТМ. У 10 (29,41 %) виявили ГЕ або поліп та ГЕ. Аденоміоз діагностовано в однієї жінки (2,94 %), а поліп шийки матки – у двох (5,58 %). Субмукозна міома стала підставою для інвазивного втручання в 2,94 % випадках (одна жінка), а ще у трьох пацієнток виявили іншу патологію, яка потребувала ГРС.

Після операції та отримання ПГД ситуація змінилась. У всіх жінок (100 %) виявлено ПТМ (це основний критерій включення в цю групу дослідження). Тобто у п'ятій частині жінок (20,59 %) ПТМ не було діагностовано. Можна припустити, що один випадок субмукозної міоми ще може стати виправданням для такої помилки, але інша патологія, така як ГЕ, перетинки матки, сінехії, повинні діагностуватися своєчасно. Але в цій групі лише в однієї жінки (2,94 %) виявлена інша патологія. Тобто, як і в попередніх групах, УЗ гіпердіагностика дуже виражена. Повний збіг діагнозів спостерігається лише в 64,71 % випадків, частковий – в 20,59 %, розбіжність діагнозів простежено в 14,71 %.

Кількість осіб у групі з поєднаною з ПТМ ендометріальною патологією та невизначеним метаболічним станом склала 46, тобто (17,16 %). Середній вік – 34 роки, тобто обидві групи без вірогідних відмінностей у віці. Всім жінкам проведено

ГРС. У стані менопаузи не було жодної жінки, а порушення циклу спостерігалось у 3 пацієнток (6,52 %). Тільки одній жінці (2,17 %) проведено діагностичну процедуру при наявності безпліддя (при цьому виявлено поліп тіла, який не діагностовано попередньо на УЗД), всім іншим 45 пацієнткам (97,83 %) ГРС проведено на підставі патології, яку було діагностовано при УЗ дослідженні та яка потребувала інвазивного втручання.

На доопераційному етапі ПТМ виявлено у 41 (89,13 %) пацієнтки, ГЕ – у 13 (28,6 %). Аденоміоз та ХЕ виявлено кожний у 2,17 %, поліп шийки матки, безпліддя були супутньою патологією в 6,52 % кожний, субмукозна міома ті інші захворювання також спостерігались кожний у 6,52 %. У решти жінок був один з різновидів іншої патології.

Після отримання результатів ПГД ПТМ визначено у всіх 46 жінок. ГЕ не спостерігалась в жодної пацієнтки, незважаючи на те, що УЗ критерії ГЕ визначені в протоколі МОЗ України достатньо чітко. Проте СЗ супроводжувала 82,61 % випадків. А ще у двох жінок (4,35 %) цей стан перебував під питанням. Отже, велика поширеність проміжного стану СЗ потребує його уточнення, розробки тактики спостереження. Більше ніж у половини жінок (52,17 %) діагностовано ХЕ, підтверджений імуногістохімічно. А ще у 7 пацієнток (15,22 %) ХЕ було запідозрено та надана рекомендація щодо проведення імуногістохімічного дослідження. Після її здійснення результати було підтверджено. Загальна кількість жінок склала таким чином 31 особу (67,39 %). Необхідно зазначити, що імуногістохімічні дослідження проведені у 31 жінки і лише в двох випадках вони були негативні (6,45 %).

Помилки в діагностуванні поліпу шийки матки, аденоміозу, субмукозної міоми та інше були невеликі, не перевищували 2,17 % у бік гіпердіагностики. Частота повного збігу діагнозів у групі поєднаної маткової патології була значно меншою, ніж у групі з монопатологією (у 2,3 разу, $P < 0,01$) та склала 28,26 %. Частковий збіг діагнозів спостерігався у 71,74 % пацієнток. Випадків розбіжностей у діагнозах не спостерігалось жодного.

3.2. Характеристика особливостей діагностики гіперплазії ендометрія, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики.

Згідно з останньою міжнародною класифікацією, велику групу ГЗЕ, яку раніше класифікували як ГЕ та підрозділяли на декілька підгруп, зараз поділяють лише на дві підгрупи – ГЕБА та ГЕЗА. Доведено, що їх генез має настільки принципові відмінності, що ГЕБА вважають фоновим захворюванням, а ГЕЗА – передраковим захворюванням. Тому доцільно окремо розглянути кожен підгрупу.

Багато років гіперплазія ендометрія вважалась дуже розповсюдженою патологією [66; 134]. Деякі автори зазначали, що її відсоток серед патології ендометрія сягає половини або навіть більше [144–146]. Але час змінює частоту виникнення різної патології. Так, колись серед хірургічної патології найбільш часто зустрічався гострий апендицит, потім перфоративна виразка, зараз – гострий холецистит. Був час операцій резекції яєчників з приводу синдрому полікістозних яєчників, які зараз майже не виконуються. Тому неабиякий інтерес викликає стан розповсюдженості ГЕ на сьогодні. Виявилось, що з 567 пацієток, у яких була попередньо (за допомогою УЗД) діагностована ГЗЕ, патогістологічну верифікацію діагнозу ГЕ отримали лише 92, що склало лише 16,2 % від усієї ендометріальної патології. З них лише у 3 було виявлено ГЕЗА, що склало 0,5 % від загальної кількості обстежених пацієток з патогістологічно підтвердженою ендометріальною патологією, та 3,3 % від загальної кількості пацієток з ГЕ. Тобто на сьогодні розповсюдженість ГЕ не надто велика, вона зменшилась порівняно з попередніми десятиріччями, в той час як частота РМ не має тенденції до зменшення [147], що потребує додаткових досліджень щодо генезу цього явища для поліпшення своєчасної діагностики та розробки дієвих заходів для його попередження.

3.2.1. Загальна характеристика групи пацієток з гіперплазією ендометрія

Кількість пацієток у групі – 92. Їх середній вік складав 45,4 роки. 82 пацієткам (89,1 %) виконали ГРС. 5 жінкам (4,4 %) проведена пайпель-біопсія, ДВ виконано у 5 пацієток (5,4 %). У стані менопаузи перебували 22 жінки (23,9 %), у

20 (21,7 %) спостерігалось порушення менструального циклу, в інших 50 пацієнток (54,3 %) менструальний цикл був збережений. Отже, ці спостереження свідчать про те, що хоча РМ частіше діагностується у жінок похилого та старечого віку [148], ГЕ частіше (у 3,2 разу) спостерігається в жінок зі збереженою менструальною функцією.

Підставою для проведення інвазивних втручань у 83 (90,2 %) жінок було УЗД, на якому було діагностовано патологію ендометрія. В 1 (1,1 %) випадку ГРС була проведена при обстеженні жінки з діагнозом «безпліддя». Ще у 10 (10,9 %) втручання проводилось з приводу АМК. В жодному випадку не було морфологічних висновків, що відповідають нормальному стану ендометрія. Тобто помилкових інвазивних втручань при наявності ГЕ здійснено не було.

Щодо питання про доцільність проведення інтервенційних (інвазивних) втручань виявилось, що в жодному випадку серед жінок цієї групи зайвого втручання – ані ГРС, ані пайпель-біопсії, ані ДВ – здійснено не було.

Більш детальний аналіз виявив, що з 92 пацієнток групи, у якій кінцевим морфологічним діагнозом була ГЕ, початковим діагнозом 1 етапу дослідження ГЕ була у 60 (65,2 %). ПТМ на попередньому етапі встановлено у 29 пацієнток (31,5 %), субмукозна міома – у 15 (16,3 %), поліп шийки матки – у 7 (7,6 %), аденоміоз було діагностовано в 1 (1,1 %), інші діагнози – у 19 (20,7 %).

У більшості (48 пацієнток, 51,2 %) спостерігалась монопатологія, у решти (44 пацієнтки, 47,8 %) – множинна: поєднання ГЕ з ПТМ у 15 (16,3 %), з поліпом шийки – у 10 (10,9 %) випадках, з субмукозною міомою – у 14 (15,2 %), з аденоміозом – у 5 (5,4 %), з іншою патологією – у 9 (9,8 %). На відміну від групи з ПТМ, де ХЕ діагностовано у 64 (23,9 %) жінок, а ще у 16 (6,0 %) ХЕ був запідозрений та рекомендовано додаткове визначення імуногістохімічних маркерів запалення, у пацієнток з ГЕ ХЕ був визначений лише у 2 (2,2 %), а запідозрений в 1 (1,1 %). Отримані дані дають підставу призначати визначення додаткових імуногістохімічних маркерів запалення лише при діагностиці поліпів ендометрія і навпаки – виключити їх з рутинної діагностики при попередньому визначенні ГЕ.

Привертає увагу той факт, що в жодної пацієнтки, якій ГРС для діагностики ГЕ було проведено у другу фазу циклу (відповідно до рекомендацій МОЗ на той час, наказ № 676), не було сумнівного діагнозу: ендометрій у фазі проліферації з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів. Тобто не спостерігалась так звана «сіра зона». Прецизійний діагноз дав можливість призначити адекватне лікування відповідно до наказів та протоколів МОЗ України.

Аденоміоз при ГРС виявлено лише у 10 жінок (1,8 %), що підтверджує факт недоцільності проведення ГРС при діагностиці цього захворювання. Проте сполучення ГЕ з субмукозною міомою виявляється в 3,1 разу частіше, ніж у групі з ПТМ. Це може опосередковано свідчити про спільний гормональний дисбаланс при таких захворюваннях як ГЕ та субмукозна лейоміома та відсутність гормональних зсувів при ПТМ. Повний збіг УЗД та ПГД спостерігалось у 42 (45,7 %) випадках, частковий – у 34 (37,0 %) і повна розбіжність – у 16 (17,4 %). Така велика розбіжність діагнозів свідчить про те, що діагностика ГЕ є непростою, як вважається, і потребує сертифікації сонологів, які можуть проводити таку діагностику (адже цей діагноз потребує наступних інтервенційних засобів діагностики) та перегляду існуючих рекомендацій щодо термінів проведення ГРС при підозрі на ГЕ.

3.2.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – гіперплазією ендометрія з метаболічним синдромом та без метаболічного синдрому.

Пацієнток з ГЕБА (у вигляді монопатології) та із супутнім МС було 26, що складає 28,3 % від загальної кількості пацієнток з ГЕ. Їх середній вік був 46,1 років. Більшості виконана ГРС – 23 (88,5 %), пайпель-біопсія проведена у трьох (11,5 %). У 7 (26,9 %) була менопауза, 7 (26,9 %) – порушення менструального циклу, у решти 12 жінок (46,2 %) цикл був збережений.

За показаннями до інвазивного втручання жінки розподілились так: у 3 (11,5 %) були АМК, 23 (88,5 %) пацієнтки направлені на ГРС після УЗД. Результати УЗД були такими: ГЕ було діагностовано у 18 з 26 пацієнток (69,2 %), поліп тіла матки – у 4 (15,4 %), субмукозна міома – у 3 (11,5 %), інші захворювання – у 7 (26,9 %).

Після проведення ГРС та патогістологічної верифікації у всіх 26 жінок з наявністю МС спостерігалась лише ГЕБА, тобто монопатологія. Повний збіг діагнозів був у 16 (61,5 %) випадках, частковий – у 3 (11,5 %), не збігалися діагнози у 7 випадках (26,9 %). Тобто більше чверті жінок мали до операції помилковий діагноз. Ці дані ще раз привертають увагу до необхідності розробки більш чітких критеріїв патології ендометрія зі змінами в існуючих протоколах або забезпечення більш чіткого дотримання протоколів УЗ діагностики і підвищення кваліфікації окремих сонологів.

Пацієнток з ГЕБА та без МС (гінекологічна монопатологія) було 19 (20,7 % від загальної кількості жінок з ГЕ). Їх середній вік був менший, ніж у групі жінок з МС, на 10 років і склав 36,0 років. Це й логічно. ГРС виконана у 16 (84,2 %) пацієнток, пайпель-біопсія – в 1 (5,3 %), ДВ – у 2 (10,5 %).

Оскільки середній вік жінок цієї групи був нижчим (36 років), відповідно і менопауза зустрічалась лише в одній пацієнтки (5,3 %), порушення менструального циклу – у 5 (26,3 %), решта жінок були зі збереженою менструальною функцією.

Показанням до інвазивних втручань частіше за все була патологія, діагностована при УЗД: у 14 випадках (73,7 %) була встановлена ГЕ, у 3 випадках (15,8 %) – ПТМ, інші показання спостерігались у 8 (42,1 %). В одному випадку (1,85 %) ГРС проведено з діагностичною метою при безплідді, з приводу АМК ГРС здійснено у 6 (11,11 %) пацієнток.

Після виконання ГРС і отримання остаточного верифікованого діагнозу у всіх жінок (100,0 %) була визнана ГЕБА, тобто монопатологія. Ці дані ще раз свідчать про те, що лише приблизно у 75 % пацієнток початковий УЗ діагноз є правильним. А майже 25 % випадків мають хибний результат, що потребує розробки додаткових заходів. Відповідно і повний збіг діагнозів спостерігався лише в 14 (73,7 %) випадках, а не збігалися вони у 5 (26,3 %). Безумовно, те, що наприкінці була діагностована ГЕ-, обґрунтовує доцільність проведеної ГРС, перекриває недоліки діагностики. Але похибки, які повторюються при різній патології в різних групах пацієнток, заслуговують на увагу та виправлення.

3.2.3. Характеристика групи пацієнток з поєднаною з гіперплазією ендометрія патологією та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому

Групу пацієнток, у якій ГЕ поєднувалась з будь-якою патологією матки та мав місце МС, склали 24 жінки. Їх середній вік – 51 рік. Як і в попередніх групах, більшості з них виконали ГРС – 21 (87,5 %). Пайпель-біопсію виконано в 1 (4,2 %), у 2 жінок (8,3 %) проведено ДВ. Половина жінок 12 (50,0 %) перебували у стані менопаузи, майже п'ята їх частина (20,8 %) мали ПМЦ і лише у третини пацієнток 7 (29,2 %) менструальна функція була збережена. Показанням до ГРС у переважної більшості жінок (23 (95,8 %)) була патологія, діагностована при УЗД. І лише в одному випадку (4,2 %) показанням до операції ЛДВ була маткова кровотеча.

Аналіз попереднього висновку УЗД при направленні на ГРС встановив, що лише у 15 жінок з 24 (62,5 %) було діагностовано ГЕ. В 11 пацієнток (42,8 %) був встановлений діагноз ПТМ. Субмукозна міома виявлена у 8 (33,3 %) пацієнток і ще у 5 (20,8 %) було діагностовано додаткову патологію у вигляді поліпа шийки матки – 3 (12,5 %), внутрішньоматкових сінехій – 2 (8,3 %).

Після морфологічного підтвердження діагнозу картина змінилась. ПТМ діагностовані у майже вдвічі меншої кількості пацієнток, а саме 6 (25,0 %). ГЕБА відзначена у всіх жінок (це і був критерій відбору в групу). Проте субмукозна міома виявлена у половини жінок – 12 (50,0 %). Це свідчить про гіподіагностику такого стану як підслизова лейоміома матки та гіпердіагностику ПТМ. Додатково виявлено ХЕ – 2 (8,3 %), який не діагностується при УЗД і навіть при ПГД інколи потребує додаткових імуногістохімічних досліджень. Але, на відміну від групи жінок з МС та ПТМ, поєднаними з іншою матковою патологією, ХЕ зустрічається тут у 6,6 разу ($P < 0,001$) рідше. У 3 (12,5 %) жінок ГЕ поєднувалась з аденоміозом, у 5 (20,8 %) – з поліпом шийки матки, ще 4 (16,7 %) мали інші супутні захворювання матки.

Аналіз збігу діагнозів виявив, що повний збіг мав місце лише у 5 (20,8 %) випадках, частковий – у 18 (75,0 %). А в одному випадку (4,2 %) діагноз повністю відрізнявся. Це дуже незадовільний результат, який свідчить про високу кількість

помилкових діагнозів і значну частоту гіподіагностики при виявленні маткової патології, що потребує обов'язкової зміни парадигми діагностики та підвищення контролю за її точністю.

Наступну групу склали жінки без МС але з поєднаною з ГЕ внутрішньоматковою та ендочервікальною патологією. Група сформована з 20 жінок із середнім віком 43 роки. Як і в попередніх дослідженнях, середній вік жінок без МС був значно менший. Відповідно тільки одна (5,0 %) пацієнтка перебувала у стані менопаузи, 3 (15,0 %) – з порушеннями циклу, у решти (16 жінок, 80,0 %) менструальна функція була не порушена. Майже всім жінкам 19 (95,0 %) виконана ГРС і лише одній пацієнтці (5,0 %) проведено ДВ. Підставою для проведення внутрішньоматкового втручання стали: виявлена при УЗД патологія – 18 (90,0 %) випадків, АМК – 2 (10,0 %) випадків.

Діагнози на попередньому етапі розподілялись так: ГЕ виявлено в 11 (55,0 %) пацієнток; ПТМ – у 9 (45,0 %); поліп ендочервікса – у 3 (15,0 %), підслизову лейоміому – у 2 (10,0 %). Після верифікації діагнозу ситуація змінилась. Безумовно, у всіх жінок мала місце ГЕ, оскільки це було критерієм включення. Але крім того, у 9 (45,0 %) пацієнток виявлено ПТМ, у 5 (25,0 %) – поліпи ендочервіксу, у 2 (10,0 %) – аденоміоз, у 2 (10,0 %) – підслизову лейоміому та у 4 (20,0 %) інші ендометріальні захворювання.

Ситуація зі збігом діагнозів, як і в попередніх групах, була незадовільною. Лише у 6 (30,0 %) жінок виявлено повний збіг діагнозів, частковий – у 12 (60,0 %) пацієнток, а цілковиту розбіжність – у 2 (10,0 %). Ці дані ще раз доводять необхідність вирішення проблеми з точністю УЗ діагностики.

Оскільки з 92 пацієнток з доведеною ГЕ атипова гіперплазія виявлена лише у 3 жінок, ці результати не можуть бути виділеними в окрему підгрупу. Але можна зазначити, що їх середній вік відповідав 48 рокам. Менопауза настала в однієї жінки, у інших двох менструальна функція була порушена. У всіх патологія ендометрія запідозрена при проведенні УЗД. Причому у двох жінок було виявлено і гіперплазію ендометрія, і поліп. Всім трьом виконано ГРС. Після гістологічної

верифікації у всіх трьох виявилася монопатологія – ГЕЗА, з приводу чого пацієнтки були направлені на оперативне лікування.

Підбиваючи підсумки, можна сказати, що УЗ діагностика ГЕ при МС більш утруднена, що може бути наслідком ожиріння пацієнток.

3.3. Характеристика особливостей діагностики невизначеного стану ендометрія («сірої зони»), вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики

Ще однією великою групою пацієнток стали жінки без чіткого діагнозу, яких неможливо віднести до будь-якої групи і призначити адекватний план спостереження чи лікування. Такою численною групою стали пацієнтки, у яких у висновку вказано: «ендометрій у фазі порушеної проліферації з ознаками неповного вогнищевого відторгнення під час попередніх циклів», або «ендометрій у фазі порушеної проліферації після зворотного розвитку секреторних змін» (або подібний висновок без чіткого діагнозу). З 567 пацієнток таку групу склали 119 жінок (20,9 %). Тобто майже п'ята частина жінок після інвазивного внутрішньоматкового втручання, перенесеного наркозу, фінансових витрат (особистих або держави), психологічного напруження, тимчасової втрати працездатності залишилися без діагнозу. Відповідно, подальше спостереження, лікування стало неможливим. Саме це й заслуговує на скрупульозний аналіз цього стану в окремій групі.

3.3.1. Загальна характеристика пацієнток з невизначеним станом ендометрія та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому

Середній вік жінок цієї групи був найменшим і склав 37 років. З них 105 (88,2 %) пацієнткам було проведено ГРС, а 14 (11,8 %) – здійснено пайпель-біопсію. На відміну від усіх попередніх груп, у цій групі був найвищий відсоток пайпель-біопсій, але все ж таки недостатньо високий, щоб можна було запідозрити вплив саме цієї процедури на кінцевий результат дослідження.

Як і в попередніх дослідженнях, частіше за все (95 жінок, 79,8 %) показанням до ГРС став висновок УЗД. У 3 випадках (2,5 %) підставою стали АМК. Але, на

відміну від усіх інших груп, у 9 (7,6 %) пацієнток було проведено пайпель-біопсію в якості контролю за лікувальним процесом, а в 11 жінок (9,2 %) приводом стало безпліддя.

Попередні діагнози розподілялись так. Частіше за все діагностували ГЕ – 65 (54,6 %) жінок, ПТМ визнали у 29 (23,4 %), підслизову міому – у 15 (12,6 %), ХЕ у 13 (10,9 %), поліпи шийки матки також у 13 (10,9 %), інші причини були у 12 (10,1 %) пацієнток. Але після ПГД (що є на сьогодні золотим стандартом) ситуація принципово змінилась. В жодному з випадків не підтверджено наявності ГЕ чи ПТМ. У 61 (51,3 %) пацієнтки виявлено ХЕ. Ще у 20 (16,8 %) жінок ХЕ було запідозрено та надані рекомендації щодо додаткових визначень імуногістохімічних маркерів запалення. Оскільки жінок з безпліддям, яким можна обґрунтувати необхідність проведення ГРС чи пайпель-біопсії, було 11 (9,2 %) із загальної кількості 119 пацієнток, то стає зрозумілим, що майже у 70 жінок (58,8 %) ГРС була виконана даремно. Повний збіг діагнозів у цій групі спостерігався лише у 10 (8,4 %) випадках, частковий – у 36 (30,3 %), а цілковита відмінність – у 73 (61,3 %). Отже, результати досліджень свідчать про існування особливої групи пацієнток з нез'ясованим діагнозом, які потребують додаткових спостережень і наразі цей науково-практичний напрям є найбільш актуальним як з державної, так і з медичної точки зору.

Для отримання даних про вплив змін метаболічного статусу організму жінки на розвиток ГЗЕ проведено аналіз в окремих групах залежно від наявності чи відсутності МС, у групі з нез'ясованим метаболічним статусом та з врахуванням відсутності чи наявності супутньої патології ендометрія та ендоцервікса.

3.3.2. Характеристика групи пацієнток з монопатологією – невизначеним станом ендометрія та з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому

Пацієнток з невизначеним станом ендометрія (у вигляді монопатології чи підозри на патологію) було 22, з яких тільки у 8 був МС (перша підгрупа), а в 14 його не було (друга підгрупа). Але, незважаючи на малу кількість підгруп, їх характеристика становить науковий інтерес. Середній вік пацієнток з МС склав 45 років, тоді як жінки без метаболічного синдрому були майже на 10 років молодші. Їх середній вік – 34 роки. Тобто простежується однакова тенденція у всіх групах: метаболічний синдром асоціюється з віком.

Багато з ознак, що аналізувались, були зіставними. Так у 75,0 % (6 жінок) першої підгрупи і в 71,4 % (10 жінок) другої проведено ГРС. Пайпель-біопсія була застосована, відповідно, у 25,0 % (2 жінки) та у 14,3 % (2 жінки) пацієнток. Більшість пацієнток були направлені на операцію ГРС на підставі даних УЗД. У групі пацієнток з МС їх було 75,0 % (6 жінок), а в групі без метаболічного синдрому – 71,4 % (10 жінок). В той же час порушень менструального циклу в підгрупі з МС було більше у 2,6 разу ($P < 0,01$).

Попередній діагноз у підгрупах мав деякі розбіжності. Так, ПТМ діагностувались приблизно в однаковій кількості, в 25,0 % (2 пацієнтки) та в 21,4 % (3 пацієнтки). А ГЕ визначалась в підгрупі з МС в 1,7 разу частіше ($P < 0,01$): відповідно в 75,0 % (6 жінок) та в 42,9 % (6 жінок) випадках. У жінок без МС ще були виявлені ХЕ – 21,4 % (3 пацієнтки) та інші захворювання – у 14,3 % (2 пацієнтки).

Після проведення морфологічної верифікації ані ПТМ, ані ГЕ не були підтверджені. Частковий збіг діагнозу мав місце лише після імуногістохімічних досліджень та виявлення ХЕ у 3 жінок (21,4 %) без МС. Тобто у всіх жінок з МС (100 %) та у переважної більшості (78,6 %) пацієнток без МС мала місце повна розбіжність діагнозів. Але гірше за все не теоретична розбіжність, а те, що за винятком 3 жінок із другої підгрупи всім іншим 19 пацієнткам (86,4 %) операція була не показана, тобто їм було проведено зайве, непотрібне оперативне втручання.

3.3.3. Характеристика групи пацієнток з невизначеним станом ендометрія, із супутньою патологією ендометрія з наявністю метаболічного синдрому або без метаболічного синдрому

Пацієнток із СЗ, з супутньою патологією ендометрія та з МС було 22. Їх середній вік – 43 роки. А пацієнток з подібним станом ендометрія та без МС було 44. Їх середній вік, як і в попередніх групах, був менший і склав 36 років. Більшості пацієнток в обох групах проведено ГРС (по 95,5 %), а в 4,6 % пацієнток в кожній групі проведено пайпель-біопсію.

Жодної жінки в стані менопаузи не спостерігалось. ПМЦ, як і в попередніх дослідженнях, зустрічалось більше майже вдвічі (1,98 %). Показанням до внутрішньоматкового втручання у жінок з МС була патологія, виявлена при УЗД (95,5 %). В 1 випадку (4,6 %) показанням була АМК. У жінок без МС показання до операції за даними УЗД були у 33 пацієнток (75,0 %), з приводу безпліддя – у 7 (15,9 %), контроль після лікування – у 3 (6,8 %), внаслідок АМК – 1 (2,3 %).

Розподіл захворювань за нозологією виглядав так: у групі пацієнток з МС ПТМ діагностували у 4 (18,2 %) жінок, ГЕ у 13 (59,1 %), субмукозну міому – у 6 (27,3 %), іншу патологію – у 5 (22,7 %). У жінок без МС розподіл був таким: ПТМ та ГЕ зустрічались у 22,7 % (10 жінок) та у 65,9 % (29 жінок) відповідно, ще у 15,9 % (7 жінок) діагностовано підслизову міому матки, у 13,6 % (6 жінок) – хронічний ендометрит. Після отримання морфологічної верифікації картина змінилась. В жодному з випадків ПТМ чи ГЕ не спостерігалось. Але в жінок з МС у 36,4 % (8 осіб) виявлено ХЕ, а ще у 36,4 % (8 жінок) запідозрено ХЕ. Після проведення імуногістохімічного дослідження діагноз було підтверджено.

У пацієнток без МС ХЕ діагностовано у 72,7 % (32 жінки), а ще у 18,2 % (8 жінок) – запідозрено. Після імуногістохімічного дослідження діагноз був підтверджений. Поліп ендометрію діагностовано у 3 (13,6 %) пацієнток групи з МС та у 4 (9,1 %) – без МС. Інші захворювання зустрічались у 9,1 % (2 пацієнтки) випадків у групі з МС та у 9,1 % (4 пацієнтки) – у групі без МС.

Отже, результати дослідження свідчать, що при гіпердіагностиці внутрішньоматкової патології частіше за все зустрічаються ХЕ відповідно у групі

з та без МС у 72,7 % та у 90,1 % жінок, що потребує розробки якісних критеріїв для запобігання зайвих та фінансово коштовних операцій.

Повного збігу діагнозів не виявлено в жодному з випадків, частковий же спостерігався у 7 (31,8 %) жінок з МС та у 16 (36,4 %) – без МС, що не має принципових відмінностей. Повністю не збігалися діагнози у 68,2 % (15 жінок) з МС та у 59,1 % (26 жінок) без метаболічного синдрому. Загалом можна дійти невтішного висновку про те, що на сьогодні відсоток марних внутрішньоматкових операцій у вигляді ГРС дуже високий, що має негативне і соціальне, і медичне, і державне значення та потребує додаткових досліджень та розробки точних, чітких критеріїв до проведення гістерорезектоскопії.

3.3.4. Характеристика групи пацієнток з невизначеним станом ендометрія, із супутньою матковою патологією та нез'ясованим метаболічним статусом

Із групи зі 119 жінок, у яких діагностовано сіру зону, тобто не визначено ані норму, ані патологію ендометрія, у 31 пацієнтки (26,1 %) не вдалося з'ясувати метаболічний статус. Це наймолодші жінки (їх середній вік 32 роки), які, ймовірно, не так серйозно ставляться до необхідності обстеження. У 26 з них (83,9 %) проведено ГРС, а у 5 (16,1 %) – пайпель-біопсію. Зважаючи на вік, природно, що менопауза серед пацієнток цієї групи не спостерігалась, а ПМЦ виявилось лише в одному (3,2 %) випадку. Операції виконувались за показаннями УЗД у 25 (80,7 %) випадках, як контроль після лікування у 2 (6,5 %), як діагностика безпліддя у 2 (6,5 %), і внаслідок АМК – в одному (3,2 %) випадку. Доопераційними діагнозами, які були підставою для проведення внутрішньоматкового втручання, були: ПТМ у 32,3 % (10 пацієнток), ГЕ – 35,5 % (11 пацієнток), поліп ендометрію – 32,3 % (10 жінок), ХЕ – 6 (19,4 %), субмукозна лейоміома – 6,5 % (2 жінки), інші захворювання 9,7 % – (3 жінки). Але після проведення ПГД з'ясувалося, що ПТМ та ГЕ не було в жодному з випадків, проте ХЕ діагностовано (навіть без додаткових імуногістохімічних досліджень) у 67,7 % (21 жінка), а ще у 12,9 % (4 пацієнтки) ХЕ був запідозрений та підтверджений згодом. Тобто загальна кількість ХЕ склала 80,6 %. Враховуючи таку високу його розповсюдженість серед жінок з підозрою на

патологію ендометрія, варто розглянути ще одну проблему – складання протоколу щодо безінтервенційної, але більш точної діагностики та лікування хронічного ендометриту.

Поліпи ендоцервікса спостерігались у 22,6 % (7 пацієнток), субмукозна лейоміома – у 9,7 %, що повністю зіставне з аналогічними показниками різних підгруп у жінок із «сірою зоною» ендометрія. На жаль, і в цій групі у половині випадків не має збігу діагнозів (48,4 %), а ще в 38,7 % помічено частковий збіг. У невеликій кількості (12,9 %) випадків, коли діагнози були тотожні, це стосувалось лише супутніх захворювань, таких як супутній поліп ендоцервікса. Тобто діагностична доопераційна точність і у цієї групи пацієнток була незначною.

3.4. Характеристика особливостей діагностики стану нормального ендометрія, вплив наявності чи відсутності метаболічного синдрому на точність діагностики

Дані ретроспективного дворічного спостереження за точністю діагностики та обґрунтованістю проведення інтервенційного внутрішньоматкового втручання продемонстрували, що в частини пацієнток вони проводяться без належних підстав. Ба більше, у 12,4 %, що складає 70 пацієнток, оперативне втручання проведено у здорових жінок. Тобто в 70 осіб, операція була не потрібною, вона лише створювала ризик для їх стану здоров'я як на час проведення операції, так і в майбутньому, оскільки в більшому чи меншому ступені порушувала структуру рецепторного апарату ендометрія та призводила до фінансових витрат або для держави, або особисто для жінки.

Тому здійснено аналіз особливостей діагностики ГЗЕ у жінок цієї групи. Середній вік пацієнток, у яких було діагностовано ГЗЕ, проведено внутрішньоматкове втручання з наступним визначенням фізіологічного стану ендометрія, склав 43 роки. У п'ятій частини з них (15 жінок, 21,4 %) мала місце менопауза. ПМЦ спостерігались у 8 (11,4 %) жінок. Решта – 47 пацієнток (67,1 %) – мали збережений МЦ. У цій групі значно більше, ніж в інших проведено пайпель-біопсій, а саме 19 (27,1 %). У 64,2 % (45 жінок) здійснено ГРС. В 6 випадках (8,6

%) проведено ДВ. Підставою для проведення оперативного втручання у 85,7 % (60 осіб) жінок були дані УЗД. Контроль після лікування проведено у 8 жінок (11,4 %), у 2 пацієнток (2,8 %) мали місце АМК.

Серед попередніх хибних нозологічних станів частіше за все зустрічалась ГЕ – 33 випадки (47,1 %). У 9 випадках (12,9 %) – ПТМ, у 14 (20,0 %) було хибно визначено субмукозну лейоміому, у 8 (11,4 %) – ХЕ, контроль після лікування мав місце у 8 пацієнток (11,4 %) та безпліддя – у 2 випадках (2,8 %). Обґрунтованими втручаннями при направленні на ГРС та отриманні в подальшому нормального результату стану ендометрія можна вважати лише безпліддя та контроль після лікування.

Після отримання результатів ПГД у всіх пацієнток виключена будь-яка ендометріальна патологія. Але якщо у 10 пацієнток (14,3 %) цей результат був жаданий і допоміг у майбутньому скоригувати план ведення, тобто втручання було обґрунтованим і корисним, то в 60 жінок (85,7 %) втручання можна кваліфікувати як ятрогенне та хибне.

Саме у жінок з інвазивним обстеженням задля контролю після лікування чи визначення стану ендометрія при безплідді (14,3 %) можна вважати, що попередні та остаточні (верифіковані) діагнози збігалися. В інших 85,7 % випадках (60 осіб) операцію необхідно визнати необґрунтованою, помилковою.

Розподіл жінок з фізіологічним станом ендометрія за ознакою наявності чи відсутності МС виявив, що в 30 пацієнток (42,9 %) МС був відсутнім (перша підгрупа). У 33 жінок (47,1 %) визначити МС не вдалося (друга підгрупа), а підтверджений статус МС спостерігався лише в 7 (10,0 %) – третя підгрупа.

Середній вік жінок із невизначеним метаболічним статусом та без МС склав 42 роки, а у жінок з МС він дорівнював 52 рокам. Тобто вікові зміни, пов'язані з МС, однакові: як жінки з патологією ендометрія, так і жінки зі здоровим ендометрієм але з супутнім МС були значно старшими.

У всіх підгрупах частіше за все виконували ГРС: у 73,3 % (22 випадки) у жінок без МС, у 51,5 % (17 випадків) пацієнток з невизначеним МС та у 85,7 % (6 випадків) у жінок з МС. Пайпель-біопсія виконана, відповідно, у 26,7 % (8

випадків), 30,3 % (10 випадків) та в 14,3 % (1 випадок). У 6 жінок з невизначеним МС (18,2 %) проведено ДВ. Стан МЦ був таким: у менопаузі перебували 28,6 % жінок з наявністю МС, 23,3 % пацієнток без МС та 18,2 % осіб у стані невизначеного МС. Порушення МЦ спостерігалися, відповідно, у 28,6 %, 10,0 % та 9,1 % випадків. У решти жінок спостерігався нормальний МЦ. Як свідчать ці цифри, при наявності МС менше ніж у половини жінок (42,8 %) був збережений менструальний цикл.

Оперативні внутрішньоматкові втручання проводились на підставі даних УЗ досліджень у 86,7 % жінок без МС, у 71,4 % пацієнток з МС та у всіх жінок (100,0 %) з невизначеним МС. Контроль після попереднього лікування здійснили у 13,3 % жінок без МС та з приводу АМК у 28,6 % пацієнток з МС.

Розподіл діагнозів за нозологією на доопераційному етапі виглядав так: частіше за все хибно діагностували ГЕ, а саме у 46,7 % (14 осіб) у групі без МС, у 54,6 % (18 жінок) у групі з невизначеним МС та у 14,3 % (1 жінка) при наявності МС. Друге місце за частотою помилок посів діагноз ПТМ. Він спостерігався, відповідно, у 10,0 %, 15,2 % та 14,3 % випадках. ХЕ сонологи виявили у 16,7 % жінок без МС та у 9,1 % пацієнток з невизначеним МС. Безпліддя було підставою для втручання (основним діагнозом) у 6,7 % жінок без МС. Інші захворювання, з приводу яких призначалась ГРС, діагностовано у 20,0 % пацієнток групи без МС, у 21,2 % жінок з невизначеним метаболічним статусом та у 71,4 % з МС.

Після отримання результатів ПГД у всіх цих жінок (100,0 %) виявлено нормальний стан ендометрія. Зі всіх цих захворювань і проведених втручань лише 2 (2,9 %) були обґрунтовані, оскільки проводились з діагностичною метою для визначення стану ендометрія при безплідді. Саме їх можна вважати діагнозами з повним збігом на доопераційному та післяопераційному етапі. Решта діагнозів (97,1 %) не збігалися.

3.5. Визначення точності, чутливості та прогностичного значення ультразвукової діагностики гіперпластичних процесів ендометрія

Оскільки ретельний порівняльний аналіз за окремими нозологічними станами ендометріальної патології, який викладено вище, виявив значні розбіжності при діагностиці патології на скринінговому етапі (за допомогою ТвУЗД та даними ПГД), вважаємо за доцільне провести окреме дослідження для визначення точності, чутливості та прогностичного значення ультразвукової діагностики гіперпластичних процесів ендометрія.

Для виключення системної помилки проведено ретроспективне вивчення 266 історій хвороб жінок, яким із січня 2017 року до січня 2018 року в міському пологовому будинку м. Запоріжжя було проведено ГРС або фракційне ДВ. Згідно з існуючими у країні стандартами, передопераційна патологія ендометрія була діагностована на підставі результатів ТвУЗД. Сонографічна оцінка проводилася сертифікованими сонологами в різних лікувально-діагностичних установах за вибором пацієнток. А ПГД проводилося в інших патанатомічних відділеннях – у відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні або в Запорізькій університетській клініці (за вибором жінки) кваліфікованими патоморфологами.

Було проаналізовано вік, паритет, порівняно передопераційний діагноз за даними ТвУЗД та післяопераційний діагноз за даними ПГД. За стандарт брали результати патогістологічного висновку. Випадки з невідомими результатами ПГД були виключені з дослідження. Критерієм оцінки були чутливість і специфічність ультразвукового дослідження в діагностиці відповідної нозологічної одиниці ендометріальної патології.

Ретроспективне вивчення історій хвороб жінок, яким було проведене ГРС або фракційне ДВ, було здійснено у 266 випадках. Але аналіз точності діагностики патології ендометрія було здійснено у 156 випадках. З дослідження були виключені 110 пацієнток, яким процедура була проведена з приводу іншої патології (субмукозна міома, синехії порожнини матки) або в яких були відсутні дані ПГД, які могли б слугувати критерієм для порівняння.

Математичну і статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою дескриптивного аналізу з використанням пакета прикладних ліцензійних програм Microsoft Word і Microsoft Excel. Для оцінки чутливості, специфічності, точності, позитивного і негативного прогностичного значення використовували ліцензійну версію MedCalc statistical software.

При цьому всі визначені параметри відповідали таким ознакам: чутливість – це частка позитивних результатів ТвУЗД у групі хворих пацієнтів, специфічність – частка негативних результатів ТвУЗД в групі здорових; і допоміжні характеристики: точність – частка правильних результатів ТвУЗД серед усіх обстежених пацієнтів, позитивне прогностичне значення (ППЗ) – вірогідність ГЕ при позитивному результаті УЗД, негативне прогностичне значення (НПЗ) – вірогідність відсутності ГЕ при негативному результаті УЗД, відношення правдоподібності позитивного результату: у скільки разів вищий шанс наявності захворювання при позитивному результаті тесту і відношення правдоподібності негативного результату – у скільки разів нижчий шанс наявності захворювання при негативному результаті тесту.

3.5.1. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів тіла матки

Ретроспективний аналіз показав, що зі 156 інвазивних втручань з приводу патології ендометрія в 121 випадку було виконано ГРС і в 35 випадках проводилося фракційне ДВ. Згідно з результатами ТвУЗД, перед процедурою пацієнтки були розділені на 2 групи. До першої групи було віднесено 97 жінок із передопераційним діагнозом ПТМ. У другій групі було 59 жінок, яким процедура була проведена за іншими показаннями.

Дані аналізу віку та паритету пацієнток представлені в табл. 3.5.1.1.

Таблиця 3.5.1.1.

Вікові аспекти та особливості паритету пацієнток

	Поліп ендометрія Група I (n=97)	Відсутній поліп ендометрія Група II (n=59)	Загальні дані (n=156)
Вік	41.92±11.23 (39.58–44.26)	45.80±11.44 (42.97–48.64)	43.46±11.45 (41.64–45.27)
Кількість вагітностей	2.28±1.86 (1.89–2.67)	3.19±2.12 (2.64–3.74)	2.64±2.04 (2.32–2.96)
Кількість пологів	1.12±0.79 (0.96–1.28)	1.34±0.81 (1.12–1.56)	1.21±0.81 (1.08–1.34)

Дані в таблиці представлені у вигляді середнього $\pm$ стандартне відхилення (95 % довірчий інтервал)

Вік пацієнток коливався від 22 до 75 років, складаючи в середньому 43 роки. Не було виявлено значущої різниці в середніх показниках віку пацієнток, кількості вагітностей та кількості пологів у групах. Із 97 жінок, у яких за результатами передопераційного ТвУЗД був виявлений ПТМ (перша група), при ПГД він підтвердився в 71. Тобто ППЗ склало 73,19 % (95 % СІ 63,07–81,44 %). У решти 26 жінок (26,80 %) діагноз гістологічно не був підтверджений, тобто мав місце хибнопозитивний результат ТвУЗД.

Аналіз другої групи жінок (59 осіб) засвідчив, що правильний діагноз (відсутність ПТМ) спостерігався у 27 осіб, тобто НПЗ склало 45,76 % (95 % СІ 54,73–70,41 %). А у 32 жінок (54,23 %) був виявлений ПТМ. Тобто в 54 % випадків відзначався хибнонегативний результат.

Чутливість ТвУЗД при діагностиці поліпу ендометрія склала 68,93 % (95 % СІ 59,06–77,69%). Специфічність – 50,94 % (95 % СІ 36,84–63,94 %). Відношення правдоподібності позитивного результату було 1,41 (95 % СІ 1,04–1,90) та відношення правдоподібності негативного результату – 0,61 (95 % СІ 0,41–0,90). Точність ТвУЗД склала лише 62,82 % (95 % СІ 54,73–70,41 %).

ТвУЗД – це неінвазивна процедура. Вона безболісна, може бути проведена як у госпіталі, так і амбулаторно. Однак точність ТвУЗД, згідно з отриманими результатами, є не досить високою, бо виявляється велика кількість сумнівних результатів, які не дають змоги повністю виключити або підтвердити наявність ПТМ. Проте пацієнти, яким встановлено УЗ діагноз ПТМ, надалі повинні піддаватися інвазивному лікуванню, тому точність діагностики в цій ситуації дуже важлива.

Проведене дослідження продемонструвало, що більше ніж у чверті випадків (26,8 %) ПГД, що є золотим стандартом, не підтвердило діагнозу ПТМ, тобто мав місце хибнопозитивний результат, а в 54 % поліп не був виявлений при УЗД, тобто відзначався хибнонегативний результат. Це свідчить про недостатню точність сонографічної діагностики ПТМ, необхідність її вдосконалення, про доцільність питання щодо проведення подальших інвазивних процедур на підставі одноразового ТвУЗД або про необхідність вибирати у цих жінок інший, можливо, не інвазивний метод діагностики.

Дані про чутливість, специфічність, ППЗ та НПЗ при діагностиці ПТМ відрізняються в дослідженнях (табл. 3.5.1.2). Чутливість методу УЗД в Запоріжжі порівнянна з даними інших авторів. Дивує, що в минулому, коли якість і клас апаратів УЗД були нижчими, чутливість методу була вищою.

Таблиця 3.5.1.2

**Порівняння чутливості, специфічності, ППЗ та НПЗ ТвУЗД при
діагностиці поліпів ендометрія**

Параметр	Наше дослідження	Kelekci et al. 2005 [149]	Grimbizis et al. 2010 [150]	Salim et al. 2011 [151]	Nikneja di et al. 2012 [152]	Vitner et al. 2013 [153]	Babacan et al. 2014 [154]
Чутливість	68,9 %	100 %	41,9 %	91 %	88,3 %	44,8 %	54,9 %
Специфічність	50,9 %	96,8 %	83,6 %	90 %	91,2 %	81,8 %	84,9 %
ППЗ	73,2 %	50 %		86 %	81,6 %	48,1 %	76,0 %
НПЗ	45,8 %	76,9 %		90 %	94,6 %	79,7 %	68,3 %
Країна	Україна	Туреччина	Греція	Огляд літератури	Іран	Ізраїль	Туреччина

Можливо, це було пов'язано з тим, що раніше ТвУЗД проводили тільки фахівці-сонологи, тоді як зараз діагностику проводять менш підготовлені лікарі-гінекологи, що може відображатися на якості діагностики. До прикладу можна розглядати результати турецьких дослідників, які свідчать про зниження чутливості методу за період з 2005 року до 2014 року на 45,1 %, а специфічності – на 11,9 % [149; 154].

Специфічність методики, яка відображає правильність ідентифікації негативного результату (тобто відсутність ПТМ) у проведеному дослідженні (Україна) була найнижчою в середньому в 1,7 разу, ніж в інших дослідників, що свідчить про необхідність проведення додаткового вивчення причин, через які пацієнтам без ПТМ ставився цей діагноз.

Ці дані підтверджуються негативним і позитивним прогностичним значенням методики, яка при ППЗ порівнянна з даними інших авторів і чутливістю з цього дослідження. НПЗ в нашій роботі також було найнижчим, узгоджувалось з

показником специфічності, що підтверджує недостатню точність методики УЗД. Основне питання, яке виникає у клініцистів і пацієнтів, коли на ТвУЗД виявляється ПТМ, – це питання точності дослідження. Іншими словами, яка ймовірність того, що поліп дійсно є і необхідне оперативне втручання? Отримані дані свідчать про досить низьку точність методу при діагностиці поліпів ендометрія, що визначає необхідність надання пацієнтці більшої кількості практичної інформації з цього питання і, відповідно, отримання обдуманого інформованого рішення про те, чи проводити оперативну ГРС тільки на підставі одного сонологічного дослідження.

3.5.2. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики гіперплазії ендометрія

Тривалий час в Україні для діагностики ГЕ лікарі використовували протокол МОЗ № 676 від 31.12.2004 р. [122]. Відповідно до нього, основним методом скринінгу і моніторингу ГЗЕ є трансвагінальне УЗД (ТвУЗД), яке повинно визначати: структуру ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО і рельєф порожнини матки. У пацієток в пери- і постменопаузі треба також визначати ендометріально-маткове співвідношення, яке дає можливість враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія порівняно з міометрієм. На сьогодні використовується наказ МОЗ № 869 від 05.05.2021 р [155], в якому наведено додаткові параметри для визначення (наприклад, яскравість, доплерографія), але виключена необхідність визначення ендометріально-маткового співвідношення.

На практиці не завжди і не повністю лікарі опановують вимоги протоколів МОЗ, тому це може призводити до зниження діагностичної цінності ТвУЗД. Однак оскільки ГЕ є попередницею КЕ, дуже важливо мати точний метод скринінгу, який дає можливість прийняти оптимальне рішення щодо тактики ведення пацієнтки [26]. Саме тому й здійснено це ретроспективне дослідження для порівняння жінок з ГЕ та іншою ендометріальною патологією. Дані аналізу віку та паритету пацієток представлені в табл. 3.5.2.1.

Таблиця 3.5.2.1.

Вікові аспекти та особливості паритету пацієнток

	Гіперплазія ендометрія Група I (n=71)	Відсутня гіперплазія ендометрія Група II (n=85)	Загальні дані (n=156)
Вік	45,34±11,23 (42,69–48,03)	41,75±11,44 (39,28–44,22)	43,38±11,45 (41,57–45,19)
Кількість вагітностей	3,15±2,12 (2,65–3,65)	2,20±1,86 (1,80–2,60)	2,64±2,04 (2,32–2,96)
Кількість пологів	1,35±0,79 (1,16–1,54)	1,09±0,81 (0,92–1,26)	1,21±0,81 (1,08–1,34)

Дані в таблиці представлені у вигляді середнього $\pm$ стандартне відхилення (95 % довірчий інтервал)

Вік пацієнток коливався від 22 до 75 років, складаючи в середньому 43 роки. Не було виявлено значущої різниці в середніх показниках віку пацієнток, кількості вагітностей та кількості пологів в групах.

При кількісному аналізі за періодами життя (молодий, середній, літній і старечий вік) так само не було виявлено статистично значущої різниці.

Із 71 жінки, яким за результатами передопераційного ТвУЗД був поставлений діагноз ГЕ при ПГД, він підтвердився тільки у 35. НПЗ склало 49,3 %. Клінічно це означає, що правильний діагноз був встановлений тільки у 49 % жінок. У решти 36 (50,7 %) осіб діагноз гістологічно не був підтверджений, тобто мав місце хибнопозитивний результат ТвУЗД.

Аналіз другої групи жінок (85 осіб) засвідчив, що правильний діагноз (відсутність ГЕ) спостерігався тільки в 52 випадках, тобто НПЗ склало 61,18 %. А у 33 осіб (38.82%), яким діагноз ГЕ на ТвУЗІ не виявлено, була виявлена ГЕ. Отже, в 38 % випадків відзначався помилково негативний результат. Тобто чутливість ТвУЗД при діагностиці ГЕ склала всього 51,47 % (95 % СІ 39,03–63,78).

Специфічність 59,09 % (95 % CI 48,09–69,46). Відношення правдоподібності позитивного результату 1,26 (95 % CI 0,89–1,77). Відношення правдоподібності негативного результату 0,82 (95 % CI 0,61–1,11). Точність ТвУЗД склала всього 55,77 % (95 % CI 47,61–63,71), що свідчить про низьку діагностичну цінність. Тому було проведено додатковий аналіз захворювань за принципом уточнення реальної необхідності входження в порожнину матки. Виявилося, що, хоча в першій групі правильно діагностовано було тільки 49 % жінок, у решти також були показання для входження в порожнину матки (поліпи, субмукозна міома матки). Були відсутні показання для проведення ГРС або ФЛДВ тільки у 3 жінок (4,22 %). У другій групі показання для втручання у порожнину матки були відсутні у 2 жінок (2,35 %). Отже, хоча ТвУЗД й має низьку діагностичну цінність для виявлення ГЕ, на лікувальну тактику це не впливає. Отримані результати відрізняються від уявлень про високу діагностичну точність УЗД (чутливість 100 %, специфічність 96,15 %, ППЗ 68,14 %, НПЗ 100 % [156]). Виявилося, що тільки у 49,3 % пацієнток передопераційний діагноз ГЕ збігався з даними ППЗ, тобто мав місце правильний діагноз. У решти жінок (50,7 %) зазначалася розбіжність діагнозу, практично на рівні «відгадування», що свідчить про низьку якість досліджень.

Однак при вивченні передопераційних даних не з позиції точності, а з позиції обґрунтованості інвазійного втручання, ситуація змінилася. Серед 36 пацієнток, у яких не підтвердився діагноз ГЕ, у 91,6 % були показання для інвазивного втручання з приводу наявності ПТМ або субмукозної міоми матки. Проте це положення є дискусійним, оскільки існують різні (в тому числі й неінвазійні) методи лікування субмукозної міоми матки.

Загалом аналіз засвідчив, що із 71 випадку втручання в порожнину матки на підставі висновку ТвУЗД про наявність ГЕ, повністю необґрунтоване входження, в результаті якого реєструвалися секреторні або проліферативні зміни відповідної фази циклу, відзначалися в 4,22 % випадків. Тобто хибнопозитивний результат щодо подальшої тактики має допустимі значення, а щодо точності діагнозу неприпустимо високі значення.

Отже, розбіжність даних ТвУЗД і ПГ діагностики свідчить про необхідність продовження досліджень, вивчення причин високої кількості хибнопозитивних результатів, що може бути пов'язано:

- з невиконанням наказів МОЗ, які передбачають відображення в протоколі таких параметрів, як: структура ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО, рельєф порожнини матки, ендометріально-маткове співвідношення;

- з недостатньою кваліфікацією або, можливо, спеціалізацією лікарів-сонологів, коли спеціалізацію по УЗ діагностиці проходить лікар-терапевт, сімейний лікар і под., які недооцінюють значення окремих ознак зміни стану ендометрія. Тільки з'ясування точних причин недостатньої точності ТвУЗД при діагностиці ГЗЕ дасть можливість намітити реальні шляхи зміни ситуації, уникнути необґрунтованих втручань у порожнину матки і вибрати оптимальний спосіб лікування, знизивши фінансове навантаження на сім'ю і державу.

Підбиваючи підсумки, можна вважати, що:

1. Незалежно від метаболічного стану, наявності чи відсутності МС, кількість діагностичних помилок при визначенні стану ендометрія дуже висока, що підтверджується кількістю випадків збігу доопераційного та патогістологічного діагнозів, яка складає лише 30,1 %.
2. МС є фактором обтяження із тенденцією до збільшення кількості помилок при діагностиці різних патологій ендометрія. Найбільша кількість помилок вірогідно проявляється при діагностиці ГЕ.
3. Поширення при інвазивних втручаннях таких діагнозів як невизначений стан ендометрія («сіра зона») – 21,0 % та фізіологічний ендометрій – 12,0 % свідчить про необґрунтованість внутрішньоматкових втручань у 33,0 % пацієнток та необхідність додаткових досліджень як щодо визначення статусу «сірої зони», так і щодо розробки більш точних алгоритмів діагностики для наступної патогенетичної терапії та вибору адекватної тактики ведення пацієнток з ГЗЕ.

4. ТвУЗД має низьку діагностичну цінність для виявлення точного діагнозу ГЕ, але високу діагностичну цінність для визначення внутрішньоматкової патології, яка в подальшому потребує проведення входження в порожнину матки, для вибору лікувальної тактики.
5. Виявлена низька діагностична цінність ТвУЗІ при діагностиці як ГЕ, так і інших видів патології диктує необхідність додаткового аналізу кваліфікації фахівців з УЗ діагностики, з'ясування адекватності виконання ними наказів МОЗ, які вимагають відображення чітких параметрів (структура ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО, яскравість, рельєф порожнини матки тощо).

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових статтях автора [157–159].

РОЗДІЛ 4.

ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

На цьому етапі розвитку медицини наявність психосоматичних розладів уже ніхто не заперечує. Ба більше, існують цілі напрями в медицині та психології, які займаються вивченням виникнення психологічних змін при розвитку тілесних (фізичних) захворювань, їх динаміки при прогресуванні соматичних захворювань [160–162]. Психосоматична медицина вважає, що функціональні чи патологічні порушення в органах супроводжуються емоційними змінами, які формують замкнене коло психічних або соматичних змін, що негативно відбивається на подальшому розвитку захворювання.

Психологічні дослідження рис характеру, конституційних особливостей, стилю життя та особливостей поведінки, наявності конфліктних ситуацій довели їх зміни та вплив на стан фізіологічних функцій. Емоційні сплески, вибухи, які супроводжуються викидами катехоламінів та інших речовин, створюють реальні негативні умови для фізіологічного функціонування органів та систем і є активаторами патогенезу багатьох захворювань. Наразі вивчені й доведені психологічні чинники таких захворювань як вегето-судинна дистонія, бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, мігрень та головний біль і багато інших [163–166].

Але щодо психосоматичних станів при ГЗЕ в доступній літературі є лише одиничні повідомлення, також не було знайдено досліджень щодо психосоматичного кола при ГЗЕ у жінок з гіперінсулінемією, з МС.

Тому метою цього дослідження стало вивчення психологічних розладів та ступінь їх тяжкості залежно від типу гіперпроліферативного процесу на різних етапах його діагностики. Розподіл пацієнтів за групами спостереження представлено на рис. 4.1.

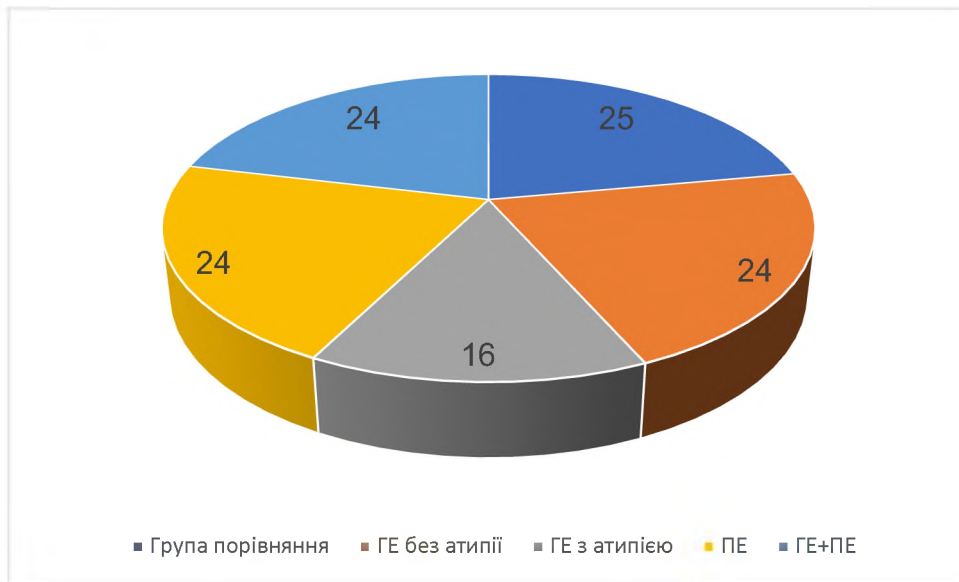


Рис. 4.1. Розподіл жінок за групами спостереження.

Разом було обстежено 113 жінок. З них 25 жінок без патології ендометрія але з МС склали групу порівняння. Пацієнтки з ГЗЕ та з МС склали основну групу. Серед них 24 жінки з ГЕбА (1 підгрупа), 16 пацієнток з ГЕзА (2 підгрупа), 24 жінки з ПТМ (3 підгрупа), 24 – з ГЕ та ПТМ (4 підгрупа).

Анкетування здійснювалось при проведенні планового УЗД до аудіювання діагнозу пацієнтці для виключення негативного чи позитивного психологічного впливу при отриманні відомостей про стан здоров'я. Друге анкетування здійснювалось жінкам основної групи перед проведенням ГРС при визначенні на попередньому візиті патології ендометрія (в середньому через 3–4 тижні після УЗД). Аналіз даних проводився по завершенні остаточного формування груп після отримання ПГД та проведення гістероскопії.

Психоемоційний стан жінок вивчали за допомогою тесту Спілбергера, шкали тривоги Бека, якість життя – за опитувальником SF-36. Опитування проводилось онлайн-режимі з фіксацією результатів лікарем.

Відомо [143; 167–174], що в розвитку психосоматичних уражень, у прогресуванні передракових та онкологічних захворювань велику роль відіграють як рівень стресу (чи дистресу), так і особистісний рівень тривожності та адекватна оцінка свого стану. Тому що вибір адекватного напрямку лікування, можливість та схильність до точного виконання рекомендацій щодо лікування, профілактичних

заходів, ліквідації особистісних факторів ризику повністю залежить від психологічних характеристик пацієнта, рівня стресових уражень та його відповіді на них. Саме тому значний інтерес викликає вивчення психоемоційного статусу в жінок з такими суттєвими факторами ризику розвитку ГЗЕ як ІР, вісцеральне ожиріння, ГХ (тобто з МС)

4.1. Психологічні особливості стану жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом на першому етапі обстеження

Не секрет, що тривожність – це природна і життєво необхідна особливість, яка створена та збережена у процесі еволюції задля активної діяльності та збереження життя людини. Причому велике значення має адекватна оцінка СТ, яку вважають корисною тривожністю. Саме цей вид тривожності зумовлює раціональну відповідь на подразник, у цьому випадку хворобу чи ризик її розвитку у вигляді поведінки, яка дає можливість виправити ситуацію чи її попередити [17]. ОТ є однією з основних рис особистості, яка формується у ранньому дитинстві та яку вважають генетично детермінованою. На відміну від неї, СТ виникає тільки при визначених обставинах, наприклад, при постійному впливі стресових факторів. МС доведено впливає на рівень ОТ та СТ [175–177]. Але досліджень щодо того, як формується психосоматична відповідь у таких жінок при виявленні передракової патології матки, дуже мало. Водночас низка дослідників вважають, що особливості психологічної адаптації жінок, різні властивості та характеристики їх особистості обов'язково повинні прийматись до уваги при дослідженні причин захворювання та виборі оптимальних методів корекції, спираючись на відому ще з минулого століття теорію «преморбідної особистості» Mac Kinley.

Відомо, що в науці кожен (навіть негативний) результат має значення. Оскільки з появою Інтернету жінки стали медично обізнаними, для них не секрет, що вісцеральне О, надмірна вага, ІР, дисліпідемія, ГХ є факторами високого ризику розвитку РМ. Тому навіть при відсутності гінекологічних захворювань логічно припустити у них підвищену тривожність при наявності вищезгаданих станів. А

при реальному виявленні ГЗЕ психовегетативна реакція може бути непередбачуваною з посиленням психосоматичного патологічного стану. Тому визначення реакції жінок з МС на діагностику в них ГЗЕ є необхідним для формування повноцінного, патогенетично зумовленого, персоніфікованого лікування.

Існує велика кількість опитувальників, шкал та інших методик для визначення психологічних рис, зсувів, особливостей індивідуумів. Але переважна більшість з них дають змогу оцінити тільки одну з рис характеру або ситуативні впливи, такі як ОТ, поточний стан тривожності, специфічні психологічні реакції. Проте існує методика, яка може комплексно оцінювати і диференціювати СТ та ОТ. Остання є стійкою індивідуальною характеристикою, що відображає схильність особистості до тривоги, а також передбачає наявність у неї схильності до сприйняття ситуації як загрозливої, навіть коли вона в дійсності не є такою. Така методика, запропонована Спілбергером у 1970 році, пізніше модифікована Ханіним, що дає можливість ще й фіксувати зміни в динаміці, була використана в нашому дослідженні.

Результати дослідження щодо стану СТ та ОТ жінок з ГЗЕ та метаболічним синдромом представлені у табл. 4.1.1.

Показники СТ за шкалою Спілбергера у жінок групи порівняння (тобто у жінок з МС, у яких після обстеження не виявлено ГЗЕ), коливались від 25 до 68 балів, із середнім показником $37,6 \pm 1,8$ бали, що відповідає помірному рівню тривожності. У жінок основної групи (яких розподілили на підгрупи після отримання даних патогістологічного дослідження) рівень СТ на першому етапі обстеження вірогідно ($P > 0,05$) не відрізнявся від показників групи порівняння. Після отримання даних ПГД і формування підгруп (відповідно 1, 2, 3 та 4 підгрупи) вірогідних відмінностей при визначенні СТ також не виявлено ($P > 0,05$). Тобто до виявлення підозри на наявність ГЗЕ рівень ситуативної тривожності був приблизно однаковим.

Таблиця 4.1.1

**Стан ситуативної та особистісної тривожності у пацієнток з
гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та метаболічним
синдромом на першому етапі обстеження**

Групи Показники	Група порівняння	Основна група				
		Разом	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа	IV підгрупа
n	25	88	24	16	24	24
Ситуативна тривожність	37,6±1,8	38,0±1,5	38,4±1,6	36,9±1,9	39,1±1,2	37,4±1,6
Особиста тривожність	31,3±1,1	33,0±1,3	33,7±1,3	31,9±1,6	34,1±0,9	32,3±1,2

Детальний аналіз виявив, що у переважної більшості пацієнток – 16 жінок (72 %) спостерігався середній рівень тривожності. Лише у 3 пацієнток групи порівняння (12 %) мав місце низький рівень СТ, а у 4 жінок (16 %) виявлено високий рівень тривожності (більше ніж 45 балів). У жінок інших підгруп будь-яких значимих розбіжностей у розподілі на групи з низьким, помірним та високим рівнем тривожності також не спостерігалось.

Щодо ОТ, то простежена аналогічна ситуація. Вірогідних відмінностей у різних підгрупах не спостерігалось. Коливання показників мало місце у межах 22–53 балів. Середній показник групи порівняння (31,3 бала) та основної групи (33,0 бали) вірогідно ($P > 0,05$) не відрізнялись. Після розподілу на підгрупи (залежно від виду патології) рівень особистої тривожності склав, відповідно, у 1, 2, 3, та 4 підгрупах 33,7; 31,9; 34,1 та 32,3 бала і відповідав помірній тривожності, що доводить більшу напруженість у психологічному стані пацієнток з МС, але показник перевищував верхню межу фізіологічного стану не на багато. Тобто середня ОТ була не дуже значною. Кількість осіб з низькою ОТ у групі порівняння дорівнювала 2 (8,0 %), з високою тривожністю – 3 (12,0 %). В інших 20 пацієнток

(80,0 %) вона була поміною, з бальною оцінкою, яка наближається до нижньої межі рівня. Не відрізнялась достовірно ситуація і в інших групах спостереження, де більшості пацієнток був притаманний помірний рівень особистісної тривожності.

Щоб з'ясувати, наскільки виразно впливає тривожність на цих жінок, додатково проведено тестування за шкалою депресії Бека. Дані дослідження представлені на рис. 4.1.1.

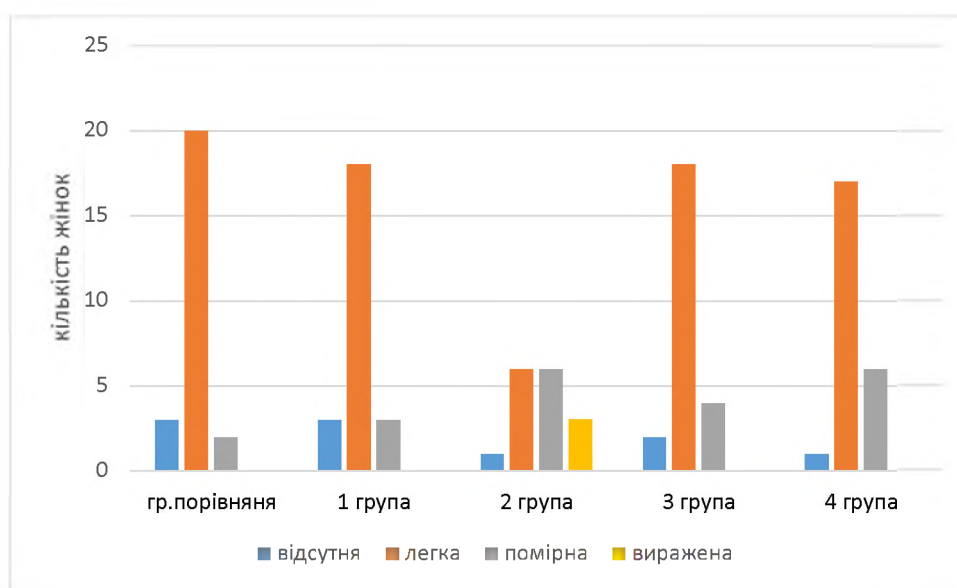


Рис. 4.1.1. Характеристика депресивних станів у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.

Дослідження виявило, що серед 25 жінок групи порівняння без ознак депресивних симптомів було 3 жінки (12,0 %), в жодної з пацієнток не виявлено ознак вираженої або тяжкої депресії. Помірна депресія спостерігалась у 2 (8,0 %), а в інших 20 пацієнток (80,0 %) діагностовано легку депресію. Привертає увагу той факт, що жодна з жінок не скаржилася на порушення в емоційній сфері або на депресію. До тестування всі вони вважали себе здоровими і не усвідомлювали необхідності корекції психологічного стану. Отже, незважаючи на наявність МС, О та інших, пов'язаних з МС симптомів, вірогідних ознак депресії у пацієнток не було. Тобто світ струнких моделей, високої моди, стандарту 90–60–90 функціонує

сам по собі, а пацієнтки віком 45+ існують у світі, досить прихильному до їх зовнішнього вигляду, надлишкової маси тіла та інших недоліків, що надає можливість комфортного життя без депресії та будь-яких психологічних розладів.

У жінок з МС, у яких було виявлено патологію ендометрія і які також вважали себе здоровими, без будь-яких скарг на фізичний чи психологічний стан (основна група), ситуація була іншою. Без депресії було 8,0 % жінок. Легка депресія також спостерігалась у меншому відсотку випадків (на 13,0 %). Зате випадків помірної депресії збільшилось (на 13,6 %), а у 3,4 % жінок виявлено виражену депресію. На диво вони всі також не вважали себе хворими на депресію, сприймаючи свої симптоми роздратованості, пригніченості чи тривожності як наслідок воєнного стану або covid-19.

Аналіз наявності депресії залежно від ГЗЕ виявив таке: серед жінок 1 підгрупи (24 пацієнтки, у яких в подальшому було діагностовано ГЕБА) 3 жінки (12,5 %) взагалі не мали ознак депресії, у 3 (12,5 %) була помірна депресія, у 18 (75,0 %) – легка депресія. Депресії середнього та важкого ступеня не відзначалось. Так, як і в групі порівняння, жодна жінка не вважала, що в неї є депресія та не проходила лікування.

У підгрупі жінок з ПТМ (3 підгрупа) розподіл був таким: без депресії – 2 пацієнтки (8,3 %), легка – 18 пацієнток (75,0 %), помірна – 4 (16,7 %), виражена та важка депресії не спостерігались.

У 4 підгрупі, де у жінок діагностувались у сполученні ПТМ та ГЕ, без ознак депресії виявлено 1 жінку (4,2 %), з легкою депресією – 17 (70,8 %), з помірною – 6 (25,0 %). Ознак вираженої чи важкої депресії не виявлено в жодної пацієнтки.

У 2 підгрупі, де пізніше виявлено ГЕЗА, ситуація дещо відрізнялася. Серед 16 пацієнток тільки одна жінка була без ознак депресії. Легка депресія виявлена у 6 (37,5 %) пацієнток, помірна депресія – у 6 (37,5 %), виражена у 3 (18,8 %), важка не спостерігалася. Ці пацієнтки також не вважали себе хворими на депресію, не звертались до лікаря, не лікувались або займались самолікуванням седативними фітопрепаратами. Можна припустити, що соматичний стан цих жінок, який начебто не мав клінічних проявів, все ж таки відбивався на психологічному рівні і

повільно формував або погіршував їх депресивний стан. Тобто формувалось замкнене коло психосоматичної патології, яке потребує патогенетичного лікування.

Зрозуміло, що всі, навіть підсвідомі, психологічні зміни відбивались на ЯЖ пацієнток. Саме ЯЖ є інтегральною характеристикою фізичного, психічного, соціального стану людини, його суб'єктивним відображенням. Для визначення ЯЖ традиційно використовується опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36), який дає можливість оцінити різноманітні складові ЯЖ. Опитувальник SF-36 оцінює 8 позицій. Перші 4 позиції стосуються фізичного компонента якості життя: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH). Підсумком може бути сумарний показник фізичного компонента здоров'я (PCS). Останні 4 позиції висвітлюють стан психологічного здоров'я: життєву активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), психічне здоров'я (MH). Підсумком цього підрозділу є сумарний психологічний компонент здоров'я (MCS). Дані щодо ЯЖ пацієнток представлені у табл. 4.1.2 та 4.1.3. У табл. 4.1.2 наведено дані щодо фізичного компонента здоров'я за шкалою SF-36.

Таблиця 4.1.2

Показники фізичного компонента здоров'я за шкалою SF-36 у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом на першому етапі діагностики захворювання

Групи Показники	Група порівня ння	Основна група	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа	IV підгрупа
Кількість (n)	25	88	24	16	24	24
Фізичне функціонування (PF)	87,8 (85–100)	80,4 (70–100)	81,6 (85–100)	78,1 (70–95)	81,2 (80–94)	80,7 (80–95)
Рольове функціонування (RP)	87,3 (75–100)	81,1 (65–100)	82,5 (75–100)	77,5 (65–100)	83,1 (74–98)	81,2 (75–95)
Інтенсивність болю (BP)	81,4 (74–98)	79,7 (60–100)	80,4 (64–95)	76,3 (60–95)	81,6 (68–100)	80,3 (66–99)
Загальний стан здоров'я (GH)	88,2 (86–100)	80,5 (44–95)	87,4 (72–95)	68,6 (44–81)	86,1 (70–94)	79,8 (70–85)
Сумарний показник фізичного здоров'я (PCS)	86,2 (74–100)	80,4 (60–100)	3,0 (64–100)	75,1 (60–100)	83,0 (68–100)	80,5 (66–99)

Дослідження виявили, що PF у пацієток групи порівняння, які прийшли на планове УЗД, відповідало показникам вікової норми (для жінок 45+) за літературними даними, хоч і мало тенденцію до зниження (нижня межа норми). У жінок основної групи (тобто всіх 4 підгруп), які вірогідно не відрізнялися за віком, але відрізнялися за складом патології, перебіг якої був безсимптомним, показник

РФ був зменшений на 8,4 %. Нижня бальна оцінка в них також була знижена, зміщена із 85 балів у жінок без ендометріальної патології, до 70 балів при її наявності.

Аналіз ситуації у групах з різними нозологічними захворюваннями виявив деякі особливості. Як видно з рис. 4.1.2, у кожній підгрупі середній бал РФ було знижено відповідно до групи порівняння: у 1 підгрупі пацієток з ГЕБА – на 7,1 %, у 2 підгрупі (пацієтки з ГЕЗА) – на 11,0 %, у 3 підгрупі жінок з ПТМ – на 7,5 %, і в 4 підгрупі (при наявності ГЕБА і ПТМ) – на 8,1 % (рис. 4.1.2).

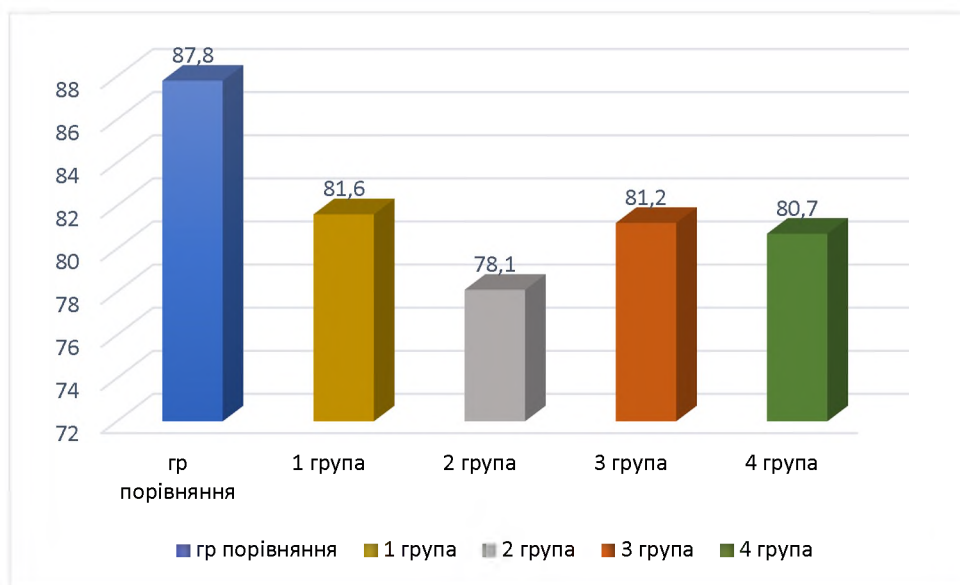


Рис. 4.1.2. Показник фізичного функціонування у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

Привертає увагу той факт, що наявність субклінічної органічної патології відбивається на фізичному стані жінок, які цього навіть не усвідомлюють. І при ГЕЗА фізичні можливості пацієток знижені найбільше. В інших групах з ГЗЕ показники РФ суттєво не відрізнялися між собою, але були вірогідно ($P < 0,05$) менші, ніж у групі порівняння та дещо більші, ніж у групі з ГЕЗА. Загалом можна зробити висновок, що в середньому показник РФ у жінок досліджуваних груп досить високий (80,4), що свідчить про відсутність серйозних проблем виконання фізичних навантажень і відповідає віковій нормі. Водночас у 43 (48,2 %) пацієток фізичне здоров'я помірно перешкоджає виконувати великі фізичні навантаження;

у 14 (15,9 %) – носити сумки з продуктами; у 18 (20,5 %) – підніматися сходами на декілька маршів.

Якщо PF відображає ступінь, при якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень, то рольове функціонування (RP) – це вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов’язків). Середні показники RP представлені на рис. 4.1.3 та свідчать про те, що в групі порівняння він достатньо високий (87,3) і підтверджує наявність задовільної життєдіяльності здорових жінок віком 45+, навіть незважаючи на вагу і наявність метаболічного синдрому.

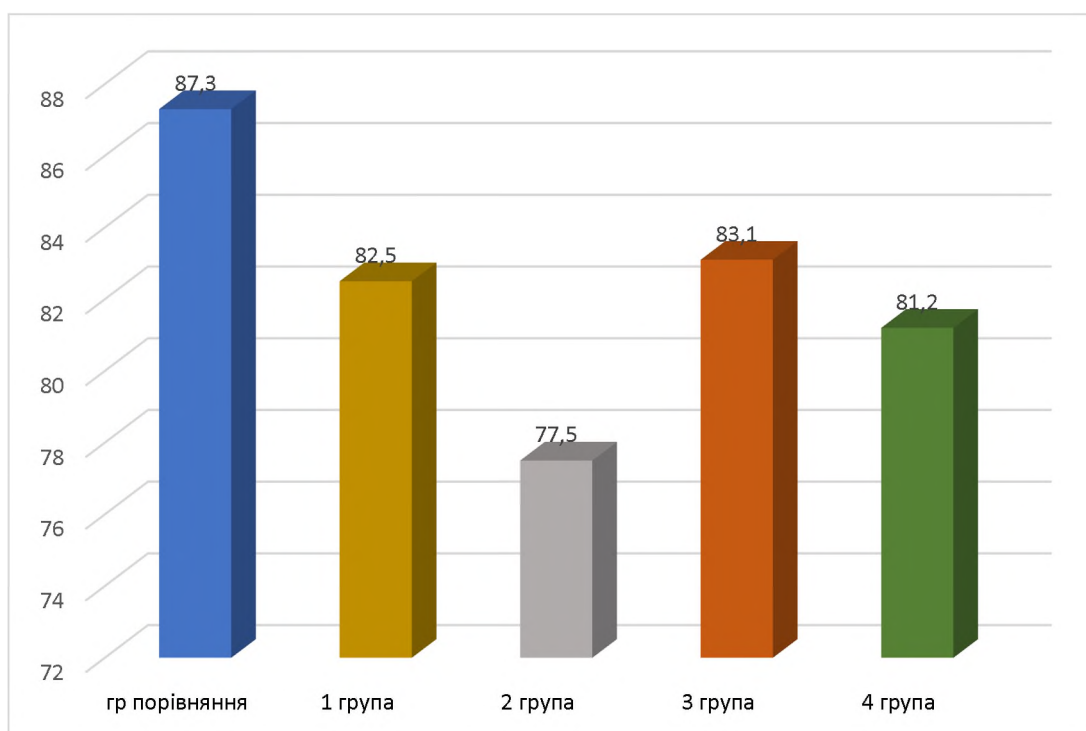


Рис 4.1.3. Показник рольового функціонування у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

Щодо пацієток основної групи, то жодна з них не скаржилась на вплив свого стану на виконання будь-якої діяльності. Результати опитування та середній бал RP свідчать про те, що їх середня бальна оцінка порівняно з групою порівняння зменшилась на 6,2 бала, тобто на 7,1 %. Це не дуже великі зміни, але третина жінок (32,95 %) змушені були скоротити кількість часу для виконання справ, 63 жінки

(71,6 %) помітили, що роблять менше, ніж планують, або витрачають на роботу більше часу чи зусиль.

Середня оцінка власного RP у жінок з ГЗЕ та МС у кожній групі була нижчою, ніж у групі порівняння: у першій підгрупі – на 5,5 %, у другій – на 11,2 %, у 3 – на 4,8 % і в четвертій – на 7,0 % (рис. 4.1.3). Ці дані також підтверджують вплив субклінічної патології на ЯЖ людини і свідчать про необхідність самооцінки якості життя всім жінкам 1–2 рази на рік (за онлайн-калькуляторами).

Дані щодо інтенсивності болю (ВР) у обстежених жінок також представлені у табл. 4.1.2. Результати анкетування свідчать про те, що ВР у жінок групи порівняння відповідала параметрам фізіологічних вікових змін і не перевищувала 20 % бар'єру відхилення від абсолютної норми (100 балів). В основній групі середня бальна оцінка була зменшена на 1,7 бала, що виявилось недостовірним результатом ($P < 0,05$). Результати дослідження показника ВР представлено на рис. 4.1.4.

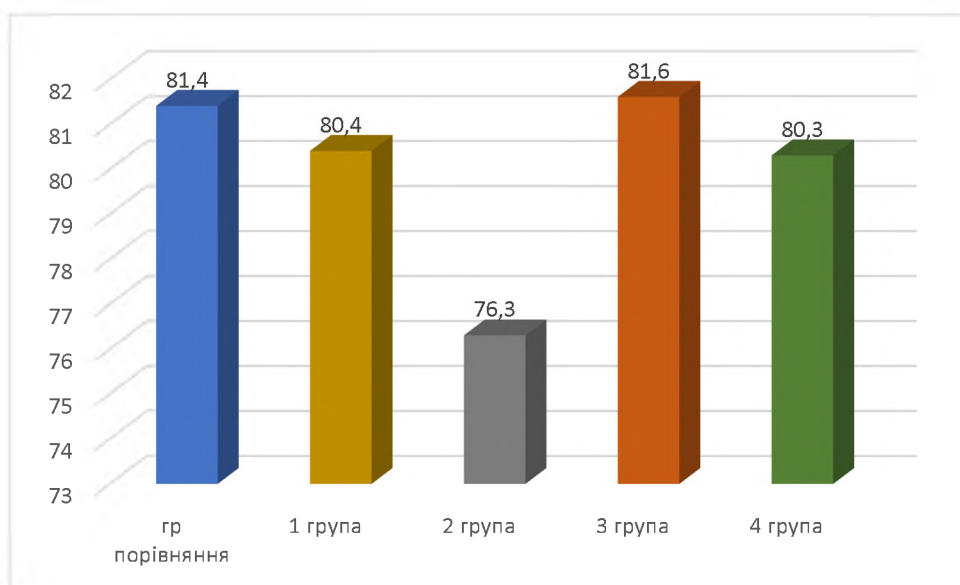


Рис. 4.1.4. Показник інтенсивності болю в жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

При диференційованому аналізі отриманих даних обстежених пацієнток з ГЗЕ ВР мала дуже незначні відхилення від нормативного показника: у першій групі – на 1,2 %, у другій групі – на 6,3 %, у третій – на 0,0 %, у четвертій – на 1,4 %.

Тобто вірогідної різниці між ВР у пацієнток різних груп не було виявлено. Лише у групі пацієнток, де була виявлена атипова гіперплазія ендометрія, простежувалась тенденція до більш виражених больових відчуттів, але ці зміни не були вірогідними ($P < 0,05$). Отже, результати дослідження свідчать про те, що ГЗЕ не супроводжуються больовими відчуттями, практично не змінюють життєдіяльність і не можуть бути фактором оцінки стану пацієнтки, тобто підставою для визначення або виключення патології чи необхідності обстеження.

Четвертою складовою оцінки фізичного компонента здоров'я за шкалою SF-36 став загальний стан здоров'я, представлений у табл. 4.1.2 та на рис. 4.1.5.

Як свідчать дослідження, загальний стан здоров'я (GH) був досить непоганим у всіх обстежених жінок. Але найкращі показники спостерігались у групі порівняння. В основній групі середня бальна оцінка була нижчою на 7,7 бала (8,7 %). Також виявлявся значно більший розмах коливань бальної оцінки, а саме від 44 до 95, на відміну від групи порівняння, де розмах спостерігався у межах від 86 до 100 балів.

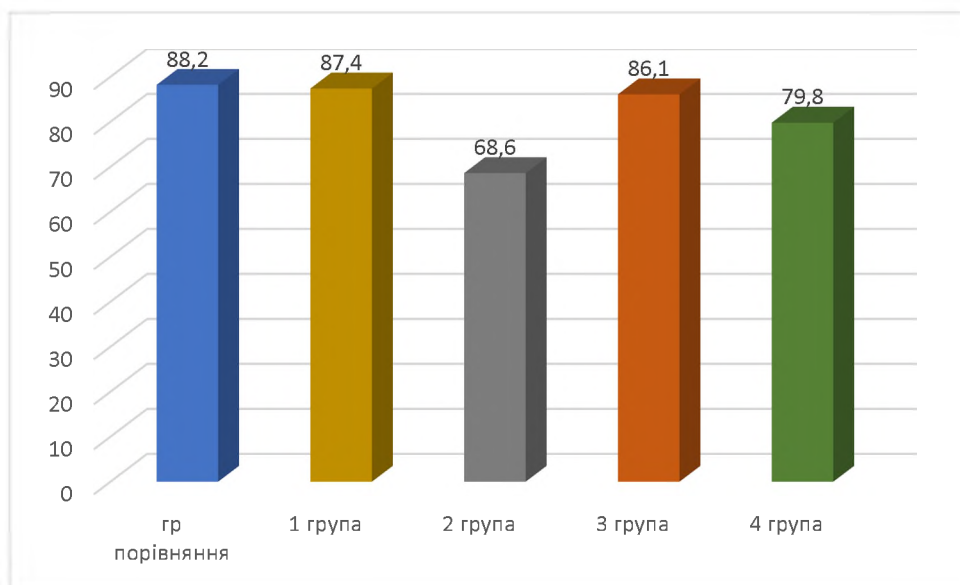


Рис. 4.1.5. Показник загального стану здоров'я у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

Диференціація оцінки GH залежно від виду патології виявила, що в першій групі жінок середня оцінка була лише на 0,9 % нижча за групу порівняння, тобто практично від неї не відрізнялась. Також невірогідні відмінності ($P > 0,05$)

спостерігались у третій підгрупі, де оцінка GH була нижча на 2,4 %. Максимальне зниження показника GH спостерігалось у підгрупі з ГЕзА, де загальний стан здоров'я достовірно був гірший, зі зменшенням показника на 22,2 % ($P < 0,05$). У четвертій підгрупі також відзначено вірогідне зменшення якості GH, але не таке значне – лише на 9,5 %.

Розмах коливань балів у групах жінок з ГЗЕ практично не відрізнявся і складав у 1, 3, 4 підгрупах відповідно 23, 24, 25 балів. У пацієток з ГЕзА (друга підгрупа) розмах коливань був у межах 37 балів.

Аналіз сумарних показників фізичного компонента здоров'я (рис. 4.1.6) свідчить, що в жінок з МС без патології ендометрія ЯЖ достатньо висока і складає в середньому 86,2 бали, з розмахом коливань від 74 до 100 балів. У пацієток основної групи цей показник був на 5,8 бала менший. Це не дуже велика різниця, але тут спостерігалися випадки оцінок від 60 до 75 балів.

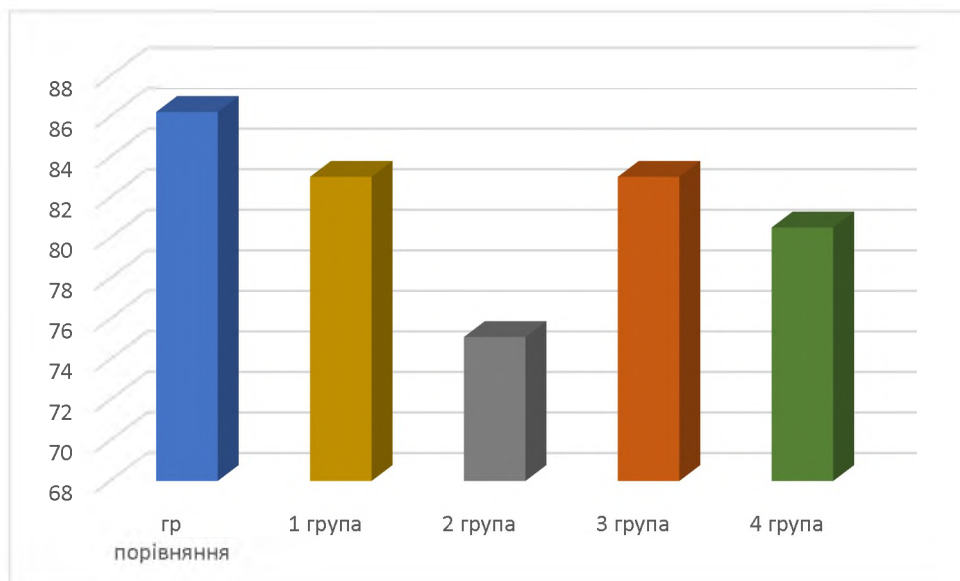


Рис. 4.1.6. Показник сумарного показника здоров'я у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

При детальному аналізі конкретних груп виявилося, що вірогідної різниці між першою, третьою та четвертою групами у середній оцінці сумарного показника фізичного здоров'я не було ($P > 0,05$). Між показниками цих груп і показником групи порівняння різниця складала 3,3 та 5,7 бали відповідно. Проте у другій підгрупі різниця складала вже 11,1 бали (12,9 %), що вірогідно менше ($P < 0,05$)

відносно групи порівняння. Тож результати досліджень свідчать про відсутність адекватної самооцінки стану фізичного здоров'я у пацієток з МС та ГЗЕ, що диктує необхідність втілення анкетування, як скринінгового методу визначення груп пацієток, які потребують більш точного та коштовного обстеження.

Відомо, що незалежно від фізичного стану особистості ЯЖ безпосередньо залежить від психологічного компонента здоров'я. Люди, прикуті до інвалідного візка, часто відчують себе щасливими і суб'єктивно характеризують якість свого життя як життя достатньо високого рівня. Тоді як здорові та фінансово забезпечені люди вважають себе нещасними, суб'єктивно оцінюють ЯЖ як життя низького рівня та вчиняють самогубство. Тому при оцінці ЯЖ психологічному компоненту приділяється велика увага. Дані щодо показників психологічного компонента здоров'я обстежених пацієток за шкалою SF-36 представлені у табл. 4.1.3.

Першою рисою психологічного здоров'я, яку оцінює опитувальник F-36, є життєва активність (VT). Активність загалом характеризується як фундаментальна властивість, притаманна всьому живому, як критерій відмінності живої матерії від неживої, вважається однією з ґрунтовних ознак особистості. На відміну від реактивності, коли навколишній світ є збудником змін у конкретного індивідуума, активність людини зумовлює саме вплив особистості як каталізатора змін у взаєминах із навколишнім світом. Тобто активність передбачає вплив внутрішніх факторів на довкілля, а реактивність, навпаки, – вплив довкілля (як зовнішнього стимулу) на особистість.

У жінок групи порівняння (тобто жінок з МС без ГЗЕ) середній бал оцінки VT був на достатньо високому рівні для цієї вікової групи і складав 85,8 бали, а у пацієток з ГЗЕ він був 77,0 балів, що на 10,3 % нижче.

Таблиця 4.1.3

**Показники психологічного компонента здоров'я за шкалою SF-36 на
першому етапі дослідження у жінок з гіперпроліферативними
захворюваннями ендометрія та метаболічним синдромом**

Групи Показники	Група порівня ння	Основна група	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа	IV підгрупа
n	25	88	24	16	24	24
Життєва активність (VT)	85,8 (75–100)	77,0 (35–95)	79,4 (65–85)	66,8 (35–75)	80,3 (70–95)	81,5 (70–95)
Соціальне функціонува ння (SF)	86,5 (77–96)	78,6 (61–95)	82,6 (78–95)	68,5 (61–88)	80,4 (71–95)	83,0 (75–93)
Рольове емоційне функціонува ння (RE)	79,8 (66–97)	71,4 (58–95)	71,3 (60–89)	66,7 (58–90)	74,2 (65–93)	73,5 (64–95)
Психічне здоров'я (MH)	86,7 (78–100)	80,4 (70–96)	80,9 (77–93)	77,4 (69–91)	81,3 (70–96)	81,9 (75–95)
Сумарний психологічн ий компонент здоров'я (MCS)	84,7 (66–100)	76,9 (35–96)	78,6 (60–95)	69,9 (35–91)	79,1 (65–96)	80 (64–95)

Детальний аналіз життєвої активності залежно від наявності конкретної нозологічної одиниці представлений на рис. 4.1.7.

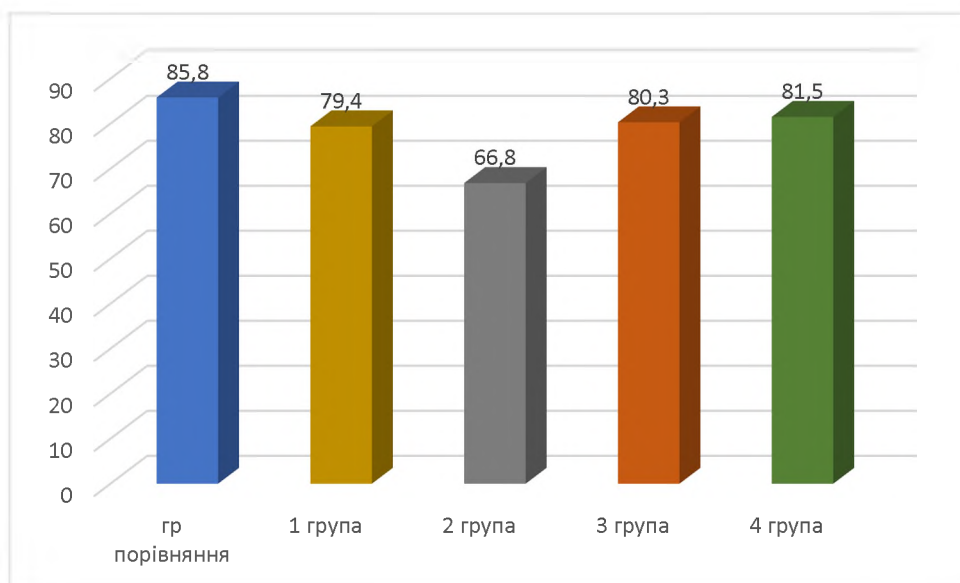


Рис. 4.1.7. Показник життєвої активності у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

Аналіз VT виявив, що в першій групі спостерігалось її зниження на 7,4 % (при зіставленні з групою порівняння), у другій – на 22,1 %, у третій – на 6,4 %, а в четвертій – на 5,0 %. Але вірогідні відмінності ($P < 0,05$) стосувалися тільки показників другої групи (де були пацієнтки з асимптомною ГЕЗА). Мінімальні та максимальні оцінки показника VT також принципово відрізнялись тільки у другій групі, де розмах коливання був від 35 до 75 балів. Такі дані підтверджують тісний зв'язок між фізичним і психологічним станом здоров'я, навіть коли люди не усвідомлюють чи не можуть зафіксувати, виразити словами ті зміни, які з ними трапляються. Це свідчить про необхідність тестування не лише біохімічних змін в організмі, а й психологічних зсувів, змін в оцінці ЯЖ, що на доклінічній стадії дає можливість запідозрити наявність органічного захворювання та провести загальну (всебічну) діагностику для можливості своєчасного лікування.

Наступною характеристикою стану психологічного компоненту здоров'я є соціальне функціонування (SF). Слово «соціальне» має латинське походження (від терміна «socialis» – товариський, громадський). За своєю суттю під SF розуміють інтегративні суспільні відносини індивідуумів або спільнот, їх гуртову діяльність у конкретних умовах, коли дія однієї людини зіставляється з дією іншої. SF пацієнток групи порівняння було на достатньо високому рівні, незважаючи на наявність

зайвої ваги або О та ІР. Розмах коливання індивідуальних бальних оцінок також був хорошої варіабельності, від 77 до 96 балів. Все це відповідає активній соціальній діяльності, яка притаманна індивідуумам із задовільним станом здоров'я.

У пацієток основної групи рівень SF був знижений в середньому на 7,9 бали (9,1 %), і межа нижньої індивідуальної бальної оцінки також була знижена на 16 балів. Але ці зміни стосувалися пацієток не всіх підгруп. Детальний аналіз змін представлений на рис. 4.1.8.

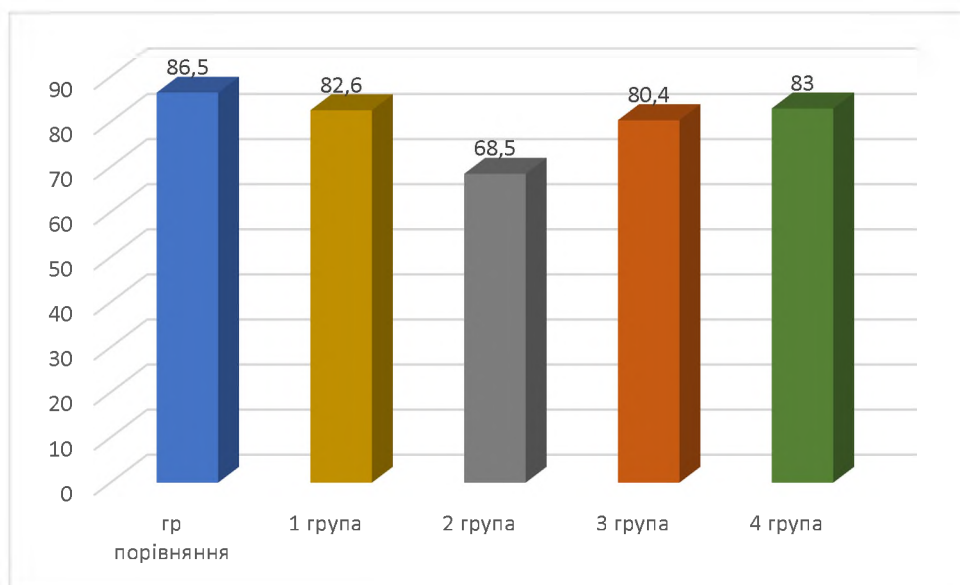


Рис. 4.1.8. Показник соціального функціонування у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

У пацієток першої групи середня бальна оцінка SF була на 4,5 % нижчою, ніж у групі порівняння, але відповідала задовільному рівню. Розмах меж мінімальної та максимальної оцінки практично не відрізнявся в обох групах.

У другій групі середня бальна оцінка соціального функціонування була на 20,8 % нижчою, ніж у групі порівняння, і на 17,1 % – ніж у групі з ГЕБА. При цьому абсолютні значення мінімальної оцінки та максимальної оцінки також були меншими, ніж у групі порівняння та в першій групі (відповідно на 16,8 та на 17,7 бала). Це свідчить про зниження у SF жінок з атиповою гіперплазією, хоча вони й не усвідомлювали цього факту, що збігається з даними інших складових якості фізичної та психічної життєдіяльності.

У третій та четвертій групах пацієнток (з ПТМ та з комбінованою патологією – ГЕБА та ПТМ) показники SF (80,4 бали та 83,1 бали) вірогідно не відрізнялися від показників пацієнток першої групи (82,6 бали), але були нижчими, ніж у групі порівняння (86,5 бали). Ці зміни стосувалися як середніх бальних оцінок, так і абсолютних мінімальних та максимальних значень. Загалом результати опитування свідчать про задовільне соціальне функціонування пацієнток з ГЗЕ та МС. Тобто їх емоційний стан не перешкоджає спілкуванню із сім'єю, друзями, сусідами, колективом.

Рольове емоційне функціонування (RE) відображає ситуацію, за якою емоційний стан заважає чи не заважає виконанню роботи або повсякденної діяльності. Враховується збільшення часу на виконання того чи іншого виду роботи, зменшення обсягу роботи, зниження її якості. За результатами опитування виявилось, що RE жінок з МС без гінекологічної патології не критично, але знижене, з індивідуальними коливаннями від 66 до 97 балів, у середньому 79,8 бали. Тобто в групі були присутні як жінки з активним емоційним функціонуванням на високому рівні, так і жінки зі зниженою можливістю емоційного функціонування (66 балів), які не могли працювати, як завжди, виконували менший обсяг роботи, ніж планували. Але більшості з них емоційний стан не заважав виконанню звичної повсякденної діяльності.

В основній групі середня бальна оцінка RE жінок була знижена на 8,4 бали (10,5 %), як і рівень нижньої межі оцінки, яка складала 58 балів. Це свідчить про те, що жінки, які на роботі докладали зусиль, щоб не відрізнитися від інших, зі страху втратити роботу вдома демонстрували істинний стан психологічного здоров'я, але не усвідомлювали цього і вважали таке тимчасовою подією внаслідок перевтоми. Характеристику пацієнток з ГЗЕ та МС представлено на рис. 4.1.9.

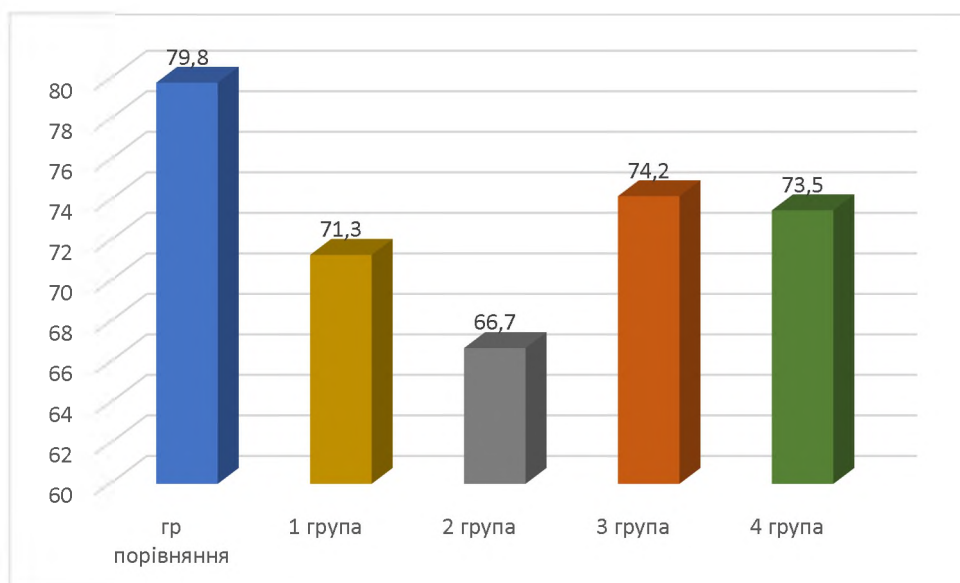


Рис. 4.1.9. Показник ролі емоційного функціонування у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом

У пацієток першої групи середня оцінка RE була знижена порівняно з групою порівняння на 9,7 %. Також були знижені і мінімальна (60 балів), і максимальна оцінка (89 балів). Але всі пацієнтки могли виконувати звичну чи заплановану роботу з більшим чи меншим успіхом, в багатьох випадках за більший проміжок часу, ніж раніше. У пацієток другої групи середня бальна оцінка RE була знижена на 16,4 %. Також були знижені і мінімальні та максимальні бальні значення, які склали відповідно 58 балів та 90 балів. Отримані дані свідчать про знижену можливість виконання звичного домашнього чи робочого навантаження пацієнтками з ГЕЗА та МС.

Середня оцінка RE пацієток третьої та четвертої груп вірогідно не відрізнялось від оцінки першої групи ($P > 0,05$), була достовірно ($P < 0,05$) меншою, ніж у групі порівняння, але більшою, ніж у пацієток другої групи. Розмах коливань та абсолютні значення мінімальної та максимальної оцінки у всіх групах достовірно не відрізнялись ($P > 0,05$). Отже, всі пацієнтки цих груп мали можливість задовільно виконувати звичні обов'язки.

Психічне здоров'я (МН) – це широке міждисциплінарне поняття, яке відображає здатність індивіда до усвідомлення себе як суб'єкта, що взаємодіє з навколишнім світом. Поняття психічного здоров'я ВООЗ характеризує не тільки

відсутністю психічних захворювань, але й наявністю відчуття благополуччя, коли індивідуум може реалізовувати свої властивості, компетенцію, інтелектуальний та емоційний потенціал. Середня оцінка МН жінок групи порівняння склала 86,7 бала, що є задовільним результатом для вікової категорії 50+. Мінімальні та максимальні показники коливалися в межах 78–100 балів. Тобто незважаючи на наявність МС деякі жінки повністю (за суб'єктивною оцінкою) реалізовували свої здібності та можливості. Середня оцінка МН у жінок з ГЗЕ була знижена і склала 80,4 бали, що на 7,3 % менше, ніж у групі порівняння. Проведений аналіз щодо ГЗЕ представлений на рис. 4.1.10.

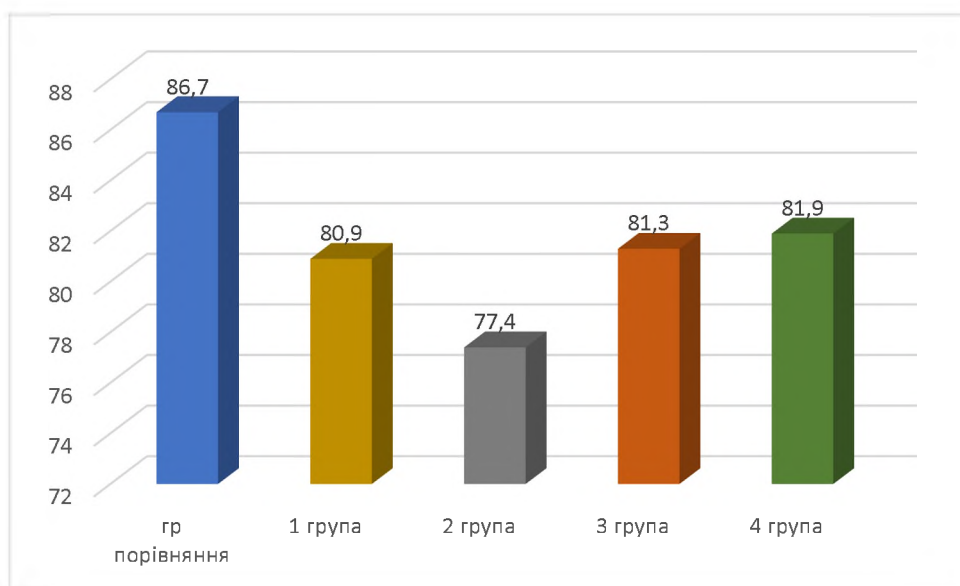


Рис. 4.1.10. Показник психічного здоров'я у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.

У першій, третій та четвертій групах стан МН практично не відрізнявся, тобто вірогідної різниці не було. Так, різниця в балах між першою та третьою групою склала лише 0,4 бали; між першою та четвертою – 1,0 бал; між третьою та четвертою – 0,6 бали. Але різниця з групою порівняння у першій групі склала 5,8 бали; у третій – 5,4 бали; у четвертій – 4,8 бали. Тобто простежується загальна тенденція до зниження стану МН у жінок з ГЗЕ, але ці зміни не дуже значні і не оцінювались пацієнтками як такі, що є ознакою захворювання та потребують обстеження чи/та звертання до лікаря.

Але щодо другої групи, то тут ситуація змінюється. МН ці пацієнтки оцінили нижче, ніж пацієнтки всіх інших груп. І найнижча та найвища бальна оцінка у цій групі були меншими, ніж у пацієнток усіх інших груп. Різниця у балах між жінками другої групи та групи порівняння склала 9,3 бали (10,7 %), між другою та першою групою – 3,5 бали (4,3 %), між другою та третьою – 3,9 бали (4,8 %), між другою та четвертою – 3,5 бали (5,5 %).

Отже, результати дослідження свідчать про те, що суб'єктивна оцінка власного МН у жінок з ІР та ГЗЕ нижча, ніж у жінок без навіть «німих» захворювань ендометрія. У групі з ГЕЗА відчуття особистого благополуччя, задоволеністю життям гірше, навіть при субклінічному перебігу захворювання, що ще раз підтверджує наявність замкненого кола психосоматичних порушень, яке потребує уваги і пацієнтки, і лікаря та впровадження опитувальників щодо стану не тільки фізичного, але й психічного здоров'я у лікарів різного профілю, включаючи гінекологів.

Підсумки стану сумарного психологічного компонента здоров'я (MCS) виявили, що жінки з ІР та зайвою вагою мають достатньо високий сумарний MCS, в абсолютно переважній більшості практично не переймаються своєю вагою, не вживають практичних заходів щодо її зниження, хоча теоретично обурюються цим. Причому питання зовнішнього вигляду хвилюють пацієнток значно більше, ніж можливість впливу О чи/та ІР на стан здоров'я на цей момент чи в майбутньому. На цей час у суспільстві ще не сформована усвідомленість взаємозв'язку ІР та процесу онкогенезу, тому старі уявлення про неминучість збільшення маси тіла з віком, вплив жирової тканини лише на зміни фігури превалюють у свідомості пацієнток. Саме тому зміни зовнішнього вигляду їх турбують більше, ніж можливість розвитку ГЗЕ та онкозахворювань. Саме цим можна пояснити достатньо високу бальну оцінку MCS обстежених жінок з МС та без ГЗЕ. Як маленькі діти, які незнайомі з небезпекою і не переймаються нею, так і жінки з необізнаністю щодо впливу ІР на ініціацію онкогенезу не усвідомлюють свого підвищеного ризику розвитку передракової патології ендометрія.

Середня бальна оцінка MCS у жінок з ГЗЕ та ІР була дещо нижчою (на 9,2 %), ніж у жінок без гінекологічних захворювань і склала 76,9 бали. Але якщо поділити пацієнток на групу із суто доброякісними захворюваннями та із передраковими захворюваннями, то ситуація змінюється. Так, середня бальна оцінка у групі жінок із доброякісними захворюваннями ендометрія була 79,2 бали, що менше за показник групи порівняння на 6,5 %, а в групі з передраковими захворюваннями середня бальна оцінка була менша на 17,6 %, що має вірогідні розбіжності та відчувається суб'єктивно. Оцінка MCS у жінок з ГЗЕ та МС представлена на рис. 4.1.11.

Серед різних груп доброякісних ГЗЕ різниця в бальній оцінці MCS відрізнялась недостовірно. Так, різниця між першою та третьою групами склала лише 0,5 бали, тобто різниця недостовірна і складає 0,6 % ($P > 0,05$), між першою та четвертою групами – 1,4 бали, тобто 1,7 %, що теж виявилось недостовірною різницею ($P > 0,05$).

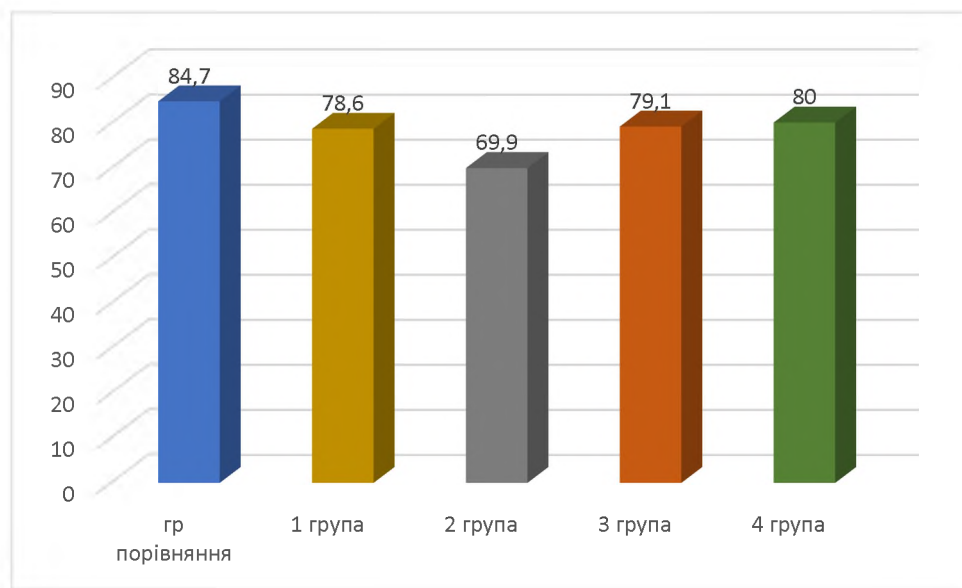


Рис. 4.1.11. Показник сумарного психологічного здоров'я у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.

Різниця між другою групою та I, III, IV, відповідно, склала 8,7 бали, 9,2 бали, 10,1 бали (тобто 11,2 %, 11,8 %, 12,7 %), була достовірною ($P < 0,05$).

Для більш об'єктивної оцінки психологічного стану обстежених пацієнток та визначення впливу інформації про соматичний статус на динаміку ОТ та СТ

депресивний стан та ЯЖ пацієток з МС, у яких при плановому УЗД була виявлені ГЗЕ, всі дослідження були проведені повторно перед ГРС, коли жінки ще не мали підтвердження чи виключення наявності в них ендометріальної патології.

4.2. Психологічні особливості стану жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом на другому етапі обстеження

Після того, як у пацієток було запідозрено ГЗЕ і вони були обстежені та направлені на ГРС (що займало приблизно період від 3 до 4 тижнів у середньому), було проведено повторне анкетування у всіх групах пацієток. Всі результати зіставлялись з даними пацієток групи порівняння, які анкетувались лише при першому обстеженні та в яких, як і в інших, мав місце метаболічний синдром, але без ендометріальної патології. Результати дослідження щодо СТ та ОТ у динаміці залежно від відомостей про стан здоров'я та верифікації діагнозу представлені у табл. 4.2.1. та на рис. 4.2.1.

Виявилося, що рівень СТ у жінок основної групи збільшився відносно груп порівняння на 9,4 бали ($P > 0,05$), а з попереднім етапом дослідження – на 9,0 балів ($P > 0,05$). Порівняння по групах також виявило вірогідне ($P < 0,05$) збільшення у всіх підгрупах: у 1 підгрупі – на 8,9 бали (23,7 %), у 2 – на 8,3 бали (22,1 %), у 3 – на 10,7 бали (28,5 %), у 4 – на 9,8 бали (26,1 %).

При зіставленні з показниками попереднього обстеження виявлено такі зміни: середній показник СТ основної групи підвищився на 9,0 балів (23,7 %). У 1, 2, 3 та 4 підгрупах, відповідно, на 8,1 бали (21,1 %), 9,0 балів (24,4 %), 9,2 бали (23,5 %) та 12,3 бали (26,7 %).

Якщо розглядати ці середні показники, то значного підвищення тривожності нібито і не спостерігається. Але розподіл усередині кожної групи виявив збільшення кількості пацієток із високим рівнем тривожності, помірним рівнем тривожності та зникнення осіб із низьким рівнем ситуативної тривожності.

Таблиця 4.2.1

Динаміка ситуативної та особистісної тривожності у пацієнок із гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та метаболічним синдромом

Показники Групи	n	Перший етап дослідження		Другий етап дослідження	
		Ситуативна тривожність	Особиста тривожність	Ситуативна тривожність	Особиста тривожність
Група порівняння	25	37,6±1,8	31,3±1,1	37,6±1,8	31,3±1,1
Основна група	88	38,0±1,6	33,0±1,3	47,0±1,9	49,0±2,1
I підгрупа	24	38,4±1,6	33,7±1,3	46,5±1,7	47,4±2,0
II підгрупа	16	36,9±1,9	31,9±1,6	45,9±1,8	48,3±1,9
III підгрупа	24	39,1±1,2	34,1±0,9	48,3±2,0	50,4±2,1
IV підгрупа	24	37,4±1,6	32,3±1,2	47,4±2,2	49,7±2,2

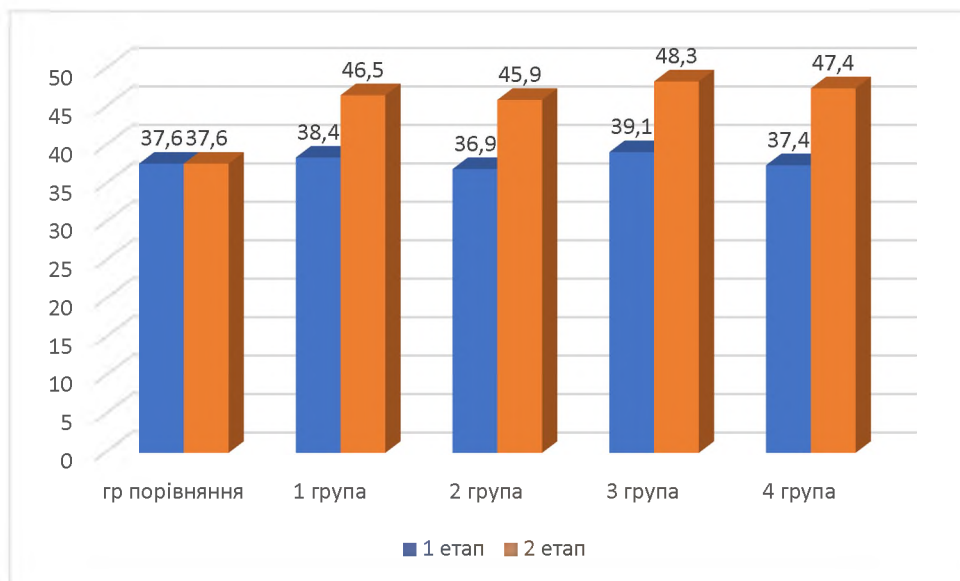


Рис. 4.2.1 Динаміка показника ситуативної тривожності у пацієнок із гіперпластичними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.

Щодо ОТ, то пацієнтки практично всіх груп продемонстрували більшу емоційну нестабільність та стресову реакцію. Зіставлення показників основної групи на другому етапі дослідження з групою порівняння виявило збільшення

середньої бальної оцінки на 17,7 бали (56,5% %), а з попереднім етапом – на 10,0 балів (48,5 %). Аналіз відповідно до нозологічних одиниць представлений на рис. 4.2.2.

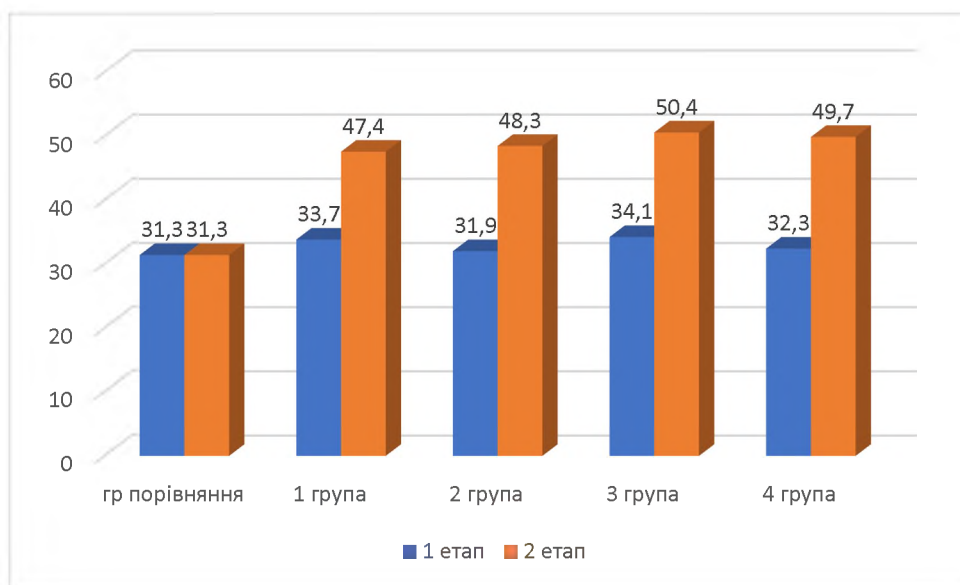


Рис. 4.2.2. Динаміка показника особистої тривожності у пацієток із гіперпластичними процесами ендометрія та метаболічним синдромом.

В середньому у зіставленні з групою порівняння в I підгрупі спостерігалось збільшення показника особистої тривожності на 13,7 бали (на 51,4 %), у 2 – на 16,4 бали (54,3 %), у 3 – на 16,3 (61,0 %) та у IV – на 17,4 (58,8 %). При порівнянні з показниками тієї ж групи але до обстеження виявилось, що в жінок I підгрупи протягом часу після виявлення маткової патології ОТ збільшилась на 16,1 бали (40,7 %), у жінок II підгрупи, відповідно, на 17,0 балів (51,4 %), у пацієток III підгрупи, відповідно, на 19,1 бали (47,8 %), а у пацієток IV підгрупи – на 18,4 бали, тобто на 58,8 %.

Порівняльні дослідження щодо розвитку депресії після появи підозри на ГЗЕ та необхідності проведення інвазивного оперативного втручання у вигляді ГРС, за даними опитувальника Бека, представлені в табл. 4.2.2.

Результати дослідження свідчать, що ймовірність наявності патології, яка в майбутньому може перейти в онкопатологію, або на цьому етапі, після верифікації, може вимагати оперативного втручання з видаленням органа, негативно позначається на психологічному стані жінок.

Табл. 4.2.2

Порівняльна характеристика депресивних станів у пацієнток з метаболічним синдромом та гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія

Групи, показники		Без депресії	Легка депресія	Помірна депресія	Виражена депресія
Група порівняння, n=25		3 (12,0 %)	20 (80,0 %)	2 (8,0 %)	0
Основна група n=88	I етап	7 (8,0%)	59 (67,0 %)	19 (21,6 %)	3 (3,4 %)
	II етап	0	34 (38,6 %)	42 (47,4 %)	11 (12,5 %)
I підгрупа n=24	I етап	3 (12,5 %)	18 (75,0 %)	3 (12,5 %)	0
	II етап	0	10 (42,0 %)	12 (50,0 %)	2 (8,3 %)
II підгрупа n=16	I етап	1 (6,3 %)	6 (37,5 %)	6 (37,5%)	3 (18,8%)
	II етап	0	3 (18,8 %)	9 (56,2 %)	4 (25,0 %)
III підгрупа n=24	I етап	2 (8,3 %)	18 (75,0 %)	4 (16,7 %)	0
	II етап	0	12 (50,0 %)	10 (41,7 %)	2 (8,3 %)
IV підгрупа n=24	I етап	1 (4,2 %)	17 (70,8 %)	6 (25,0 %)	0
	II етап	0	9 (37,5 %)	12 (50,0 %)	3 (12,5 %)

Так, серед пацієток основної групи, у яких виявили ГЗЕ на другому етапі дослідження, жодної жінки без ознак депресії не було. Випадки легкої депресії зменшились порівняно з групою порівняння на 41,4 %, проте випадки помірної та вираженої депресії збільшились відповідно на 39,4 % та на 12,5 % ($P < 0,05$).

При зіставленні з даними першого анкетування простежуються аналогічні зміни, тільки менш виражені. Так, випадки легкої депресії зменшились на 28,4 %, помірної – збільшились на 25,8 %, вираженої – на 9,1 %. Важкої депресії не спостерігалось.

Детальний аналіз за нозологічними станами, які були гістологічно підтверджені вже після проведення опитування, показав, що серед жінок з ГЕБА на другому етапі без ознак депресії не виявлено жодної пацієтки. Кількість пацієток з легкою депресією зменшилась на 33,0 % порівняно зі станом на першому етапі дослідження. А кількість випадків помірної депресії збільшилась на 37,5 %. Виражена депресія зареєстрована вдвічі частіше (8,3 %). Важка депресія не виявлена (рис. 4.2.3).

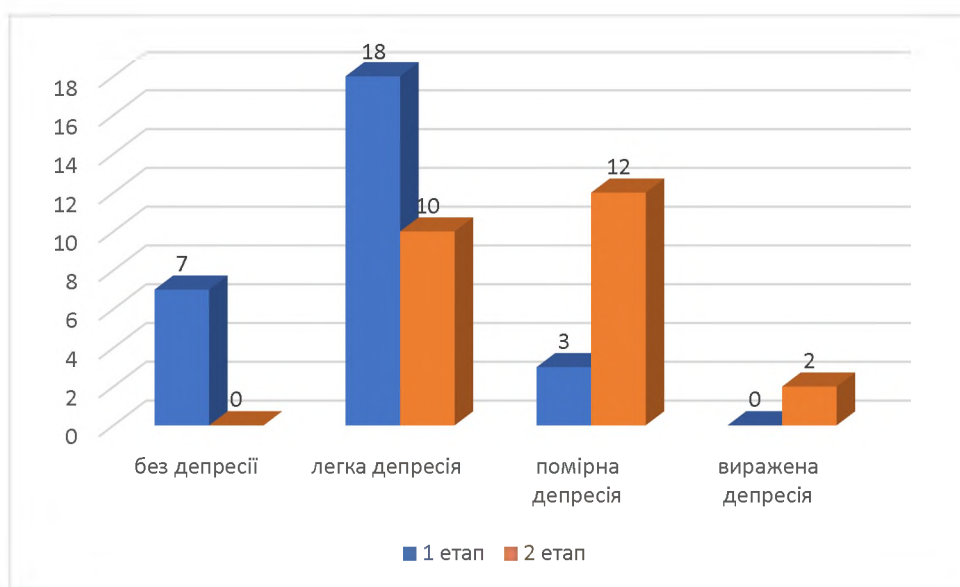


Рис. 4.2.3. Результати змін показника депресії у жінок з ГЕ без атипії.

У другій підгрупі (ГЕ з атипією) також не спостерігалось жодного випадку стану пацієток без ознак депресії. А кількість осіб із легкою формою депресії

скоротилась на 18,7 %. Кількість випадків помірної депресії збільшилась на 18,7 % і сягала 56,2 % (рис. 4.2.4).

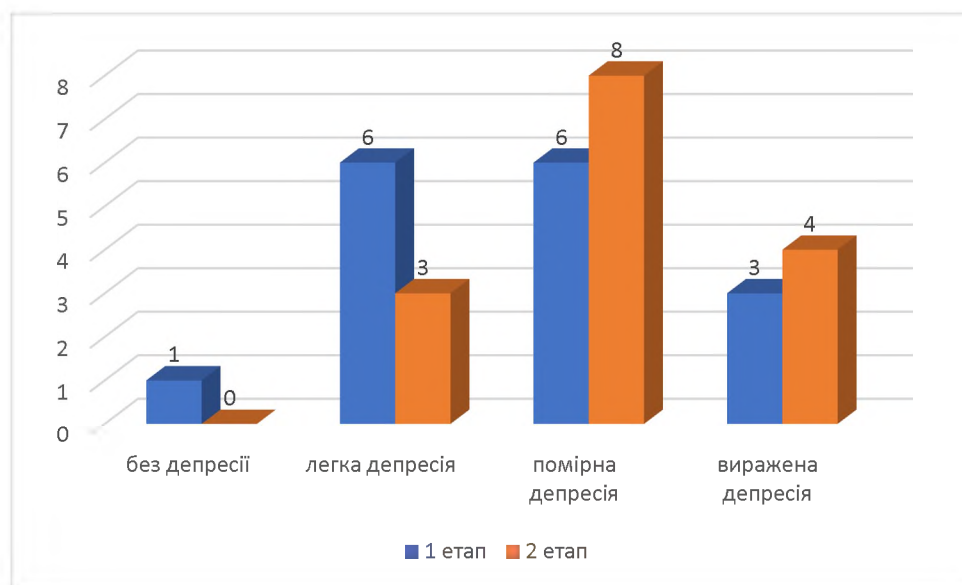


Рис. 4.2.4. Результати змін показника депресії у жінок II групи.

Тобто в цій групі половина жінок страждали на помірну депресію, при цьому ані жінки, ані лікарі-гінекологи цього не усвідомлювали. Випадки вираженої депресії збільшились на 6,2 % і склали 25,0 %. Важкої депресії не спостерігалось. Загалом 75,0 % пацієнток мали ознаки того ступеня депресії, що підлягає фармакологічній корекції, яка не проводилась. Такий стан позначається не тільки на ЯЖ, але й на фізичному стані, що при проведенні загальної анестезії потребує більшої кількості медикаментів та, відповідно, більшого терміну спостереження у післяопераційному періоді.

У третій підгрупі ситуація вірогідно не змінилась. Як і в попередніх групах, на II етапі пацієнток без ознак депресії не виявлено. Випадки легкої депресії скоротились на 25,0 %, помірної – збільшились на 25,0 %, у 8,3 % діагностовано виражену депресію. Важкої депресії не спостерігалось (рис. 4.2.5).

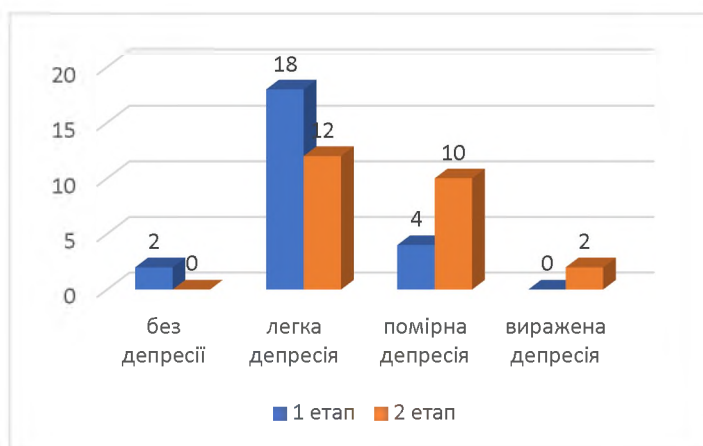


Рис. 4.2.5. Зміни показника депресії у жінок III групи.

У четвертій групі простежувались аналогічні зміни (рис. 4.2.6). Жодної пацієнтки без ознак депресії на II етапі не виявлено. Кількість випадків субдепресії скоротилась на 33,3 %, помірної – збільшилась на 25,0 %, кількість пацієнток з вираженою депресією склала 12,5 %. Випадків важкої депресії не було.

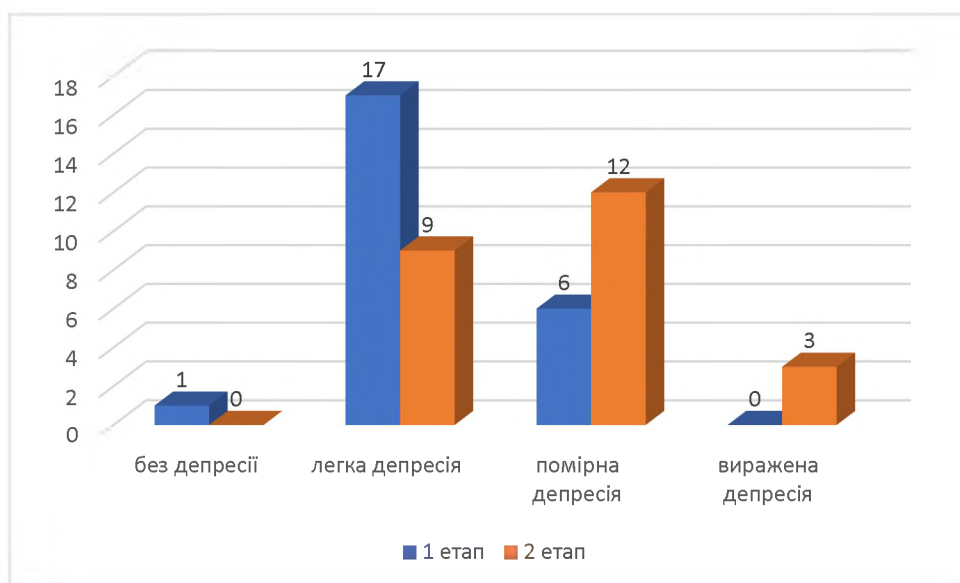


Рис. 4.2.6. Зміни показника депресії у жінок IV групи.

Отже, результати дослідження свідчать про те, що навіть на етапі верифікації діагнозу, коли ймовірність наявності пухлинного злоякісного утворення, за середньостатистичними даними Національного канцер-реєстру України за 2020–2021 роки (ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm), складає 31,3 випадків на 100 тис. жіночого населення, тобто 0,03 %, а світовий показник ще значно менший

– 17,3 випадку на 100 тис. жіночого населення (0,017 %), має місце значне підвищення СТ та ОТ, розвитку депресії або погіршення її симптомів, що не може не відбиватися на стані жінки, її імунної системи, ЯЖ.

Таблиця 4.2.3

Показники фізичного компонента здоров'я за шкалою SF-36 на другому етапі діагностики гіперпроліферативних захворювань матки у жінок із метаболічним синдромом

Групи Показники	Група порівняння	Основна група	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа	IV підгрупа
Кількість (n)	25	88	24	16	24	24
Фізичне функціонування (PF)	87,8 (85–100)	79,0 (56–96)	80,4 (75–96)	74,3 (56–89)	80,7 (76–92)	79,8 (75–91)
Рольове функціонування (RP)	87,3 (75–100)	80,6 (57–93)	82,4 (65–92)	78,1 (57–91)	80,6 (67–93)	81,2 (69–92)
Інтенсивність болю (BP)	81,4 (74–98)	79,0 (55–94)	80,1 (55–93)	75,4 (57–92)	80,8 (65–94)	79,1 (70–93)
Загальний стан здоров'я (GH)	88,2 (86–100)	76,0 (45–95)	82,3 (70–95)	63,2 (45–81)	81,8 (70–93)	75,9 (68–85)
Сумарний показник фізичного здоров'я (PCS)	86,2 (74–100)	78,7 (45–96)	81,3 (55–96)	72,8 (45–92)	81,0 (65–94)	79,0 (68–93)

І це не викликає подиву, адже кожна пацієнтка для себе та для своїх близьких величина 100 %. Тому виникає необхідність призначення препаратів, які зможуть стабілізувати чи навіть зменшити напруженість психоемоційної реакції на ймовірну хворобу на етапі визначення УЗД та направлення на верифікаційне інтервенційне дослідження.

Динаміка змін показників фізичного компонента здоров'я жінок з МС та ГЗЕ на другому етапі діагностики представлена в таблицях 4.2.3 та 4.2.4.

Як видно з таблиць, отримані дані варіюють залежно від зіставлення груп показників: групи порівняння чи групи першого етапу дослідження (до виявлення ендометріальної патології).

У жінок основної групи середня бальна оцінка стану фізичного функціонування (PF) знизилась на 8,8 бала (10,0 %), а мінімальна та максимальні індивідуальні оцінки, відповідно, на 29 та на 4 бали при зіставленні з групою порівняння. Максимальне зниження оцінки спостерігається у жінок II підгрупи, де воно сягає 13,5 бала (15,4 %), а індивідуальна межа коливань знизилась на 29–11 балів. У жінок 1, 3 та 4 підгруп, середній бал знизився на 7,4 (8,4 %), 7,1 (8,1 %), 8,0 (9,1 %).

Зіставлення отриманих на другому етапі даних з показниками I етапу не виявило вірогідних ($P > 0,05$) змін показників, що стосуються PF (рис. 4.2.7).

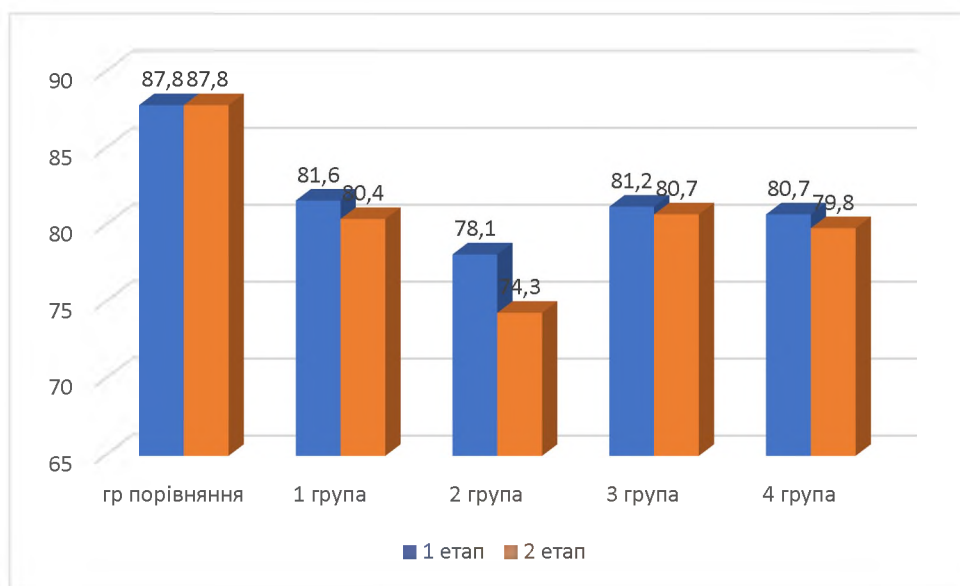


Рис. 4.2.7. Порівняльна характеристика змін показника фізичного функціонування між I та II етапом дослідження.

Середня бальна оцінка мала різницю в 1,4 одиниці. У першій підгрупі середній показник знизився на 1,2 бали, у другій підгрупі – на 3,8, у третій – на 0,5, а в четвертій – на 0,9 бали. Тобто можна говорити лише про тенденцію до погіршення PF пацієнток після виявлення у них патології, яка потребує додаткового інвазивного втручання та не виключає наявності онкопатології.

Щодо виконання повсякденних обов'язків, звичної роботи, бальна оцінка яких представлена у рубриці рольове функціонування (RP), то тут картина змінилась незначно. Дані по групах представлені на рис. 4.2.8.

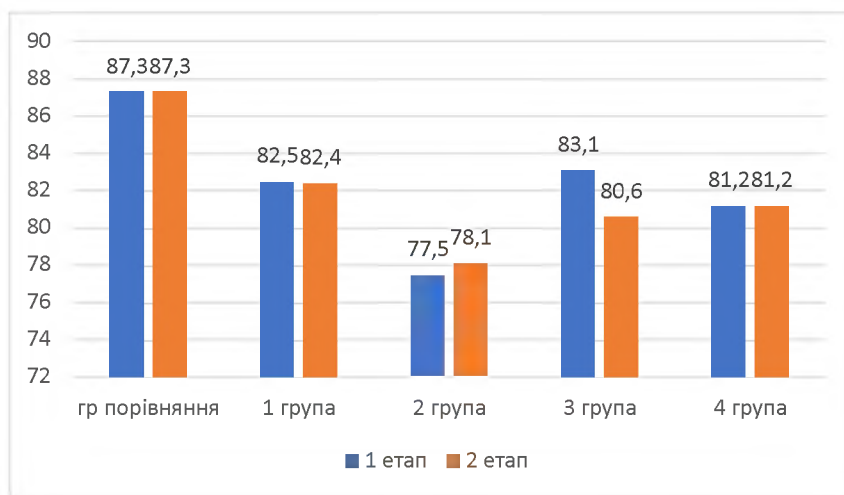


Рис. 4.2.8. Порівняльна характеристика змін показника рольового функціонування між I та II етапом дослідження.

Рольове функціонування напередодні II етапу діагностики достовірно не змінилось при зіставленні з I етапом. Ба більше, пацієнтки 2 підгрупи навіть продемонстрували тенденцію до поліпшення цього показника (на 0,8 %). Але при зіставленні з показниками групи порівняння жінки 1 групи оцінили свою здатність до виконання звичайних домашніх справ в середньому на 4,9 бали (5,6 %) нижче, у 2 підгрупі показники були гіршими на 9,2 бали (10,5 %), у 3 та 4 підгрупах, відповідно, на 6,7 та 6,1 бали (7,7 % та 7,0 %). Отже, отримані дані свідчать про те, що виявлені у жінок підвищення тривожності, схильність до депресії не вплинули на виконання ними робочих обов'язків за період між двома етапами дослідження.

Щодо больового синдрому (BP), то, незважаючи на психологічне навантаження у вигляді підозри на ГЗЕ, оцінка жінками свого BP вірогідних змін

не зазнала. Так, різниця між середнім балом ВР у групі порівняння й основній групі на другому етапі склала 1,4 бали, а різниця із сумарними даними анкетуванням на попередньому етапі – 0,7 бали (рис. 4.2.9).

У 1 підгрупі різниця з групою порівняння склала 1,3 бали, а з першим етапом – 0,3 бали. Відповідно ці показники у 2 підгрупі склали 6,0 балів та 0,9 бали; у 3 – 0,6 та 0,8 бали, у 4 – 1,3 та 0,2 бали. Тобто всі розбіжності були не достовірні ($P > 0,05$). Це дає можливість підтвердити висновок про те, що перебіг ГЗЕ проходить безсимптомно, без больового синдрому. І для своєчасної діагностики захворювання важливе саме регулярне скринінгове УЗД.

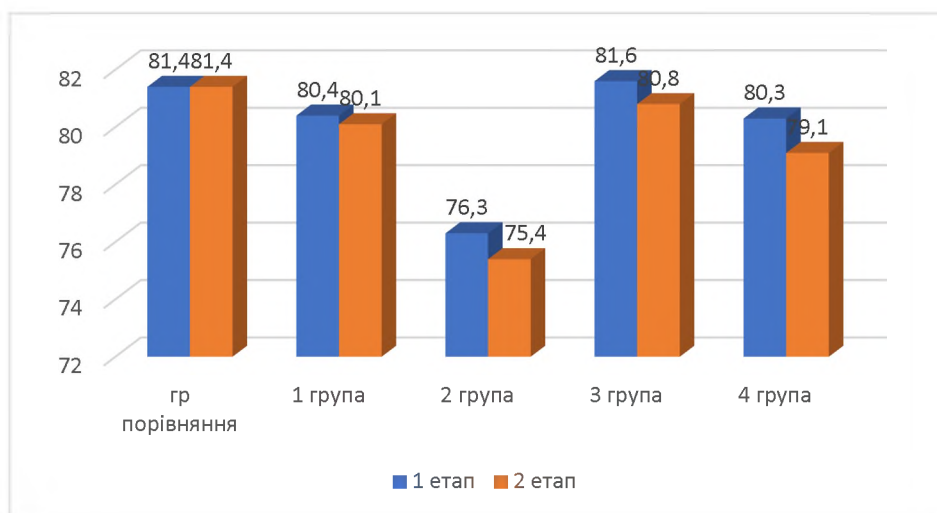


Рис. 4.2.9. Порівняльна характеристика змін показника інтенсивності болю між I та II етапом дослідження.

Характеристика загального стану здоров'я (GH) на другому етапі дослідження мала тенденцію до погіршення. Зіставлення середніх показників GH жінок групи порівняння та жінок основної групи довело зменшення середньої бальної оцінки на 12,8 бали (13,8 %), а з показниками попереднього етапу дослідження – 4,5 бали (5,6 %). Дані представлено на рис. 4.2.10.

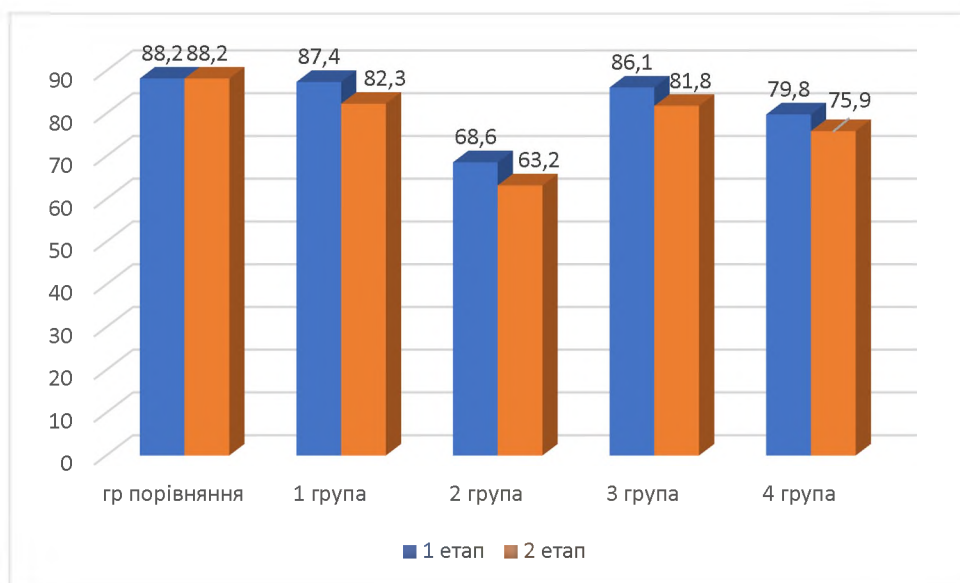


Рис. 4.2.10. Порівняльна характеристика змін показника загального стану здоров'я між I та II етапом дослідження.

У жінок 1 підгрупи різниця з показниками групи порівняння склала 5,9 (6,7 %), а з попередніми показниками – у 5,1 бали (5,8 %). У 2 підгрупі різниця ГН з пацієнтками без ГЗЕ склала 25 балів (28,3 %), що свідчить про вірогідне ($P < 0,05$) порушення, яке жінки особисто не помічають та не скаржаться. А різниця з показниками тих же пацієнток на попередньому етапі склала 5,4 бали (7,9 %), що демонструє повільне погіршення стану, непомітне для жінок.

У жінок третьої та четвертої підгруп різниця в балах у стані ГН була не така велика і склала при зіставленні з показниками групи порівняння відповідно 6,4 (7,3 %) та 12,3 (13,9 %) бали, а при порівнянні з першим етапом обстеження – 4,3 та 3,9 бали (5,0 % та 4,9 %).

Сумарний показник фізичного здоров'я (PCS) на другому етапі обстеження в основній групі зменшився на 7,5 бали (8,7 %). Максимальне зниження спостерігалось у 2 підгрупі – 13,4 бали (15,5 %) порівняно з групою порівняння та 2,3 бали (3,1 %) – з I етапом. У 1, 3 та 4 підгрупах показники зіставлення з групою порівняння склали відповідно 4,9; 5,2 та 7,2 бали (5,7 %, 6,0 %, 8,3 %). А порівняно з попереднім етапом дослідження – 1,7; 2 та 1,5 бали, тобто відбулося зниження на 2,0 %, 2,4 %, 1,9 % (рис. 4.2.11).

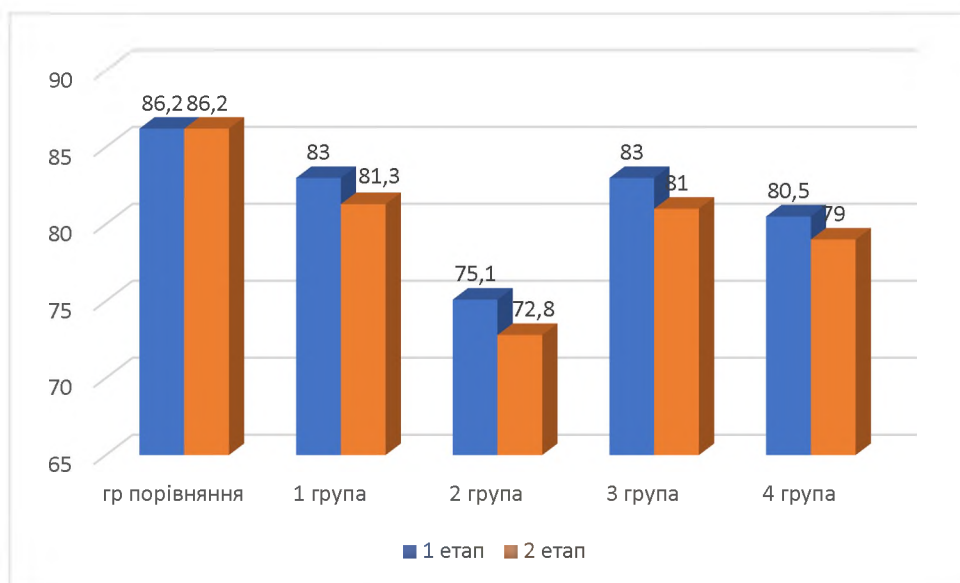


Рис. 4.2.11. Порівняльна характеристика змін сумарного показника фізичного здоров'я між I та II етапом дослідження.

Отже, результати дослідження свідчать про те, що проміжок часу між I та II етапом обстеження (який триває 3–4 тижні) сприяє повільному погіршенню PCS внаслідок негативного впливу психоемоційного напруження.

Дані, отримані при дослідженні психологічного компонента здоров'я на другому етапі обстеження пацієнток, наведено в таблиці 4.2.4.

Відомо, що життєва активність (VT) є індивідуальною рисою характеру. Але наявність хвороби, навіть у субклінічній формі, відбивається на VT особистості. Так, VT у пацієнток із ГЗЕ (основна група) була нижчою на 13,5 бали (15,7 %), ніж у групі порівняння. У 1 підгрупі VT була нижча, ніж у жінок групи порівняння на 10,7 бали (12,5 %). У 2 підгрупі (ГЕЗА) VT була знижена ($P < 0,05$) на 25,6 бали (29,8 %), що вже виходить за рамки безсимптомного перебігу захворювання та потребує швидкої діагностики та корекції.

У 3 та 4 підгрупах різниця в активності була вірогідна ($P < 0,05$), але значно менша і складала відповідно 9,3 та 9,0 балів (тобто на 10,8 % та на 10,5 % менше).

Таблиця 4.2.4

**Показники психологічного компонента здоров'я за шкалою SF-36 на
другому етапі обстеження жінок з гіперпроліферативними захворюваннями
ендометрія та метаболічним синдромом**

Показник	Групи порівняння	Основна група	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа	IV підгрупа
Кількість	n=25	n=88	n=24	n=16	n=24	n=24
Життєва активність (VT)	85,8 (75–100)	72,3 (35–93)	75,1 (63–85)	60,2 (35–74)	76,5 (70–92)	76,8 (68–93)
Соціальне функціонування (SF)	86,5 (77–96)	75,0 (70–94)	80,1 (76–94)	61,3 (60–89)	78,4 (70–92)	79,9 (74–93)
Рольове емоційне функціонування (RE)	79,8 (66–97)	67,0 (55–91)	68,1 (60–90)	60,3 (55–90)	70,2 (63–91)	69,5 (60–91)
Психічне здоров'я (MH)	86,7 (78–100)	77,0 (63–94)	77,3 (71–92)	74,1 (68–90)	78,5 (63–94)	78,1 (72–93)
Сумарний психологічний компонент здоров'я (MCS)	84,7 (66–100)	73,0 (35–94)	75,6 (76–94)	64,0 (35–90)	76,0 (63–94)	76,1 (60–93)

При зіставленні оцінок другого етапу дослідження з даними, отриманими на першому етапі, достовірне зниження активності помічено лише у 2 підгрупі (6,6 бали, 11,0 %). У всіх інших підгрупах (1, 3, 4) спостерігалось зменшення VT відповідно на 4,3; 3,8; 4,7 бали (5,4 %, 4,7 %, 5,8 %), тобто мала місце лише тенденція до зниження активності (рис. 4.2.12).

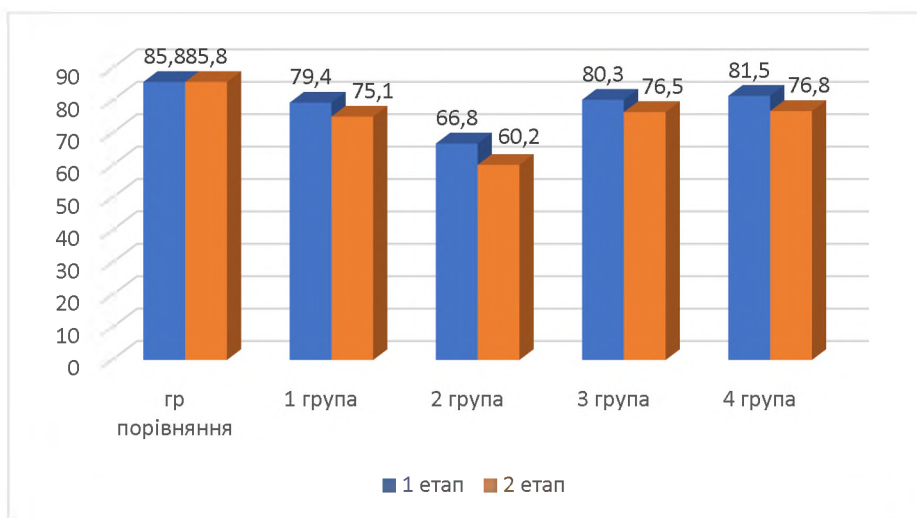


Рис. 4.2.12. Порівняльна характеристика змін показника життєвої активності між I та II етапом дослідження.

Оцінка соціального функціонування (SF) на другому етапі обстеження показала, що при зіставленні середнього бали основної групи та групи порівняння спостерігається зниження на 16,5 балів (13,3 %). Аналіз залежно від виду ГЗЕ (рис. 4.2.13) виявив, що в пацієток 1 підгрупи бальна оцінка знизилась на 6,4 одиниці (7,4 %), у жінок 2 підгрупи – на 25,2 бали (29,1 %), у 3 підгрупі – на 8,1 бали (9,4 %), а в 4 – на 6,6 бали (7,6 %). Тобто так, як і в попередніх дослідженнях, найзначніші та негативні зміни реєструються у жінок з ГЕЗА, але вони цього не усвідомлюють і не звертаються по допомогу (4.2.13).

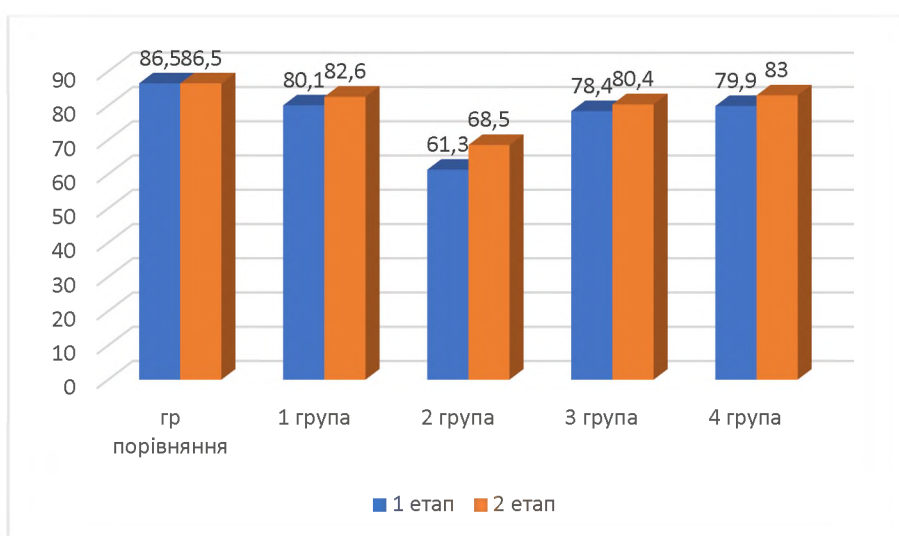


Рис. 4.2.13. Порівняльна характеристика змін показника соціального функціонування між I та II етапом дослідження.

Але при порівнянні показників за період від першого до другого етапу обстеження спостерігається парадоксальна ситуація зі збільшенням середньої бальної оцінки, що психологи пояснюють сублімацією, спробою саме так нівелювати стан тривожності та знизити рівень емоційної напруги.

Показники рольового емоційного функціонування (RE) на другому етапі дослідження також демонструють аналогічні зміни, характерні для інших показників психологічного компонента здоров'я, який забезпечує ЯЖ. В основній групі на другому етапі дослідження загальна середня оцінка RE була знижена на 11,9 бали (16,0 %) у зіставленні із групою порівняння та на 4,4 бали (6,2 %) – з групою попереднього обстеження. У 1, 2, 3 та 4 групах показник RE виявив тенденцію до зменшення у зіставленні з групою порівняння, відповідно, на 11,7 бали (14,7 %), 19,5 бали (24,4 %), 9,6 бали (12,0 %) та 10,3 бали (12,9 %) та на 3,2 (4,5 %), 6,4 (9,6 %), 4,2 (5,4 %), 4,0 (5,4 %) порівняно з першим етапом (рис. 4.2.14).

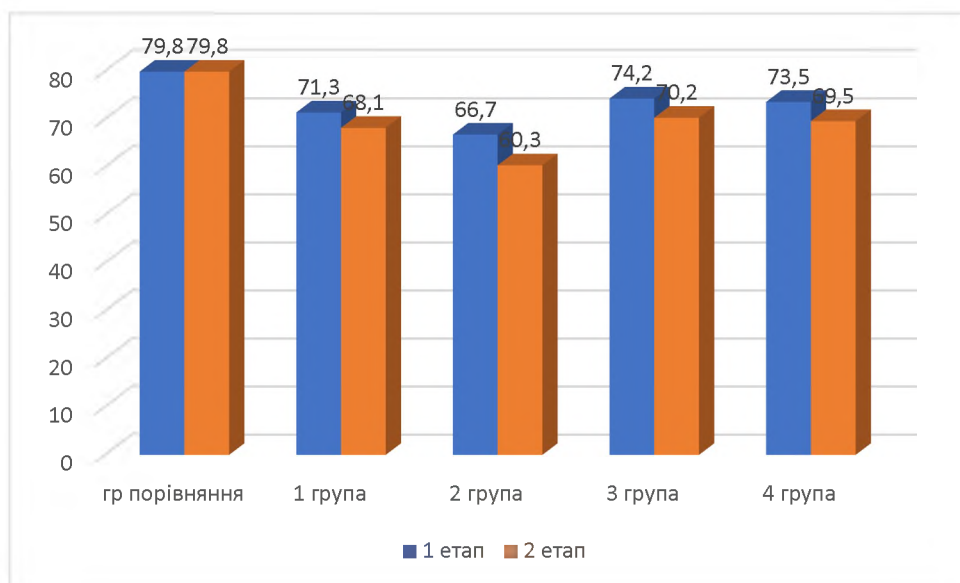


Рис 4.2.14. Порівняльна характеристика змін показника рольового емоційного функціонування між I та II етапом дослідження.

Показники психічного здоров'я (МН) продемонстрували аналогічні зміни. Середня оцінка в основній групі була на 9,7 бали (11,2 %) менша за показник групи порівняння і на 3,4 % (6,2 %) – за дані I етапу. У пацієток 1, 2, 3, 4 груп при зіставленні з даними групи порівняння виявилось зменшення показника відповідно на 9,4 (10,8 %) , 11,6 (14,5 %), 8,2 (9,5 %) і на 8,6 бали (9,9 %). При зіставленні з

першим етапом зменшення у 1 групі відбулося на 3,6 (6,2 %), у 2 – на 3,3 (4,4 %), у 3 – на 2,8 (3,4 %), у 4 – на 3,8 бали (4,6 %) (рис. 4.2.15).

Загальна оцінка MCS склала в основній групі на другому етапі обстеження 73 бали, що на 11,7 бали менше за групу порівняння (на 13,8 %). Негативно змінилися межі коливань мінімальних та максимальних значень. Мінімальні зменшились до 35 балів (тобто знизились на 31 бал), а максимальні – на 4 бали і склали 94 бали. Тобто якщо розмах коливань у групі порівняння складав 34 бали, то в основній – вже 59 балів, що свідчить про появу показників, які відповідають дуже низькій оцінці. Достовірне ($P < 0,05$) зниження MCS, тобто психологічної ЯЖ, простежується у пацієток всіх підгруп, що відображено на рис. 4.2.15.

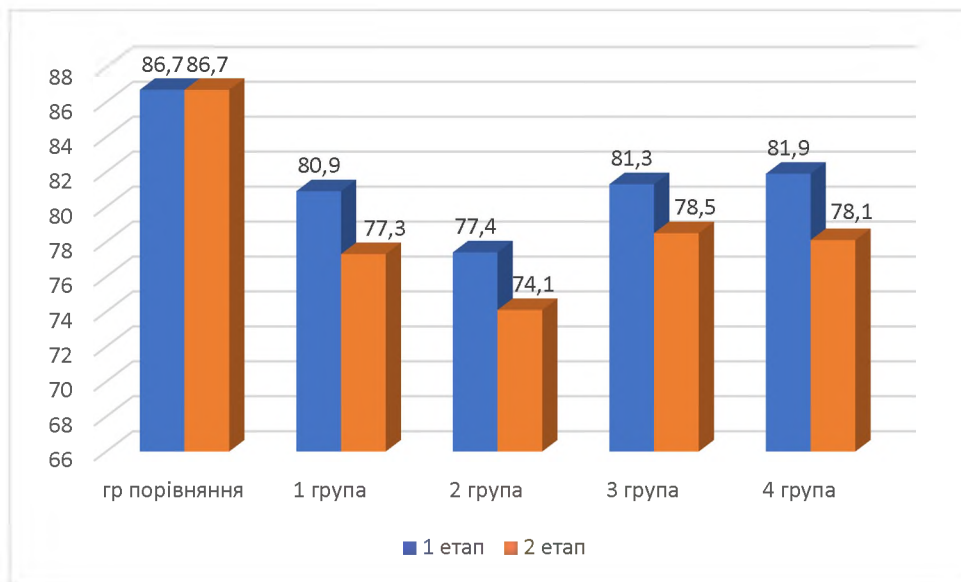


Рис. 4.2.15. Порівняльна характеристика змін показника психічного здоров'я між I та II етапом дослідження.

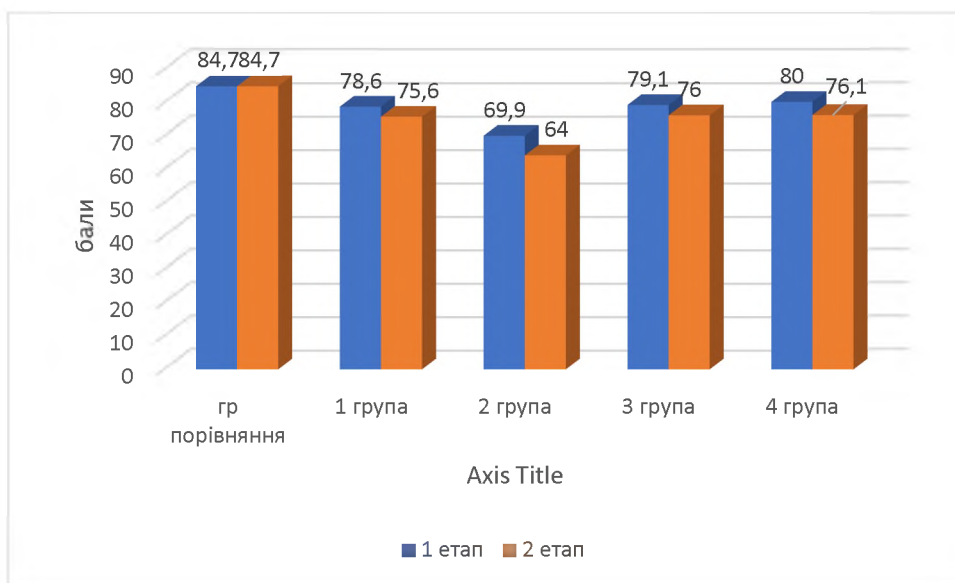


Рис. 4.2.16. Порівняльна характеристика змін показника сумарного психологічного компоненту здоров'я між I та II етапом дослідження.

Як видно з рис. 4.2.16 у 1, 3 та 4 підгрупах рівень зниження відбувся без вірогідних відмінностей ($P > 0,05$), відповідно 9,1 (10,7 %); 8,7 (10,3 %); 8,6 бали (10,2 %). У пацієток 2 підгрупи середня оцінка MCS на II етапі дослідження була знижена ($P < 0,05$) на 20,7 бали (24,4 %) відносно групи порівняння. Різниця між показниками у MCS різних групах при зіставленні даних першого та другого етапу обстеження також демонструє тенденцію до погіршення показників ЯЖ. Зміни не такі значні, але різниця сягає 3,0 балів у 1 групі (3,8 %), 5,9 – у 2 (8,4 %), 3,1 – у 3 групі (3,9 %) та 3,9 – у 4 групі (4,9 %). Оскільки ці зміни відбулися за досить короткий відрізок часу (3–4 тижні), можна вважати, що формування кола психосоматичної патології продовжується і потребує своєчасного визначення та корекції.

Отже, результати психологічного дослідження свідчать про те, що:

1. ГЗЕ відбиваються на психосоматичному стані пацієток з МС, змінюють ЯЖ. Ці зміни є субклінічними, пацієтки не усвідомлюють свого загального фізичного та психічного стану, але при проведенні опитування замислюються та надають відповіді, що відображають реальний стан.

2. Важкість соматичного захворювання (ГЕЗА) супроводжується психологічними розладами та порушенням ЯЖ ще на до клінічному етапі, коли відсутні докази наявності цього захворювання.
3. Здебільшого пацієнтки не можуть оцінити загального стану свого фізичного та психічного здоров'я, не усвідомлюють негативних змін ЯЖ, не скаржаться з цього приводу, що потребує використання спеціальних опитувальників при зверненні до лікаря будь-якого профілю.
4. Визначення психосоматичного стану за допомогою анкетування є потужним сканом здоров'я, яке не потребує фінансового навантаження, спеціальної апаратури, витрат часу чи уваги медичних співробітників (оскільки може проводитись в онлайн-режимі) і може стати скринінговим тестом, що обґрунтовує необхідність більш поглибленого обстеження.

Матеріали цього розділу опубліковані в науковій статті автора [178], апробовані на наукових форумах [179–181].

РОЗДІЛ 5.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОМЕТРІЯ В УМОВАХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ З ПОГЛЯДУ НА НОВІ КЛАСИФІКАЦІЙНІ ВИМОГИ

Гістологічне дослідження тканини ендометрія – найбільш інформативний метод діагностики ГЗЕ, який вважається безумовним стандартом. Саме тому на патоморфологічному дослідженні і висновку лежить велика відповідальність, оскільки воно забезпечує прецизійність вибору подальшої тактики лікування та спостереження, від нього залежить кінцевий результат захворювання, а інколи – навіть життя пацієнта. Однак дотепер відсутні оптимальна класифікація, що забезпечує високу точність діагностики ГЕ та морфологічні критерії верифікації різних її форм, які б повністю задовольняли і патоморфолога, і клініциста.

Останньою чинною класифікацією є «Класифікація пухлин жіночої репродуктивної системи» під ред. Р. Дж. Курмана, прийнята у 2013 р. та опублікована ВООЗ у 2014 р.[182]. В ній виділяють: гіперплазію без атипії; гіперплазію з атипією / ендометріюїдну інтраепітеліальну гіперплазію; рак ендометрія. Це конкретна та проста у використанні класифікація, яка дає змогу використовувати стандартні, чітко окреслені дії в якості практичного керівництва при виборі лікувальної тактики. Попередні класифікації також мали позитивні риси, що давало можливість правильно підходити до вибору методу лікування. Ці класифікації розширяли межі трактування стану ендометрія патоморфологами, але утруднювали практичним лікарям реальне сприймання стану ендометрія з визначенням оптимального методу спостереження та лікування. Так, класифікації ВООЗ 1994 р. і 2003 р. виділяли: гіперплазію без атипії, а в її складі просту та комплексну (аденоматозну) гіперплазію; гіперплазію з атипією, яку також підрозділяли на просту та комплексну [183–185].

Зрозуміло, що наявність атипії є фактором ризику або навіть початковим проявом онкопроцесу, що потребує ретельного спостереження і невідкладних заходів лікування. Але наявність у кожному виді гіперплазії однакових розподілів на просту та комплексну призводила до достатньо великої кількості помилок, що

відображалось на кінцевих результатах лікування. Тому була зроблена спроба розробити більш просту класифікацію, яка б дала змогу уважно підійти до виявлення ситуацій, загрозливих у плані розвитку онкопатології, та вибрати ретельну тактику спостереження й адекватного лікування.

Всі попередні класифікації враховували лише стан епітеліального і стромального компонентів ендометрія. Однак в основі класифікації 2014 р. вже враховано результати генетичних досліджень, які не тільки вказують на ризик малігнізації, але й дають можливість прогнозувати її вірогідність. Саме критерій імовірності наявності генетичних порушень став підґрунтям створення нової класифікації стану ендометрія з виділенням двох груп: з генетичними ушкодженнями структури ДНК клітини та без генетичних ушкоджень. За даними літератури, ГЕБА не асоційована з генетичними змінами і прогресує в КЕ не більше ніж у 2 % випадків за умови аномального ендокринного впливу. ГЕЗА трансформується в КЕ у 23 % випадків [186–188].

Але жодна з цих класифікацій не враховує стану ГЕ за ступенем активності. Загальновідомо, що активність проліферативних змін в ендометрії може бути різною: існують спокійна та активна форми гіперплазії, які відрізняються характером, ступенем вираженості та тривалістю патологічних змін слизової матки і які є своєрідним індикатором рівня естрогенів в організмі жінки. Зрозуміло, що комплексна гіперплазія має більш виражену активність, ніж проста, а з атипією – більшу, ніж без атипії. Розподіл залозистої ГЕ на активну і спокійну форми давно відомий і використовується при аналізі, описі морфологічної картини ендометрія і при наданні патоморфологічних висновків, але на сьогодні дещо призабутий в межах використання нових класифікацій. Тоді як у пацієнтів із додатковими метаболічними порушеннями, а саме з МС, цей аспект має враховуватись в патоморфологічному дослідженні і формулюванні ПГД, бо активна форма відповідає стану гострої гіперестрогенії, а спокійна – хронічної, і ця інформація допоможе зорієнтуватися у тактиці ведення і лікуванні пацієнток, оскільки вони різняться залежно від рівня і тривалості дії естрогенів.

В деяких джерелах розглянуто необхідність підрозділу ГЕ залежно від

активності проліферативних змін, навіть на 3 форми: спокійну, помірно активну та активну. Саме це може вплинути на активність клінічної тактики, адже прогнозування швидких змін при короткочасній гострій гіперестрогенії не потребує радикального втручання, дає можливість спостереження та лікування. А тривала хронічна гіперестрогенія, яка на фоні О, МС не може бути подолана, і по закінченні дії антиестрогенових препаратів обов'язково буде відновлюватись, потребує зовсім інших поглядів на лікувальну тактику та надання переваги активній і радикальній тактиці лікування.

Щодо ПТМ, то вони не виділялись окремо в класифікації ВООЗ 1994 р., бо поліп трактується як результат продуктивного ХЕ, що потребує протизапального лікування [189]. У класифікації ВООЗ 2004 р. до групи «Епітеліальні пухлини та пов'язані з ними ураження» вже включений ПТМ окремою одиницею. Розрізняють такі його форми: залозистий поліп ендометрія функціонального і базального типу, проліферуючий залозистий, аденоматозний, залозисто-фіброзний, аденоміоматозний (висхідний аденоміоз), стромальний ендометріальний поліп (висхідний стромальний ендометріоз) і малігнізований залозистий поліп ендометрія [190; 191]. Аденоматозні поліпи належать до передраку слизової оболонки тіла матки.

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) виділяють лише таке: N 84.0 – поліп тіла матки, N 85.0 – залозиста гіперплазія ендометрія; N 85.1 – аденоматозна гіперплазія ендометрія.

Тобто на сьогодні існують неабиякі розбіжності у класифікаціях, що утруднює не тільки шифрування матеріалу, діагнозів, але й створення єдиного підходу до вибору лікувальної тактики та спостереження.

Складним моментом у використанні класифікації ВООЗ є суб'єктивна оцінка морфологічних і цитологічних характеристик, що може призводити як до недооцінювання тяжкості ураження, так і до гіпердіагностики. І діагностичні розбіжності при дослідженні тих самих мікропрепаратів можуть бути зумовлені труднощами відтворюваності морфологічного діагнозу. Тому виникає необхідність уніфікації термінології гіперпластичних процесів і розробки діагностичних та

прогностичних критеріїв, включаючи біомолекулярні маркери, які з високою точністю навіть за невеликої кількості матеріалу дадуть можливість встановити правильний діагноз.

Тому в цьому дослідженні були переглянуті 29 мікропрепаратів тканин ендометрія, в яких лікарями-патологоанатомами були первинно діагностовано ГЗЕ – ПТМ, або ГЕ, або їх поєднання. І не у всіх випадках отриманий висновок збігався з попереднім діагнозом (табл. 5.1).

Проведене дослідження продемонструвало дуже високу кількість розбіжностей при діагностиці ендометріальної патології. Але дуже важливим у пацієток з МС (який ще називають «смертельним квартетом») є не тільки встановлення вірогідного діагнозу, а ще й визначення ступеня його важкості, можливості прогресування або регресування. Результати дослідження свідчать, що найбільш точною виявилася ПГД ПТМ. Саме при цьому діагнозі повне зіставлення спостерігалось у 37,5 % відсотках випадків. У 12,5 % помічено гіпердіагностику поліпів. Ще у 50,0 % випадків візуалізовано іншу, але рівноцінну за важкістю патологію.

При ГЕ стан точності діагностики був гірший. Повний збіг діагнозів спостерігався у 33,3 % випадків. Гіпердіагностика гіперплазії ендометрія помічена в 19,0 % діагнозів, а в 47,7 % випадків неправильно оцінений ступінь важкості патології. Причому менша за важкістю, порівняно з попередньо діагностованою патологією, гіперплазія спостерігалась у 19,0 %. Рівноцінна за важкістю, але інша патологія чи поєднана патологія – у 23,8 %, а більш важка патологія мала місце у 4,8 %. Якщо підбити підсумки (табл. 5.1), після перегляду мікропрепаратів більше ніж у половині випадків не збігалися діагнози з попередніми дослідниками. Переважно розбіжності стосуються поєднаних діагнозів типу «залозисто-(мікро)поліпозна ГЕ». При перегляді матеріалів з визначеним раніше ПГД у переважній кількості випадків не підтверджується або поліпоз, або взагалі наявність ГЕ.

Таблиця 5.1

**Аналіз збігу патологоанатомічних діагнозів гіперпластичних процесів ендометрія при повторному перегляді
мікропрепаратів**

«Офіційний» патологоанатомічний діагноз	Кількість випадків	Патолого- анатомічний діагноз після перегляду підтвердився	Патологоанатомічний діагноз після перегляду не підтвердився або підтвердився не повністю				
			Разом	З них:			
				немає патології	патологія меншої тяжкості	рівноцінна за тяжкістю патологія	патологія більшої тяжкості (в рамках гіперпластичних процесів)
Залозиста гіперплазія ендометрія (з ознаками простої)	2		2	1			1
Залозисто- (мікро)поліпозна гіперплазія ендометрія	11	1	10	3	2	5	
Залозиста гіперплазія ендометрія з аденоматозом або плоскоклітинною метаплазією (з ознаками або згадуванням терміна «комплексна типова / атипова»)	8	6	2		2		
Гіперпластичний залозистий поліп ендометрія	8	3	5	1		4	
Разом	29	10 (34,5 %)	19 (65,5 %)	5	4	9	1

Це не є абсолютним свідченням помилковості попередніх діагнозів, якщо при проведеному аналізі патоморфологічні висновки не збігались. Це є підтвердженням суб'єктивізму в оцінці біоптатів ендометрія, якщо діагностика проводилась тільки за допомогою рутинних патоморфологічних методів дослідження. І саме це своєю чергою підтверджує доцільність використання більш об'єктивних імуноморфологічних методів. Ще одним параметром, який впливає на точність діагностики, є час (термін) отримання біопсійного матеріалу. Зіставлення отриманих патогістологічних даних із клінічними продемонструвало, що відмінність діагнозів, тяжкості процесу, стан гіподіагностики пов'язані ще й з отриманням матеріалу в невідповідну фазу циклу, що також необхідно враховувати при патогістологічній діагностиці. Діагностика монопатології, а саме ПТМ, була більш точною. Так, при їх діагностиці спостерігалась лише часткова розбіжність діагнозів, яка здебільшого стосується наявності разом із поліпом залозистої ГЕБА.

Отримані дані мають велике практичне значення, оскільки тактика лікування пацієнок з ГЕ (навіть без атипії) принципово відрізняється від лікування ПТМ. А якщо враховувати розвиток цієї патології в осіб з МС, яким протипоказані або обмежено показані деякі види гормональної терапії, то актуальність розробки повної, пацієнт-орієнтованої класифікації не викликає сумнівів. Позитивним моментом є те, що думка попередніх дослідників та висновки при повторному вивченні біоптатів збіглися щодо найбільш важких форм, а саме щодо комплексної ГЕ. Розбіжності стосувались при виявленні менш тяжких змін, як-от наявність ознак простої гіперплазії. Виявлена при перегляді гістологічного матеріалу патологія більшої тяжкості у випадках діагностики залозистої ГЕ стосувалась саме ознак важкості процесу, а не діагнозу. Так, при описі біоптатів про наявність простої ГЕ дані перегляду дали можливість виявити ознаки комплексної.

Проте, аналізуючи загалом випадки розбіжностей діагнозів, можна сказати, що вони переважно перебувають у межах гіперпластичних процесів (за винятком випадків без підтвердження патологічних змін в ендометрії), і в основному розбіжність поглядів не виходить не тільки за межі ГЗЕ, а й за межі рівня тяжкості. Але ці розбіжності поглядів, формулювань ПГД вкотре підтверджують

необхідність негайного створення нової класифікації ГЗЕ або оптимізації старої з удосконаленням критеріїв їх діагностики, визначенням (з урахуванням гормональних впливів) термінів отримання біопсійного матеріалу.

5.1. Морфологічна характеристика стану ендометрія при гіперплазії у жінок з метаболічним синдромом

У групі жінок з ГЕ та МС товщина ендометрія складає 12–21 мм. Оскільки в другу фазу циклу товщина ендометрія фізіологічно сягає 12–14 мм, то зрозуміло, що вона не є основним критерієм постановки діагнозу. А якщо врахувати, що для жінок з МС характерними є стан хронічної відносної гіперестрогенії, що стимулює проліферативну активність клітин, ІР з розвитком нечутливості тканин до дії прогестерону, гіперандрогенії, що також супроводжується хронічною гіперестрогенією, порушенням метаболізму ароматази у жировій тканині зі схильністю до стимуляції проліферації, зрозуміло, що збільшення товщини ендометрія в них цілком очікуване і не може бути критерієм наявності ГЕ. В деяких випадках потовщений ендометрій характеризувався численними нерівномірно розподіленими залозами різної форми і величини, деякі з них були кістозно розширені (рис. 5.1.1). Залозистий епітелій і стромальний компонент подібні до змін, які притаманні стадії проліферації.

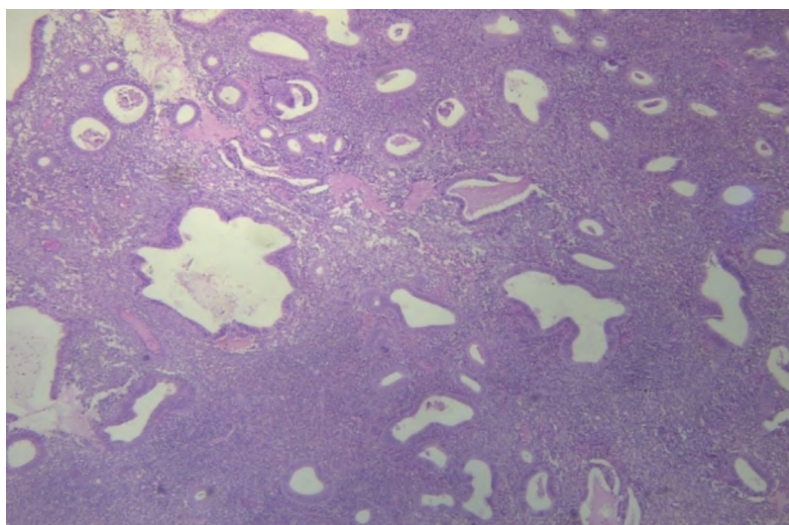


Рис. 5.1.1. Гіперплазія ендометрія, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$.

Фігури мітозу зустрічались в залозистому і стромальному компонентах. Залози ендометрія були гіпертрофовані, у базальному відділі їх оточувала строма з

великою кількістю клітин. У стромі нижньої третини, а подекуди 1/2 шару ендометрія займали колагенові волокна. Останні виявлялися дифузно у помірній кількості, але простежувались осередки з їх значною кількістю. Також колагенові волокна виявлялися за ходом базальних мембран залоз і судин. В частині випадків надмірно складчасті залози з вираженою багаторядністю епітелію осередково розташувались дуже тісно одна до одної з втратою стромі між ними. В окремих випадках виявлялись ознаки ядерної атипії. Виявлені морфологічні ознаки у досліджених випадках відповідали простій і комплексній гіперплазії ендометрія без і з атипією. За ступенем активності зустрічалась і активна, і спокійна форми. В 70 % клітин епітелію залоз та тканини стромі виявлялась експресія ER- α (рис. 5.1.2). При цьому експресію рецепторів RP демонструвало лише 14 % клітин.

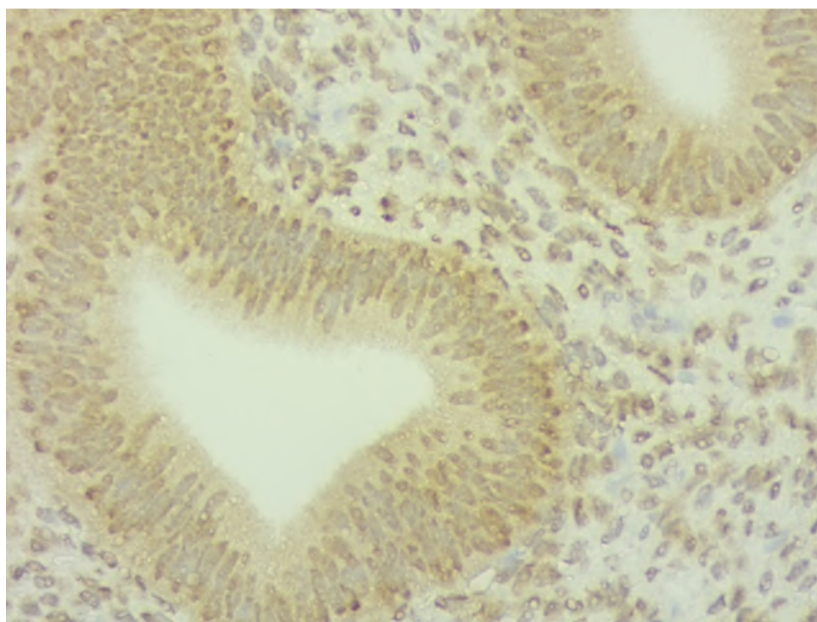


Рис. 5.1.2. Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів естрогену (ER- α) в ендометрії, реакція високої інтенсивності в клітинах стромі та залоз, $\times 400$.

Як в епітелії залоз, так і в клітинах стромі переважно виявлялася слабка («+»), частково помірна («++») позитивна реакція Ki-67. У середньому експресія цього маркера в ядрах епітеліальних клітин залоз склала $8,3 \pm 0,03$, в клітинах стромі $4,8 \pm 0,02$ (табл. 5.2.3, 5.2.4).

Отже, результати ПГД та імуногістохімічного дослідження повністю

відображають стан метаболічних змін, які характерні для пацієнток з МС. Потовщення ендометрія, кістозні зміни залоз, їх надмірна складчастість, втрата строми між клітинами епітелію, зміни ядер клітин, аж до проявів атипії, підвищення експресії рецепторів естрогену, зменшення експресії рецепторів прогестерону, підвищення помірної позитивної реакції Ki 67 – все це відповідає стану відносної хронічної гіперестрогенії, підвищення активності ароматази, дії контрінсулярного гормону кортизолу, що характеризує гормональні зміни при МС.

5.2. Морфологічна характеристика стану ендометрія при поліпах тіла матки у жінок з метаболічним синдромом

Біоптати ендометрія при попередньому діагнозі ПТМ отримували в першу фазу циклу. Оскільки МС взагалі та О зокрема, як уже давно доведено, супроводжуються станом хронічного запалення жирової тканини, яка продукує біохімічні маркери запалення у кров, то визначення особливостей стану ендометрія при ПТМ у жінок з МС становить і науковий, і практичний інтерес.

У досліджуваній групі у жінок з ПТМ і МС спостерігалися залозисті та залозисто-фіброзні поліпи різних розмірів, деякі сягали довжини 2,2 см. Залози мали різну форму і величину, окремі – кістозно розширені. Залозистий епітелій і стромальний компонент за будовою відповідали стадії проліферації. Саме явища проліферації були притаманні біоптатам поліпів у жінок з О. В залозистому та стромальному компонентах мали місце фігури мітозу. Залози були гіпертрофовані, їх оточувала строма з великою кількістю клітин, особливо у «ніжці», найдужче фіброзованій, у залозисто-фіброзних поліпах. Колагенові волокна виявлялися за ходом базальних мембран залоз і судин. В окремих спостереженнях виявлялись проліферуючі поліпи з ознаками проліферації залоз з більшою їх кількістю, з осередками їх скупчення, багаторядністю епітелію, значною кількістю мітозів. 73 % клітин епітелію залоз та тканини строми демонстрували експресію ER- α , тоді як тільки у 18 % визначались RP (рис. 5.2.1, табл. 5.2.1, 5.2.2).

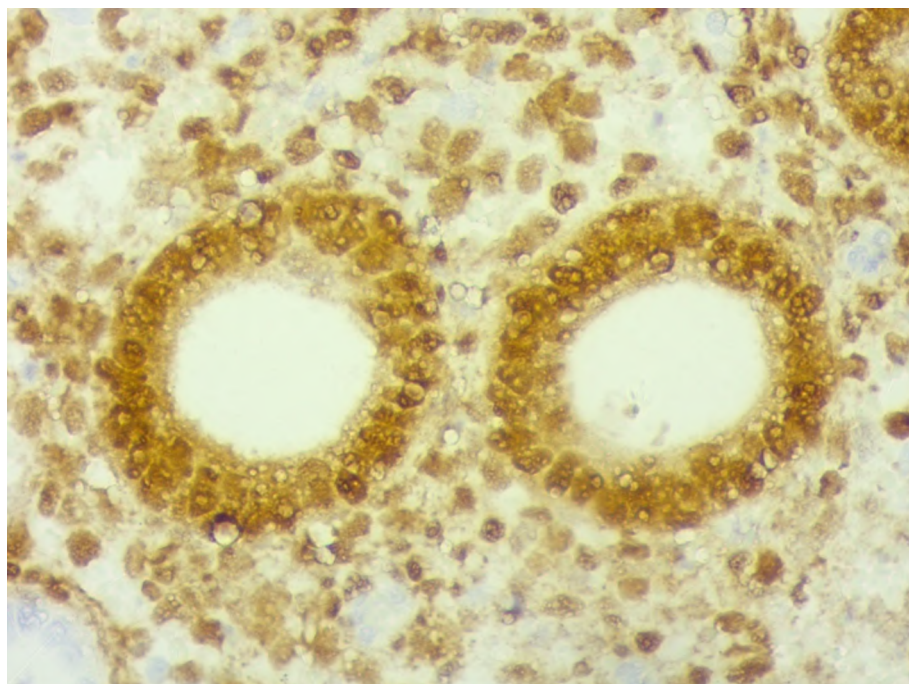


Рис. 5.2.1. Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів прогестерону (RP) в ендометрії, реакція високої інтенсивності в клітинах стромі та залоз, $\times 400$.

Таблиця 5.2.1

Рівень експресії антигенів ER- α , RP в тканині ендометрія жінок досліджуваних груп

Патологія ендометрія ІГХ показник	Гіперплазія ендометрія та МС	Поліпи ендометрія та МС	Патологія ендометрія без МС
Експресія естрогену (ER- α)	+++	+++	++
Експресія прогестерону (RP)	+	+ / +++	+

Таблиця 5.2.2

Оптична щільність інтенсивності світіння ER- α , RP

Патологія ендометрія ІГХ маркер	Гіперплазія ендометрія та МС	Поліпи ендометрія та МС	Патологія ендометрія без МС
Естроген (ER- α)	$\pm$	$\pm$	$\pm$
Прогестерон (RP)	$\pm$	$\pm$	$\pm$

Як в епітелії залоз, так і в клітинах строми переважно виявлялася слабка («+»), частково помірна («++») позитивна реакція Ki-67. У середньому експресія цього маркера в ядрах епітеліальних клітин залоз склала $6,2 \pm 0,02$, в клітинах строми $4,4 \pm 0,03$ (табл. 5.2.3, 5.2.4).

Таблиця 5.2.3

Значення експресії антигену Ki-67 в тканині ендометрія жінок

	I група – GE та МС, $M \pm m$	II група – ПТМ та МС, $M \pm m$	III група – ГЗЕ без МС, $M \pm m$
Епітелій залоз	$8,3 \pm 0,03$	$6,2 \pm 0,02$	$5,1 \pm 0,02$
Строма	$4,8 \pm 0,02$	$4,4 \pm 0,03$	$4,3 \pm 0,03$

Таблиця 5.2.4

Рівень експресії антигенів Ki-67 у тканині ендометрія

		I група – GE та МС	II група – ПТМ та МС	II група – ГЗЕ без МС
Ki-67	Епітелій залоз і клітини строми	+, ++	+, ++	+, ++

Порівняння отриманих результатів із гістологічною картиною жінок з ГЗЕ

але без МС виявила таке. Загальна будова ендометрія відповідала характерологічним змінам, притаманним для діагнозів ГЕ чи ПТМ. Тобто гістологічна картина у жінок з ГЕ та МС відповідала такій, що мала місце в жінок без МС. Відмінностями були лише більш посилені явища товщини ендометрія, який при МС сягав 21 мм, а в жінок без МС максимально складав 16 мм. Трохи більше половини клітин епітелію залоз та тканини строми ендометрія (57 %) демонстрували експресію ER- α , тоді як тільки у 13 % визначалась експресія PR.

Як в епітелії залоз, так і в клітинах строми переважно виявлялася слабка («+»), частково помірна («++»), в окремих осередках позитивна реакція Ki-67 високої інтенсивності (рис. 5.2.2). Експресія Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин залоз у середньому склала $5,1 \pm 0,02$, в клітинах строми – $4,3 \pm 0,03$.

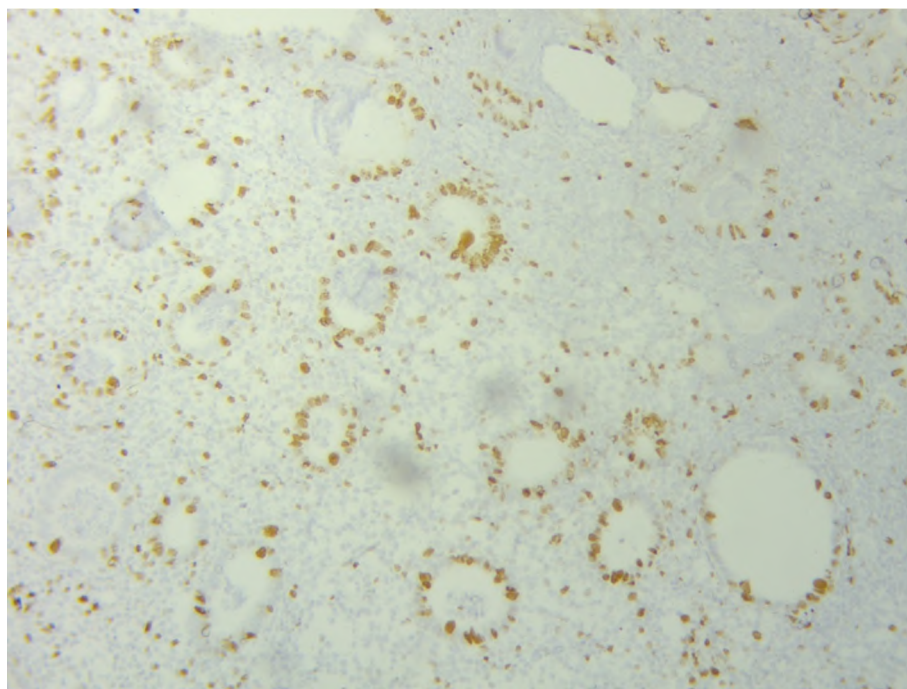


Рис. 5.2.2. Імуногістохімічне дослідження клітин, експресуючих Ki-67, в ендометрії, позитивна реакція високої інтенсивності у клітинах залоз та строми, $\times 100$.

Відомо, що різні форми ГЕ не характеризуються значною різницею у показниках естрогену, але рівні TNF- α та IL-6 зростають відповідно до ступеня її прогресії, що в подальшому може спричинити малігнізацію процесу [138]. Описано

вплив $\text{TNF-}\alpha$ на підвищення рівня місцевого синтезу естрогену залозистими клітинами слизової оболонки тіла матки, а також спрямовування метаболізму цього гормону до більш активних і канцерогенних метаболітів [192–195]. Отримані в цьому дослідженні дані збігаються з результатами проведених раніше досліджень [196–199] щодо стану рецепторного апарату до естрогенів, прогестерону та індексу проліферації Ki-67 у пацієнок з різними формами ГЗЕ. Але при наявності МС простежується збільшення й експресії до рецепторів естрогенів, у меншому ступені – до рецепторів прогестерону. Відповідно збільшується й оптична щільність інтенсивності світіння ER- α , RP. Ці зміни відображають відомі факти про те, що діабет (явний чи прихований), дисліпідемія та О є факторами ризику розвитку РМ. І хоча на сьогодні доведено патогенез атипової гіперплазії ендометрія, в якому гіперестрогенія не відіграє ключової ролі, але значення гормональних змін у вигляді хронічної гіперестрогенії як фонового фактора розвитку генетичних мутацій відмінити неможливо. Тобто збільшення експресії ER- α , RP у жінок з МС цілком логічне та потребує спостереження й корекції. Рівень експресії антигену Ki-67 як фактора проліферації в тканині ендометрія жінок досліджуваних груп та оптична щільність інтенсивності його світіння також має зміни при наявності МС. Рівень експресії та інтенсивність світіння збільшуються при наявності ГЗЕ у хворих на МС, що цілком логічно та може бути опосередкованою ознакою прогресування захворювання та збільшення його тяжкості.

Оскільки МС розглядається як самостійний прогностичний фактор розвитку КЕ [25], а також існують численні дані, що вказують на взаємозв'язок між ПТМ, МС та ІР [2; 200–202], то зіставлення цих даних з проведеним аналізом рецепторного стану ендометрія у жінок з МС має рацію.

Проведений аналіз отриманих даних повністю збігається з цими твердженнями та свідчить про наявність патогістохімічних змін, що створюють умови для реалізації зовнішніх генетичних пошкоджень. Це дає можливість сформулювати критерії, які необхідно брати до уваги при позитивному вирішенні питання щодо проведення біопсійного дослідження ендометрія: наявність МС (або поєднання декількох патологій у вигляді гіперінсулінемії та гіперестрогенії, або О

та IP та інших ознак MC) з додатковим імуногістохімічним дослідженням маркерів гіперпроліферації ендометрія.

Безумовно, біопсійному дослідженню рівноцінної альтернативи не існує. Але отримані дані зумовлюють необхідність пацієнт-орієнтованого підходу в кожному конкретному випадку. Вибір методу отримання біопсійного матеріалу, часу його отримання та обсяг досліджень (гістологічне чи гістологічне та імуногістохімічне) повністю залежить від наявності факторів ризику розвитку та прогресування гіперпластичних захворювань ендометрія. Отримані дані також підтверджують положення про те, що в разі необхідності гістологічного дослідження у пацієнток груп ризику розвитку генетичних пошкоджень та атипової гіперплазії ендометрія більш доречним є проведення прицільного взяття матеріалу, а саме за допомогою гістероскопії.

5.3. Сіра зона як морфологічний критерій стану ендометрія. Обґрунтування умов прецизійної діагностики при скринінговому визначенні гіперплазії ендометрія

До цього часу в клінічній практиці існують певні морфологічні дефініції, які не відповідають діагностичним критеріям і діагнозам, тобто не дають можливості провести точну діагностику. Отже, відсутня можливість використовувати чіткі розроблені алгоритми подальшого спостереження та лікування. Це – так звана СЗ, яка не відповідає критеріям ані патології, ані норми. Це той випадок у практиці гінеколога, коли неможливо пояснити пацієнтці, що це – норма чи захворювання, коли неможливо використовувати існуючі затверджені протоколи спостереження, лікування. Тому необхідно визначити наявність (або відсутність) СЗ при діагностиці патології ендометрія, її трактування та подальші дії щодо неї.

Проведено аналіз даних комплексного дослідження у 567 пацієнток з діагнозом ГЗЕ, який ґрунтувався на УЗД, здійсненому сертифікованими сонологами різних лікувально-діагностичних закладів та порівнювався з ПГД. Особлива увага приділялася вивченню гістологічних висновків, які не підпадають під жодну з класифікацій у діагностиці патології ендометрія. Результати

дослідження показали, що, незважаючи на поширену думку про часту діагностику ГЕ при УЗ дослідженні, насправді гістологічно підтверджена ГЕ зареєстрована лише у 92 (16,2 %) пацієнток. Натомість ПТМ виявлені у 2,9 разу частіше та спостерігалися у 268 (47,3 %) жінок, а КЕ виявлена у 18 (32 %) пацієнток. Тобто патологію, що відповідає існуючим класифікаторам хвороб, для якої розроблено стандарти спостереження та лікування, виявлено у 2/3 жінок (66,7 %). У третини жінок (70 пацієнток, 12,3 %), які були піддані інвазивному оперативному втручанню, на яке держава витратила чималі кошти (3500,0 грн, виходячи з оплати НСЗУ однієї гістероскопії) патології взагалі не виявлено. У ПГД зазначено: вікова атрофія ендометрія, або гіпопластичний ендометрій у фазі проліферації, чи ендометрій проліферативного типу, ендометрій фази середньої секреції тощо. Тобто за умови правильного діагнозу ці втручання могли б не виконуватися.

Ще у 119 пацієнток (21 %) виявлено СЗ. Яку гістологічну картину клініцисти відносять до СЗ? Зазвичай виявляються такі висновки: ендометрій у фазі проліферації з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів. Або ендометрій у фазі порушеної проліферації, а далі те ж саме: з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів або після зворотного розвитку секреторних змін. Як клініцист має трактувати цей ПГД? У багатьох випадках патоморфологи додають у висновок: необхідно провести повторну біопсію та дослідження у другу фазу циклу (20–24 день).

Аналіз літературних даних довів, що морфологічну картину у вигляді ознак неповного вогнищового відторгнення неможливо однозначно трактувати при гістологічному дослідженні. Це проміжне явище, яке відповідає впливу знижених концентрацій прогестерону на ендометрій. При деталізації даних морфологічних висновків у різних патоморфологів всі одногласно пояснюють, що в першу фазу циклу точно відрізнити справжню ГЕ від затримки відторгнення попереднього ендометрія неможливо. Затримка відторгнення або осередкове відторгнення може бути фізіологічним, наприклад, як ановуляція 2–3 рази на рік у здорової жінки. Може бути ознакою недостатності функції жовтого тіла або ознакою справжньої ГЕ. Саме тому морфологи рекомендують повторити процедуру в другу фазу циклу.

Гістологічні зміни ендометрія жінок з і без МС, що потрапили в «сіру зону», характеризуються таким. Було знайдено множинні поліпоподібні пласти ендометрія у фазі порушеної проліферації після зворотного розвитку секреторних змін: залози розподілені нерівномірно, діаметр просвіту значно варіює, строма ущільнена з наявністю в окремих пластах погано сформованих клубків спіральних судин, що свідчить про неповне відторгнення ендометрія у попередньому циклі. В деяких фрагментах слизової оболонки тіла матки – вогнищеві щільні лімфогістіоцитарні інфільтрати з наявністю плазматичних клітин. Окрім цього, в частині випадків були пласти ендометрія у фазі порушеної секреції: зміни залоз відповідають фазам ранньої секреції, однак деякі залози кістозно розширені, з ущільненням строми навколо них, у стромі надмірна кількість судин, багатоярусні клубки погано сформованих спіральних судин, а також клубки спіральних судин з потовщеною стінкою, що свідчить про те, що в поточному циклі секреторні зміни розвинулись у гіперплазованому в попередніх циклах ендометрії. В окремих випадках матеріал був представлений поліпоподібними пластами ендометрія у фазі порушеної секреції: пласти з малою товщиною, секреторні зміни в клітинах залоз слабкі, залози малого діаметру, не розширені, строма з вираженими предецидуальними змінами, без чітко сформованих клубків спіральних артерій. Такі зміни розвиваються в ендометрії або під дією екзогенних гестагенів, або ендогенних гормонів (наприклад, з гормонально активних кіст яєчника).

Експресія маркерів значно варіювала. Експресія ER- α з позитивною реакцією високої інтенсивності у 5 % – до 40–100 % клітин залоз та подекуди середньої інтенсивності у 70–100 % клітин строми (рис. 5.3.1). Експресія RP є позитивною реакцією високої, подекуди середньої інтенсивності у 5% до 50–100 % клітин залоз та високої, подекуди середньої інтенсивності у 70–100 % клітин строми (рис. 5.3.2).

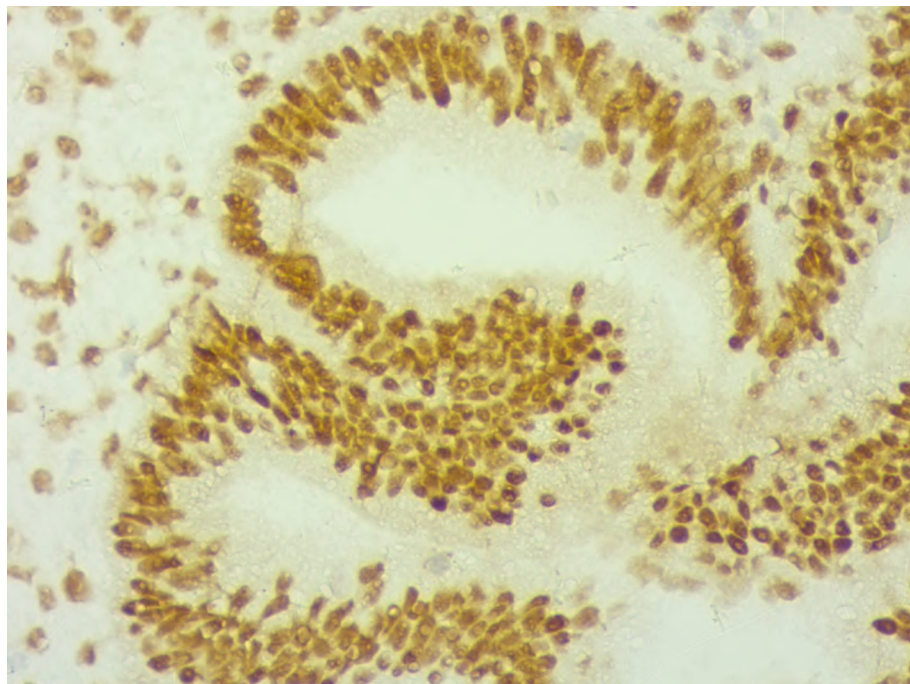


Рис. 5.3.1. Імуногістохімічне дослідження експресії ER-α в ендометрії, позитивна реакція високої інтенсивності у клітинах залоз та строми, $\times 400$.

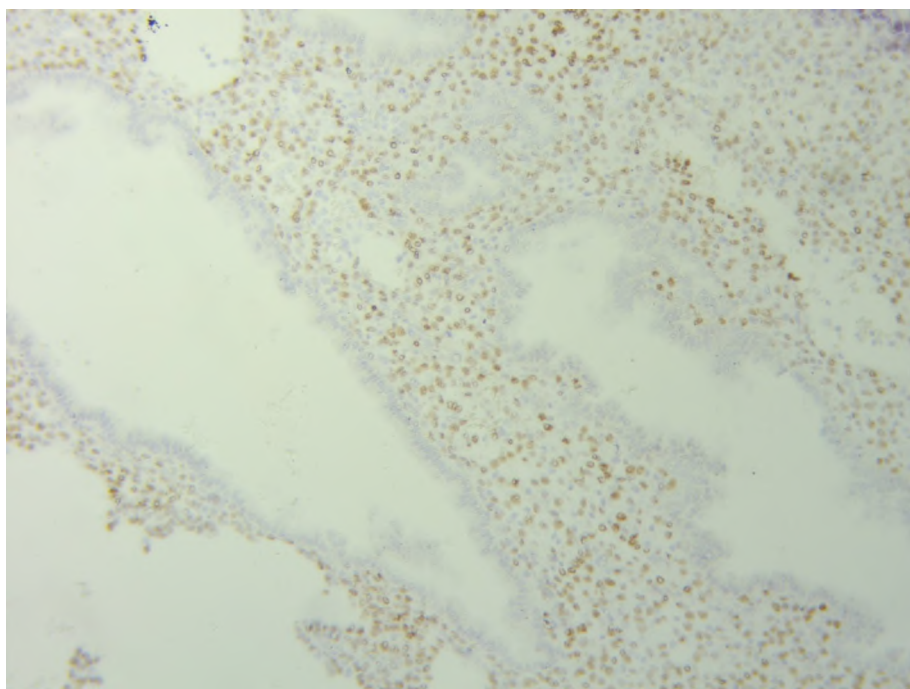


Рис. 5.3.2. Імуногістохімічне дослідження експресії PR в ендометрії, реакція високої інтенсивності в клітинах строми, $\times 100$.

Експресія маркера Ki-67 характеризувалась реакцією високої інтенсивності у

2–10 % клітин залоз до 20–50 % (в одному випадку була негативною) та реакцією високої, подекуди середньої інтенсивності у 3–30 % клітин стромі (рис. 5.3.3).

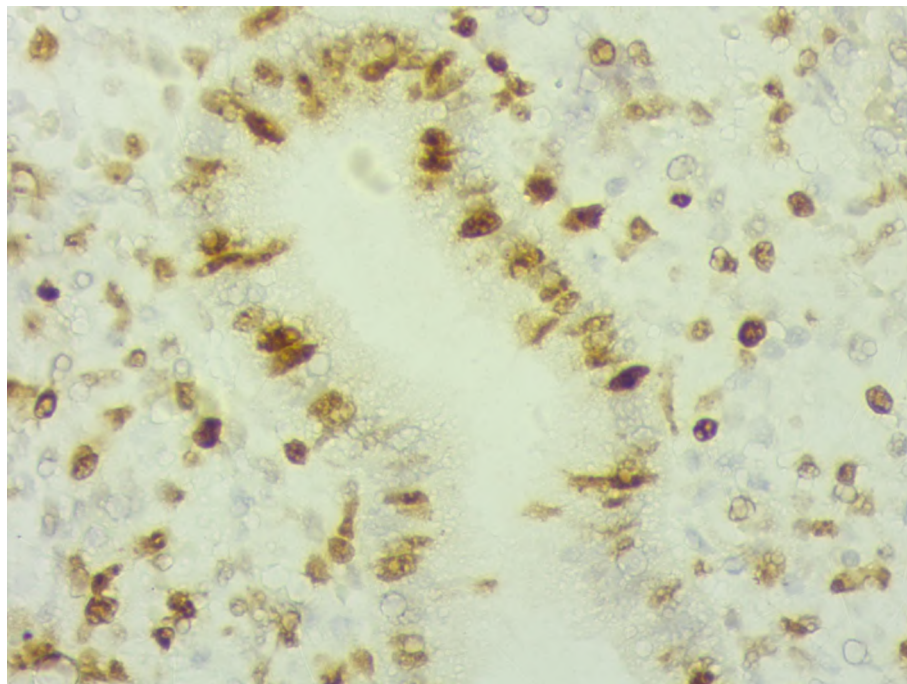


Рис. 5.3.3. Імуногістохімічне дослідження клітин, експресуючих Ki-67, в ендометрії, позитивна реакція високої інтенсивності у клітинах залоз та стромі, $\times 400$.

При ІГХ дослідженні з маркером CD 138 знайдено переважно позитивну реакцію в поодиноких клітинах у стромі та лімфогістіоцитарних інфільтратах, у деяких випадках реакція негативна.

Висновки до розділу 5:

1. Наявність МС у жінки зумовлює негативний вплив на морфологічний стан ендометрія, створює підґрунтя для реалізації інших шкідливих факторів, підвищує рівень експресії рецепторів до статевих гормонів, швидкість проліферативних процесів, потребує додаткових імуногенетичних досліджень для виключення чи підтвердження ризику онкогенетичних змін.
2. Біоптати при підозрі на ГЕ необхідно отримувати в другу фазу циклу для запобігання отримання проміжної картини, що відповідає поєднанню патогістологічних змін різного характеру та ускладнює встановлення точного діагнозу і призначення оптимального лікування.

Матеріали цього розділу опубліковані в науковій статті автора [203], апробовані на наукових форумах [204; 205].

РОЗДІЛ 6.

ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ДЕЯКИХ ЛАНОК ОНКОГЕНОМІКИ

Проведене дослідження щодо аналізу випадків різних видів ГЕ, згідно з бінарною класифікацією ВООЗ від 2014 р. (яка прийнята такими міжнародними експертними організаціями, як Королівський коледж акушерів-гінекологів, RCOG, у 2016 р. та Міжнародна асоціація акушерів гінекологів FIGO у 2018 р.), виявило зміни у розповсюдженості як безпосередньо ГЕ, так і її різних видів. Багато авторів зазначають, що ГЕ – одне з найчастіших захворювань жіночої статеві сфери [1; 2]., що займає три провідні позиції у структурі жіночих захворювань із коливаннями від 15,0 % до 50,0 %. Але аналіз 567 випадків ГРС з приводу ГЗЕ гістологічно підтвердив ГЕ лише у 92 випадках (16,2), а РМ – у 18 (3,2 %). Із 92 випадків ГЕ атипова гіперплазія діагностована лише у 3 жінок (3,3 % від усіх ГЕ та 0,5 % від усіх ГЗЕ).

Тобто, незважаючи на високу загальну частоту виявлення ГЗЕ, на можливість отримання безоплатного прецизійного біопсійного матеріалу за допомогою ГРС, частота виявлення атипової (передракової) ГЕ дуже низька. І саме це не дає можливості зменшити захворюваність на РМ. Тому пошук можливості визначити ризик розвитку атипової гіперплазії чи РМ є необхідним завданням.

Відомо, що мікросателітна нестабільність (microsatellite instability, MSI) є геномним порушенням, що призводить до генетичних мутацій та розвитку багатьох видів раку. Зумовлені ці зміни аномальною функцією одного або декількох генів репарації помилок комплементарності MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, MSH3 та інших. Зокрема, до РМ призводить інактивація будь-якого з генів репарації [93].

Вважають [206], що еволюційною гарантією стабільності геному є гомеостаз ДНК, який забезпечується клітинним процесом постреплікації – репарацією помилок комплементарності. Процес реалізується так: при наявності дефектів у

генах репарації помилок комплементарності (MMR) мутації, внесені у мікросателітні ділянки під час синтезу ДНК, не репаруються, що призводить до MSI та збільшення швидкості накопичення мутацій у геномі клітини. Саме накопичення мутацій запускає процес канцерогенезу КЕ. Вважають, що такі маркери малігнізації як MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2 та деякі інші можуть працювати як протоонкогени через регуляцію проліферації клітин та механізмів апоптозу. Виявлення за допомогою цих маркерів наявності MSI вже давно є важливою частиною клінічної діагностики, але здебільшого у проктології, онкогінекології, онкології шлунково-кишкового тракту, виявлення синдрому Лінча та інших спадкових онкозахворювань. Але у звичайній гінекології визначення MSI досі не реалізувало весь свій потенціал.

Існують дослідження [207], які демонструють, що в ланцюгу трансформації «нормальний ендометрій – типово гіперплазований ендометрій – атиповий ендометрій – рак ендометрія» частота змін маркерів малігнізації діагностувалась у 0–17,4–74,1–73,3 % випадків відповідно. Деякі автори [34] спостерігали зміни гістохімічних маркерів онкогенезу в 15,0 % випадків при ГЕБА та у 92,0 % – при ГЕЗА. Оскільки частота РМ не знижується, кількість випадків діагностики малігнізаційних трансформацій ендометрія на стадії атипової гіперплазії також незначна, логічною є спроба проведення визначення маркерів MSI при дослідженні стану ендометрія у жінок групи високого ризику розвитку онкозахворювань. Саме тому в цьому дослідженні проведено визначення маркерів онкогенезу, а саме маркерів MSI ендометрія: Mob430-01 MLH-1 clone g 168–15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11 та проаналізовано можливості розвитку онкопатології.

Імуногістохімічні реакції з вищезазначеними маркерами проводились на зрізах із парафінових блоків та з використанням системи візуалізації En Vision Flex+ (Dako). Ядерне забарвлення будь-якого ступеня в клітинах залоз та стромі тканини розцінюється як позитивна реакція. Мікросателітно стабільною вважається тканина, що демонструє позитивний результат з усіма маркерами, які

використовуються для цієї методики. Але якщо хоча б один із маркерів виявляється негативним, тканина вважається мікросателітно нестабільною.

Разом було обстежено 26 пацієнток з різними формами ГЗЕ. З них у 24 жінок ці стани розвинулися на тлі МС, у двох пацієнток після дообстеження МС не було підтверджено, що не відповідало критеріям включення до дослідження і їх дані не аналізувалися. Увагу привертало саме поєднання гіперпластичних процесів та МС, оскільки саме О, діабет чи ІР є загальновідомими факторами ризику РМ. Тобто жінки навіть із однією складовою МС вже входять до групи ризику.

Середній вік пацієнток складав 54,5 року, з них 2 (8,3 %) перебували в репродуктивному віці, 7 (29,2 %) – у віці перименопаузи, а 15 (62,5 %) – у стані менопаузи. Відповідно до сучасних вимог, виділяли пацієнток з ГЕБА – 11 (45,8 %), з ПТМ – 12 (50,0 %), одна пацієнтка (4,2 %) – з атрофічним станом ендометрія. Визначення маркерів MSI проводилось додатково, після отримання результатів ПГД. Більшості жінок після отримання результатів ПГД пропонувались різні варіанти лікування, у тому числі – оперативне (видалення матки). Для впевненості у правильності вибору безпечного методу лікування та/чи спостереження здійснювалось визначення MSI в отриманому біоптаті.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка І., 1968 р. н. (54 роки), перименопауза, турбують періодичні АМК (мазня). Зріст 174 см. Вага 103 кг. ІМТ – 34,02; глікований гемоглобін – 6,01 (норма – до 5,9). Антропометричні виміри відповідають вісцеральній формі ожиріння. Гіпертонічна хвороба 2 ст., гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Пацієнтці було запропоновано радикальне хірургічне лікування в обсязі видалення матки, оскільки вона мала фактори ризику раку ендометрія: ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба. Призначено передопераційне дослідження стану ендометрія. Проведено гістерорезектоскопію (за наданою можливістю НСЗУ) 22.02.2022 р. Діагноз до ГРС (після проведення УЗД): міома матки субмукозна. Гіперплазія ендометрія? Поліп ендометрія. Афолікулярні яєчники. Метаболічний синдром.

При ГРС видалено поліп, внутрішньоматкову частину субмукозного вузла. Біоптати направлені на ПГД. Отримано мікроскопічний опис: в матеріалі

поліпоподібні шматочки ендометрія з підлеглим міометрієм та з наявністю клубків товстостінних судин. У вогнищево ущільненій стромі нерівномірно розподілені варіоморфні різноспрямовані залози з порушенням просторової орієнтації, залозистий епітелій стратифікований, проліферативного типу, що відповідає будові залозистого поліпа ендометрія гіперпластичного типу. Також у препараті присутні фрагменти лейоміоматозної тканини у вигляді хаотично сплечених пучків веретеноподібних клітин без ознак атипії та некрозу. Серед гладеньком'язових клітин спостерігаються вогнища аденоміозу, що представлені ендометріюїдними залозами, оточеними цитогенною ендометріальною стромою.

Оскільки пацієнтка категорично відмовлялася від оперативного лікування та видалення матки, щоб унеможливити її в подальшому та вибрати індивідуалізований патогенетично обґрунтований метод лікування, проведено дослідження щодо визначення MSI. Для цього було виконано імуногістохімічне дослідження білків репарації помилок комплементарності (MLH-1; MSH6; PMS2; MutS).

1. Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15 позитивна ядерна реакція в клітинах поліпу.
2. Mob429-01 MSH6 Clone 44 – позитивна ядерна реакція в клітинах поліпа.
3. PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4 – позитивна ядерна реакція в клітинах поліпа.
4. IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11 – позитивна ядерна реакція в клітинах поліпа.

За результатами імуногістохімічних реакцій встановлено, що більшість клітин поліпа мають позитивне ядерне забарвлення на вищезазначені маркери. Такі дані свідчать про те, що утворення мікросателітно стабільне(рис. 6.1).

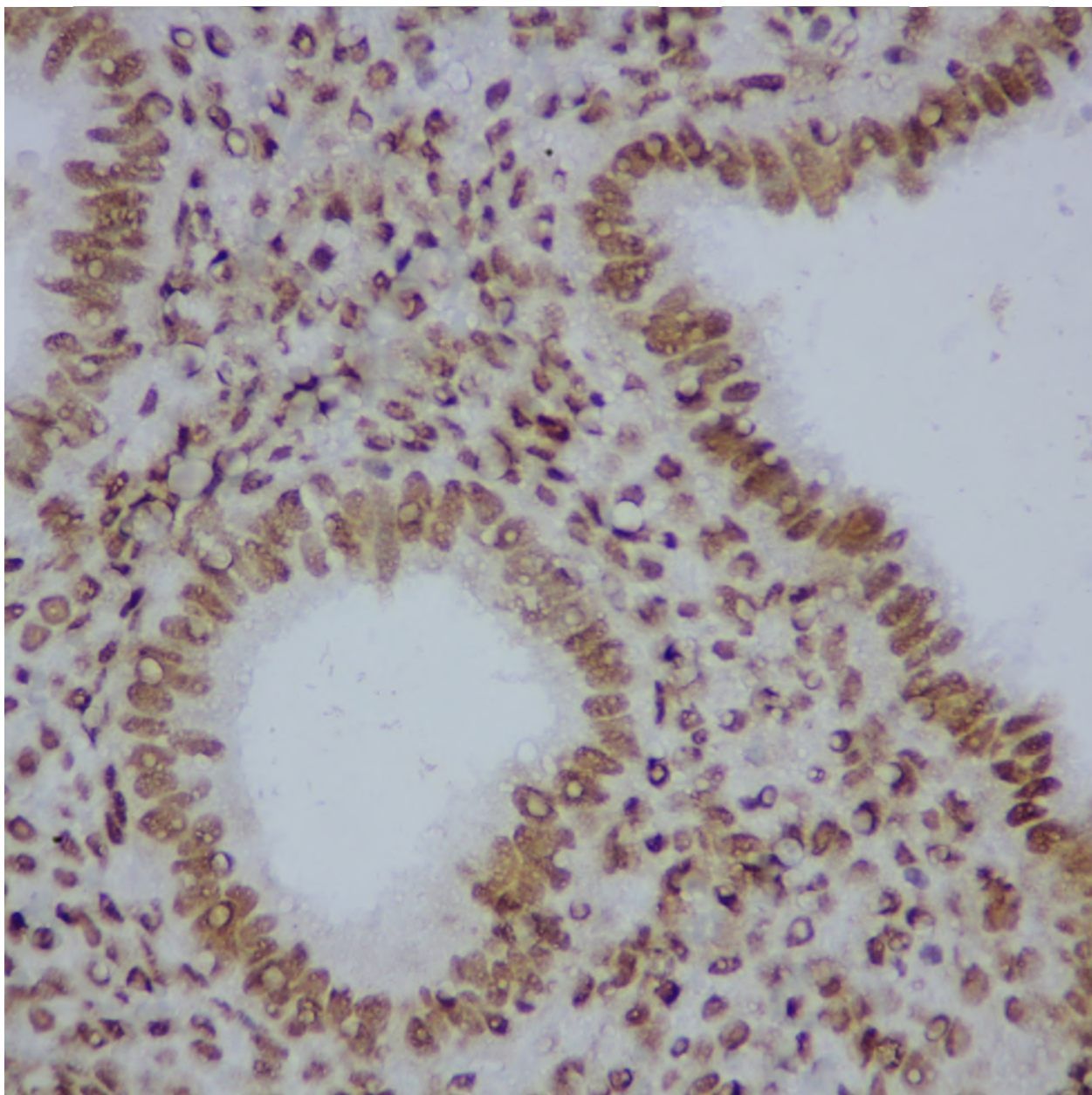


Рис. 6.1. Біопсія ендометрія. Визначення мікросателітної нестабільності імуногістохімічним методом. Тканина мікросателітно стабільна. Позитивна реакція з маркером MLH1. x400.

Враховуючи мікросателітностабільний стан ендометрія, тобто відсутність генетичних поломок, що передують РМ, було обрано консервативну тактику. Призначено лікування МС, О. Через 6 місяців та через рік стан у жінки стабільно задовільний, менопауза. Лейоміома зменшилась у розмірах, кров'янисті виділення відсутні. Продовжується лікування МС з позитивною динамікою.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка К., 1972 р. н. (50 р.), перименопауза, АМК. Зріст 162 см. Маса тіла 97 кг. ІМТ – 37,0 кг/м²; ЦД (компенсація на таблетованих препаратах). Антропометричні виміри відповідають вісцеральній формі ожиріння. ГХ 1 ст., гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. При проведенні УЗД запідозрено ГЕ, через що проведено ГРС 02.05.2022 р. Біоптат направлено на ПГД. Отримано мікроскопічний опис: ендометрій у фазі порушеної проліферації: кількість залоз надмірна, розподіл залоз нерівномірний, поодинокі залози кістозно розширені. Подібна побудова відповідає простій гіперплазії ендометрія без атипії. Діагноз: «залозиста гіперплазія ендометрія без атипії».

Від лікування гестагенами згідно з протоколом пацієнтка відмовилась через наявність О та негативний досвід використання гестагенів в анамнезі (збільшення маси тіла). Від оперативного лікування пацієнтка також відмовлялась і наполягала на спостереженні та використанні фітопрепаратів. Враховуючи її особисті фактори ризику розвитку РМ (О, ЦД, ГХ), для визначення ступеня ризику трансформації типової ГЕ в атипову було проведено дослідження MSI.

Виконано імуногістохімічне дослідження білків репарації помилок комплементарності (MLH-1; MSH6; PMS2; MutS).

1. Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15 позитивна ядерна реакція в клітинах ендометрія.
2. Mob429-01 MSH6 Clone 44 – позитивна ядерна реакція в клітинах ендометрія.
3. PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4 – негативна ядерна реакція в клітинах ендометрія.
4. IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11 – негативна ядерна реакція в клітинах ендометрія.

Встановлено, що більшість клітин мають позитивне ядерне забарвлення на маркери MLH-1 та MSH6 при негативній реакції на PMS2 та MutS. Такі дані свідчать про те, що тканина мікросателітно нестабільна. Патогістологічний висновок: «залозиста гіперплазія ендометрія без атипії, мікросателітно нестабільна» (рис. 6.2.).

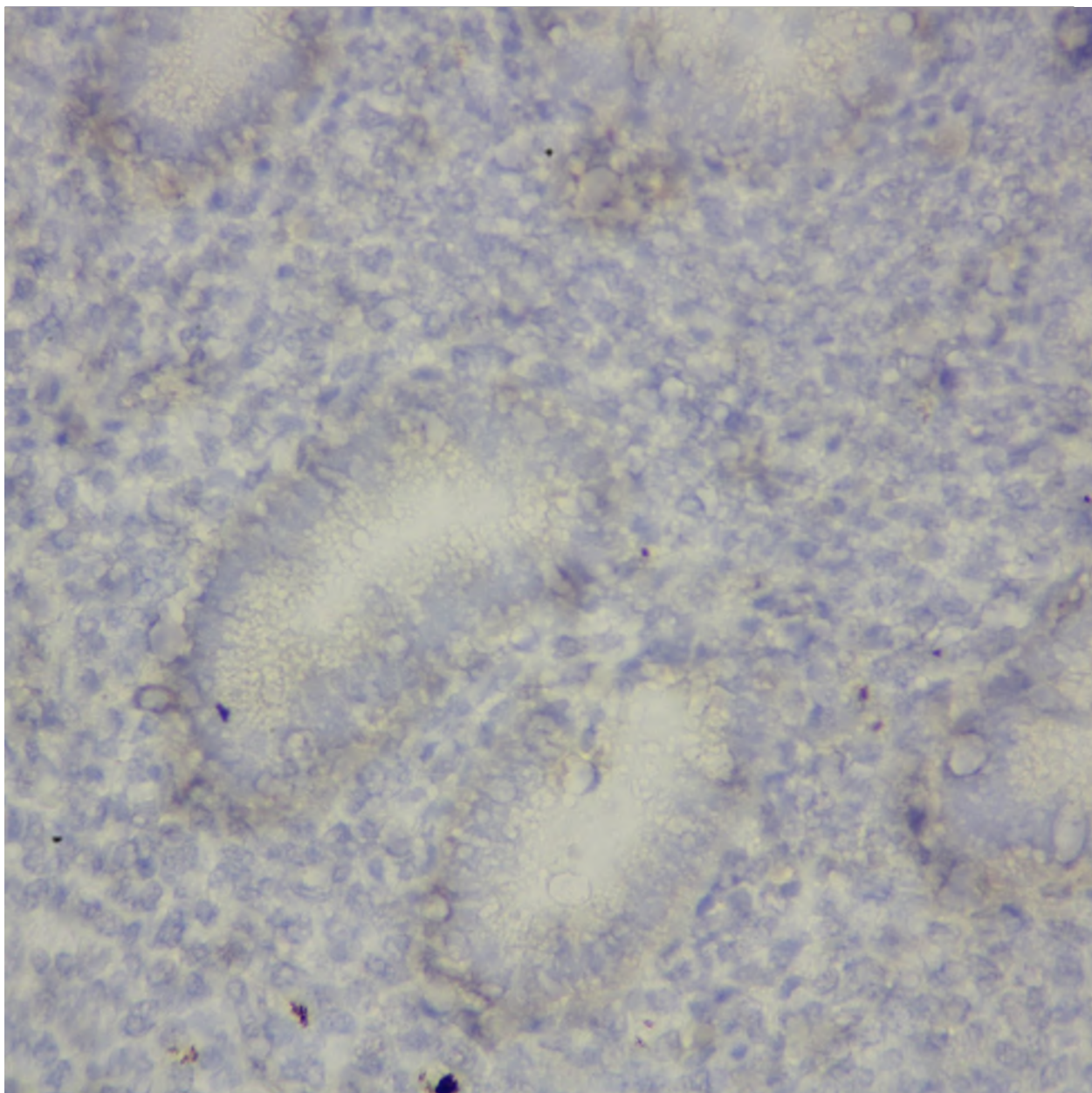


Рис. 6.2. Біопсія ендометрія. Визначення мікросателітної нестабільності імуногістохімічним методом. Тканина мікросателітно нестабільна. Негативна реакція з маркером PMS2. x400.

Пацієнтці запропоновано оперативне лікування. Після розмови з лікарем, особистого знайомства з інтернет-ресурсами пацієнтка прийняла рішення про оперативне лікування в обсязі лапароскопічної гістеректомії з додатками.

У цьому випадку та у всіх інших клінічних спостереженнях за підставу було прийнято визначення, що саме генетичні порушення є факторами прогресії ступеня тяжкості захворювання ендометрія. А саме трансформація ГЕ без атипії – в атипову

гіперплазію, а надалі – у КЕ [208]. Саме ця теза стала підґрунтям для індивідуалізованого вибору методу лікування у пацієнок з ГЕ та МС.

Відомо, що всі складові МС одночасно є факторами ризику розвитку РМ. Але хірургічне лікування пацієнок з МС теж має високий ступінь операційного ризику. Крім того, необґрунтоване радикальне хірургічне лікування не тільки інвалідизує жінку, порушує її репродуктивні можливості, але ще й має подальші ускладнення, такі як тромбоемболічні, варикозне розширення вен малого тазу, тазовий біль, опущення статевих органів, нетримання сечі та інші. Є ще й фінансове навантаження як на державу (оскільки більшість операцій оплачується національною службою здоров'я України), так і особисто на пацієнтку, її сім'ю. Тому 24 пацієнткам з МС (тобто факторами високого ризику як онкогенезу, так і оперативних та післяопераційних ускладнень), яким було запропоновано оперативне лікування, проведено додаткове визначення MSI. Кожен клінічний випадок розглядався саме з вищезазначених позицій: поєднання ризику онкогенезу та ризику оперативного радикального втручання у пацієнок з МС. І при виборі методу лікування прерогативою вважалося переважання користі над ризиком.

Із 24 випадків визначення MSI у жінок з МС та ГЗЕ у 21 пацієнтки було діагностовано стабільність за 4 маркерами. Після ретельного зіставлення всіх факторів ризику, доведення їх до пацієнтки, було обрано консервативну тактику лікування чи/та спостереження. Контрольна УЗД та аспіраційна біопсія (відповідно до існуючого протоколу), які були проведені протягом року у 19 (90,5 %) не виявили будь-якої патології чи рецидивів ГЗЕ. Спостереження триває. Дві пацієнтки (9,5 %) виїхали з міста і зв'язок з ними обірвався.

Три пацієнтки з мікросателітною стабільністю (14,3 %) ендометрія та з МС пройшли баріатричне лікування, протягом 6–8 міс., знизили масу тіла до нормальних показників ІМТ, нормальних антропометричних показників. У них нормалізувались показники глюкози, інсуліну, їх співвідношення (індекс НОМА), показники АТ. Глікований гемоглобін та ліпідний профіль стабільно перебували в межах фізіологічних показників. Проведені через рік УЗД, колоноскопія та ФГДС

не виявили ознак патології. Тобто ці пацієнтки позбулись факторів ризику розвитку РМ та продовжили спостереження згідно зі стандартними рекомендаціями.

MS-нестабільність виявлена лише у 3 із 24 (12,5 %) пацієнток. В однієї діагностована ГЕБА разом із гіперпластичним атиповим поліпом. Після індивідуального обговорення ситуації пацієнткою було прийнято рішення про оперативне лікування. У двох пацієнток MS-нестабільність спостерігалась на фоні ГЕБА. Обидві пацієнтки до отримання результатів дослідження не планували оперативного лікування. Після визначення молекулярно-генетичних маркерів онкогенезу РМ, що свідчили про ризик розвитку РМ, пацієнтки прийняли рішення про радикальне оперативне лікування у вигляді гістеректомії з додатками матки, яке було здійснено. Всі три пацієнтки були попереджені про необхідність ретельного спостереження за станом шлунково-кишкового тракту, регулярного проходження колоноскопії та ФГДС відповідно до існуючого протоколу МОЗ.

Отже, додаткове визначення маркерів ризику онкотрансформації MSI у жінок з МС та ГЗЕ дало можливість обґрунтовано зменшити кількість оперативних втручань на 79,2 % та мати об'єктивні дані для вибору методу радикального хірургічного втручання.

Для визначення оптимального плану обстеження жінки з високим ризиком КЕ необхідно враховувати дані сімейного онкоанамнезу. РМ, колоректальний рак, рак шлунка та тонкої кишки у багатьох випадках мають спільну генетичну та епігенетичну природу. Тому визначення MSI є дуже важливим як для окремих онкозахворювань, так і для виявлення синдрому Лінча для особисто пацієнтки і для членів її родини як жіночого, так і чоловічого роду. Визначення MSI у пацієнток з ризиком розвитку РМ має значення для всіх кровних родичів, оскільки, незважаючи на чітко визначені Амстердамські критерії щодо синдрому Лінча, все ж таки майже у 50 % пацієнтів вони відсутні. Тому інформація про спадкові генетичні зміни, які передують розвитку декількох видів раку, дуже важлива.

Ще одним важливим напрямом пацієнт-орієнтованого підходу є підвищення точності діагностики ГЗЕ шляхом зменшення кількості випадків СЗ. Для цього у 36 жінок проводили ГРС залежно від фази циклу. При підозрі на ПТМ – у першу фазу

(до 10 дня циклу). При підозрі на ГЕ – у другу фазу (з 18 дня циклу). Лише в одному випадку (2,8 %) отримали нез'ясований діагноз, який відповідав СЗ.

Висновки до розділу 6:

1. Визначення MSI у пацієток з МС як пацієток групи високого ризику з розвитку РМ та шлунково-кишкового тракту дає змогу отримати об'єктивну картину можливості онкотрансформації в кожному окремому випадку та, відповідно, вибрати й обґрунтувати пацієнт-орієнтовану тактику доцільності або недоцільності радикального оперативного лікування.
2. Усунення факторів ризику ендометріального онкогенезу (підтверджене станом MSI) у вигляді хірургічного лікування МС при довгостроковому спостереженні (2 та більше років) забезпечує в майбутньому як нормальний стан матки та додатків, так і шлунково-кишкового тракту.
3. Втілення визначення онкогенетичних маркерів у практичну діяльність при діагностиці стану ендометрія у жінок з МС дає можливість зменшити кількість необґрунтованих радикальних оперативних втручань, що поліпшує якість життя та пролонгує можливість дітонародження.

Матеріали цього розділу апробовані на наукових форумах [209 - 212].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розвиток сучасних новітніх технологій в Україні, втілення їх у широке коло практичної діяльності гінекологів, розробка якісних стандартів дослідження та лікування, що відповідають світовим науковим уявленням та практиці, надання НСЗУ можливості безоплатного обстеження та лікування вікових груп ризику щодо раку жіночих статевих органів привело до більш раннього виявлення онкологічних захворювань, що значно розширює межі «вікна виживання». Але, незважаючи на величезні фінансові витрати держави на проведення безкоштовних для пацієнток ГРС, кількість випадків РМ не має тенденції до зменшення.

Невідповідність заходів щодо зменшення кількості РМ у вигляді забезпечення медичних установ гістероскопами, безоплатної ГРС, поширеності УЗД, збільшення кількості консервативних міомектомій, використання лапароскопічних методик, втілення можливостей МРТ та багато іншого на сьогодні очевидна. Саме тому спроба визначити причини цього явища є своєчасною. У світі триває інтенсивне вивчення онкологічних поглядів на стан проблеми попередження РМ, але особливий інтерес становить питання позиції та можливостей практичних гінекологів щодо своєчасного визначення передракового стану матки, адекватного спостереження, вибору оптимального методу обстеження, лікування з обґрунтуванням реальної необхідності гістеректомії.

Для виявлення найбільш дискусійних та найменш вивчених питань проведено огляд сучасних досліджень щодо проблеми фонових, передракових та ракових захворювань матки. Відомо, що загальновизнаними факторами ризику РМ вважається тріада «О – ЦД – ГХ». Усі ці складові є проявом крайнього ступеня метаболічних змін, які вкладаються в таке сучасне визначення як МС, який може мати не тільки яскраву клінічну форму перебігу, але й субклінічні, стерті форми захворювання (наприклад, надлишкова вага та зміни антропометричних пропорцій без О, які забезпечують хронічну відносну гіперестрогенію; ІР, що призводить до порушення рецепторного апарату клітин ендотелію, печінки, м'язів, жирової тканини до інсуліну і розвитку гіперглікемії з усіма наслідками глюкозотоксичності; збільшення рівня контрінсулярного гормону кортизолу, що

призводить до розвитку хронічного стресу, імунодефіциту, запуску цитокінового запального каскаду та наявності хронічного запалення тканин ендотелію та інших). Стеатогепатоз, який розвивається повільно, не має клінічних проявів та визначається лише на УЗД, є основою порушення зв'язування та транспортування гормонів. Всі вони є визнаними факторами високого ризику онкогенезу. Тому закономірно увагу привернув факт необхідності виявлення розповсюдженості МС серед жінок з ГЗЕ, визначення можливостей діагностики ГЗЕ на етапі фонових чи передракових станів, оптимізації лікування, зменшення необґрунтованих радикальних операцій з видаленням органу, зменшення фінансового навантаження на державу і на конкретну особистість. Всі ці питання стали метою дослідження, для досягнення якої було сформульовано конкретні завдання.

Дослідження складалося із 7 етапів: аналітичний (аналіз літературних джерел); ретроспективний – аналіз 567 історій хвороб пацієнток, яким проводились ГРС або пайпель-біопсія; клініко-лабораторний зі спостереженням за 193 пацієнтками, визначенням біохімічних маркерів МС та антропометричних показників; етап верифікації доопераційних УЗ діагнозів ПГД та імуногістохімічними дослідженнями; етап визначення психологічного стану пацієнток; етап патоморфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень; етап статистичного аналізу та розробки пацієнт-орієнтованої тактики при діагностиці та лікуванні ГЗЕ у пацієнток із МС.

Пацієнтки були поділені методом сліпої рандомізації на основну групу (з МС) та групу порівняння. Основна група мала підгрупи залежно від виду патології: ГЕБА та ГЕЗА; ПТМ; сіра зона. Група порівняння складалася з підгрупи пацієнток з ГЗЕ без МС та з групи жінок з МС та без патології ендометрія.

Аналіз віку, анамнезу менструальної, генеративної функції, структури гінекологічних, соматичних захворювань та стану жінок виявив, що вірогідні відмінності у групах були відсутні. З 567 пацієнток, яким було виконано біопсію ендометрія, у 18 виявилася КЕ і вони були виключені з подальшого дослідження. Пацієнток з ГЕЗА було тільки 3, тобто в 6 разів менше, ніж пацієнток з РМ. Ці 3 пацієнтки були надалі проліковані відповідно до існуючих наказів МОЗ України,

що дало змогу уникнути в майбутньому розвитку в них онкопатології, зберегло життя, зменшило психологічне навантаження на жінок та їхніх близьких, знизило фінансові державні витрати. Тому пошук можливостей скринінгу початкових етапів трансформації ендометрія з нормального до атипового та РМ є дуже актуальним завданням, яке має і медичне, і соціальне, і державне значення.

Обстеження на МС пройшли 368 осіб. МС виявлено у 177 жінок (48,4 %), тобто майже у половини пацієнток з ГЗЕ. Якщо в популяції частіше за все виявляються ПТМ, то у жінок з МС частіше діагностувалась ГЕ (57,6 %), у 46,3 % спостерігались ПТМ, СЗ на фоні МС виявлена у 34,1 %. Необхідно визнати, що гістологічний опис, який відповідає СЗ, має зв'язок не з МС, а з фазою циклу, в яку була проведена біопсія. Помилка діагностики і нормальний стан ендометрія у пацієнток з МС спостерігався з такою ж частотою, як і в популяції, – 18,9 %.

Саме такий великий відсоток помилок у діагностиці ГЗЕ став підставою для проведення детального аналізу ситуації залежно від виду патології, наявності супутніх захворювань ендометрія, наявності чи відсутності МС. Верифікацію проводили за стандартом – гістологічним дослідженням, яке доповняли імуногістохімічним визначенням рецепторного апарату ендометрія до естрогенів, прогестерону, фактору проліферації Ki-67, маркером запалення СД 138.

Пацієнток з монопатологією – ПТМ (за даними ПГД) на тлі МС було 54 (22,6 %) від усіх жінок з поліпами. Але на етапі УЗ діагностики ПТМ визначено у 77,8 %. Збіг діагнозів спостерігався лише у 2/3 випадків. Оскільки третина випадків – це дуже значна частка пацієнтів, проведено додатковий аналіз з точки зору обґрунтованості виконання внутрішньоматкового втручання. І позитивним фактом стало те, що, незважаючи на відмінність діагнозів, втручання в порожнину матки було обґрунтованим. Тобто хибних ГРС не було.

Пацієнток із гістологічним діагнозом ПТМ але без МС також було 54 (22,6 %). Їх вік був меншим майже на 13 років. До операції третина з цих жінок мали хибний діагноз ГЕ. А загальну кількість жінок, у яких був повний збіг діагнозів до операції ГРС та після ПГД, склало лише 50,0 %. Це примушує замислитися над тим,

що треба змінити, які навчальні, методичні, дозвільні заходи повинні бути втілені, щоб виключити надалі такі помилки.

Групу, де ПТМ поєднувався з МС, склали 33 жінки із середнім віком 46 років. При УЗД виявлено ПТМ у 28 (84,85 %) пацієнток, ГЕ – у 39,4 % (13 жінок). У більшості з них виявлено підозру на поєднання поліпа та гіперплазії ендометрія. ПГ верифікація змінила ситуацію. ПТМ діагностовано у всіх випадках (оскільки саме наявність поліпа була критерієм відбору). Щодо ГЕ спостерігається її гіпердіагностика. Помилковий щодо ГЕ діагноз зустрічався на доопераційному етапі у 6,5 разу ($p < 0,001$) частіше, ніж його було виявлено гістологічно. Це ще раз привертає увагу до складності діагностики саме ГЕ та необхідності затвердження чітких та обов'язкових критеріїв, на які треба спиратися при проведенні УЗД.

Але основну увагу привертає «сіра зона». Це невизначений стан ендометрія, який не дає можливості ні підтвердити, ні виключити патологію ендометрія. Тобто жінки з таким проміжним станом ендометрія не мають подальшого плану ані спостереження, ані лікування. Таких у групі виявилось більше ніж половина (54,6 %). І це та проблема, яка потребує негайного вирішення.

У групі з 92 пацієнток, де кінцевим ПГД була ГЕ, початковим діагнозом (за УЗД) гіперплазія ендометрія була лише у 65,2 %. ПТМ у пацієнток цієї групи на попередньому етапі встановлено більш як у третини пацієнток (31,5 %). Більш ніж у половини (51,2 %) пацієнток спостерігалась монопатологія, тобто лише ГЕ. Решта (47,8 %) мали множинну патологію, де в 16,3 % ГЕ поєднувалася з поліпами тіла матки, у 10,9 % – з поліпом шийки матки, у 15,2 % – з субмукозною міомою, у 5,4 % – з аденоміозом та в 9,8 % – з іншою патологією.

Привертає увагу низький відсоток ХЕ у групі з ГЕ (2,2 % діагностовано та 1,1 % запідозрено). Проте у пацієнток з ПТМ ХЕ діагностовано у майже у чверті (23,9 %), а ще у 6,0 % випадків його було запідозрено та рекомендовано додаткове визначення імуногістохімічних маркерів запалення. Отримані дані свідчать про доцільність визначення маркерів запалення при верифікації діагнозу ПТМ та в якості контролю за ефективністю лікування, тоді як при ГЕ ці дослідження мають

проводитися тільки персоніфіковано, при плануванні вагітності, а з рутинної діагностики ГЕ вони мають бути виключені.

Щодо СЗ було виявлено закономірність. При проведенні ГРС (при попередньому УЗ діагнозі ГЕ) у II фазу циклу, як рекомендовано наказом МОЗ № 676, СЗ в жодному випадку не спостерігалась. Тобто всі жінки мали верифікований діагноз та отримували належне спостереження та лікування. При проведенні ГРС у першу фазу циклу при ГЕ у багатьох випадках ПГД був нез'ясованим, що робить інтервенційне втручання в порожнину матки хибним, а долю обстежених жінок невизначеною, адже лише прецизійний діагноз дає можливість призначити адекватне лікування відповідно до наказів та протоколів МОЗ України.

Серед пацієнток з ГЕБА переважали жінки з МС, число яких склало майже третину (28,3 %) від загальної кількості хворих на ГЕ, тоді як жінки з аналогічним діагнозом але без МС склали лише п'яту частину (20,7 %). Середній вік жінок групи з МС перевищував показники групи без МС на 10 років і складав, відповідно, 46,1 та 36,0 років, що відповідає існуючим уявленням про розвиток рецепторної недостатності при старінні й активацію онкогенезу з віком.

Незважаючи на наявність О (як підшкірного, так і вісцерального), у пацієнток з МС точність доопераційної ендометріальної діагностики обох груп вірогідно не відрізнялась. При МС у пацієнток ГЕ діагностовано у 69,2 % випадків, а ПТМ – у 15,4 %; в групі без МС ці показники склали, відповідно, 73,7 % та 15,8 %. В обох групах (з та без МС) переважно виконана ГРС: 88,5 % та 84,2 %. Логічно, що серед жінок старшої вікової групи (з МС) пацієнток у стані менопаузи та з порушенням менструального циклу було більше. Після ПГД виявилося, що в групі пацієнток з МС повністю збігалися діагнози УЗД та ПГД у 61,5 %, а без МС – у 73,7 % випадків, не збігалися, відповідно, у 26,9 % та 26,3 %. У решти спостерігався частковий збіг діагнозів. Ці результати свідчать про більші труднощі при проведенні УЗ діагностики у пацієнток з МС (тобто при зовнішньому та вісцеральному ожирінні) і про необхідність додаткових розробок щодо діагностики ГЗЕ, оскільки більше чверті пацієнток мали помилковий діагноз на доопераційному етапі. Також необхідно розглянути питання про суворе дотримання розроблених державних

протоколів щодо УЗ діагностики маткової патології та внесення необхідних змін, які підвищують прецизійність діагностики.

Позитивним фактором є достатня обґрунтованість інтервенційних процедур (ГРС, пайпель-біопсія, ДВ), але відсоток хибних діагнозів повинен бути знижений, а тактика лікування патогенетична та персоніфікована.

Показники у групах пацієнток з МС та поєднаною матковою патологією були іншими. Так, середній вік жінок із МС був більшим і складав 51 рік. Відповідно і стан менопаузи спостерігався у 50,0 % жінок, 20,8 % жінок мали порушення циклу, а в 29,2 % циклічність менструацій була збережена. Середній вік жінок із поєднаною матковою патологією але без МС був вірогідно менший (на 8 років), ніж у пацієнток з МС, а тому і стан менопаузи зустрічався у меншій кількості пацієнток (5,0 %), порушення циклу спостерігались 15,0 %, а циклічні менструації реєструвались у 2,7 разу частіше (у 80,0 %). Зіставлення цих показників з попередніми групами з монопатологією ендометрія свідчить про те, що з віком кількість патології збільшується, спостерігається її поєднання.

Так, як і в попередніх групах, ожиріння утруднювало УЗД. Діагноз ГЕ виставлено до операції у 62,5 % пацієнток в групі з МС та поєднаною матковою патологією і у 55,0 % у жінок без МС. ПТМ, відповідно, у 42,8 % та 45,0 %; субмукозна міома – у 33,3 % та 10,0 %; поліп шийки матки – у 12,5 % та 15,0 %.

Патоморфологічна діагностика принципово змінила картину. ГЕБА (як критерій відбору) виявлено у всіх жінок обох підгруп. Але ПТМ діагностовано у групі з МС в 1,7 разу рідше, тоді як у групі без МС поліпи діагностовані точно. Така ж картина спостерігалась і з підслизовою лейоміомою, яка виявлялася частіше в 1,5 разу в групі з МС та достатньо точно виявлялася у групі без МС. Тобто при проведенні УЗД у жінок з МС спостерігається гіпердіагностика ПТМ та гіподіагностика субмукозних міом. Збіг діагнозів у групі з МС реєструвався у 20,8 % пацієнток, а в групі без МС – у 30,0 %, частковий збіг – у 75,0 % та в 60,0 % відповідно, а розбіжність – у 4,2 % та 10,0 %. Виявлені помилки діагностики призводять до проблем, які потребують вирішення, зміни парадигми сонологічної діагностики та розробки критеріїв її контролю.

ГЕЗА була виявлена лише у 3 пацієток – 3,3 % від усіх випадків ГЕ та 0,5 % від усіх внутрішньоматкових втручань. А КЕ виявлено в 6 раз частіше, у 3,2 % від загальної кількості операцій. Це не дає підстави провести окремий аналіз цієї групи, але вказує на необхідність пошуку методів визначення саме передракового стану ендометрія, коли існує можливість лікування без втручання онкологів, значного психологічного напруження та фінансового навантаження.

Проведені дослідження виявили значну групу пацієток, які після оперативного втручання зі всіма його наслідками (як особистими, так і соціальними) залишаються без будь-якого діагнозу. Проміжний стан між нормою та патологією, визначений як СЗ, не входить до будь-яких класифікаційних рубрик, не має затверджених стандартів подальшого обстеження чи лікування. Ця група пацієток склала п'яту частину (20,9 %) від усіх випадків. Саме в них отримано ПГД про порушену проліферацію ендометрія, про ознаки неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів, про наявність у них зворотного розвитку секреторних змін. Всі ці висновки не дають підстави визначитись із подальшою тактикою. Їх не можна віднести ані до нормального фізіологічного стану, ані до патологічних станів, оскільки вони ніде не описані і стандартів для їх спостереження та лікування також не існує. Виявилося, що ці жінки були дітородного віку (середній вік – 37 років). У більшості з них показанням до внутрішньоматкової інтервенції було УЗД (79,8 %). Але, на відміну від усіх інших груп, у 16,8 % пацієток приводом для втручання стали безпліддя або контроль за перебігом лікувального процесу. Привертає увагу те, що у всіх випадках входження в порожнину матки відбувалось у першу фазу циклу і в більшій, ніж в інших групах, кількості випадків отримання біоптату за допомогою пайпель-біопсії. Це наводить на думку про необхідність визначення чітких термінів проведення пайпель-біопсії, яка, до того ж, у частині випадків при проведенні її в першу фазу циклу була неінформативною через відсутність матеріалу для дослідження.

Аналіз попередніх УЗД виявив, що частіше за все на інтервенційне втручання направляли внаслідок виявлення ГЕ (54,6 % жінок), ПТМ (23,4 %), субмукозної міоми (12,6%), ХЕ (10,9 %), поліпів шийки матки (10,9 %) та інших причин (10,1

%). Але наступне ПГД ці діагнози не підтвердило. В жодному з випадків не було діагностовано ГЕ або ПТМ. Патогістологи чітко вказують на неможливість точної діагностики при отриманні матеріалу в невідповідну фазу циклу, про необхідність дослідження при підозрі на ГЕ в другу фазу менструального циклу. Дотримання цього терміну надала можливість зовсім не отримувати ПГ висновку, який би відповідав стану СЗ та надавати медичну допомогу відповідно до розроблених вітчизняних та світових стандартів. Безумовно, проводити ГРС у другу фазу циклу набагато складніше, потребує більшого часу, більшої кількості рідини, що витрачається, інколи виникають технічні труднощі. Але процедура ГРС, всі витрати на неї проводяться саме для підвищення точності діагностики, для вибору персоніфікованого та прецизійного лікування. Тому необхідні чіткі стандарти планового внутрішньоматкового втручання для забезпечення точної діагностики та виключення повторної операції. Це стосується і пайпель-біопсії, проведення якої в невідповідні терміни або зовсім не дає можливості отримати матеріал для ПГД, або отримати нез'ясований діагноз СЗ. Адже даремне виконання коштовних інтервенційних втручань майже у п'ятої частини всіх обстежених пацієнток – дуже дороге задоволення, навіть для країн з високим рівнем прибутку. А вирішити цю проблему можливо практично безкоштовно.

Все це стосується ще однієї категорії жінок. Проведене дослідження та дворічне спостереження за пацієнтками виявило, що у 12,4 % обстежених (тобто у 70 жінок) оперативне втручання проведено необґрунтовано, тобто воно було здійснено у здорових людей. І якщо це втручання та отриманий діагноз, що відповідає нормі, можна пояснити контролем після лікування у 8 жінок та наявністю порушень менструального циклу у 2 пацієнток, що цілком логічно, то у решти 60 жінок підставою для ГРС були хибні дані УЗД. Частіше за все це були: ГЕ – 47,1 % серед усіх здорових жінок, ПТМ – 20,0 %, підслизова лейоміома – 11,4 % та ХЕ – 11,4 %. Всі ці діагнози не були верифіковані, а внутрішньоматкові втручання виявилися хибними, ятрогенними. Вірогідних розбіжностей при аналізі даних залежно від метаболічного статусу не отримано.

Визначення точності, чутливості та прогностичного значення УЗД при ГЗЕ (порівняно зі стандартом діагностики – ПГД) виявило, що при УЗД ПТМ точність методу складає 62,82 % (95 % CI 54,73–70,41 %), специфічність – 50,94 % (95 % CI 36,84–63,94%), а чутливість – 68,93 % (95% CI 59,06–77,69 %). Все це свідчить про недостатню цінність такої діагностики та необхідність її вдосконалення, адже за таким діагнозом, згідно зі стандартом, показане інтервенційне втручання у порожнину матки. При діагностиці ГЕ чутливість методу УЗД склала всього 51,47 % (95% CI 39,03–63,78), специфічність – 59,09 % (95 % CI 48,09–69,46), а точність – 55,77 % (95 % CI 47,61–63,71). Ці дані також свідчать про незадовільні результати такої діагностики та потребують додаткових досліджень у вигляді пошуку причин ситуації та можливостей її виправлення. Але з позиції доцільності проведення інтервенційного втручання УЗ діагностика достатня.

Відомо, що всі тривалі захворювання формують психосоматичне коло. Але при поєднанні двох хронічних захворювань – МС, який за його складовими у вигляді ІР, вісцерального О, ГХ складає фундамент активації онкогенезу, та ГЗЕ – то на сьогодні його значення та вплив на психологічний статус жінок невідомі.

Тому проведено комплексне анкетування для визначення СТ та ОТ, наявності депресії та її вираженості, ЯЖ 88 жінок, які звернулись для проведення чергового УЗД та в яких були виявлені ГЗЕ та МС. Групу порівняння склали 25 жінок без патології ендометрія але з МС. Друге анкетування проводилось безпосередньо перед ГРС. Аналіз даних здійснювався після отримання результатів ПГД та розподілу пацієнток на групи залежно від виду патології.

При першому анкетуванні (до початку чергового УЗД), середній рівень СТ відповідав помірному рівню і вірогідно не відрізнявся у жінок різних груп і групи порівняння. Але привертає увагу невелика кількість жінок із низьким рівнем СТ у кожній підгрупі, що може бути наслідком впливу такого хронічного стану як МС.

На другому етапі анкетування СТ збільшилася, що є цілком логічним станом, але не перетнула межі помірного рівня, тоді як у кожній групі пацієнток збільшились випадки високого рівня СТ та зникли випадки низького рівня СТ. Визначення ОТ продемонструвало аналогічні тенденції. Її стан відповідав у

середньому помірному рівню, вірогідно не відрізнявся в різних підгрупах, але пацієнтки з низьким рівнем ОТ були одиничними, що також відповідає перманентному стану на захворювання МС. Вплив 3–4 тижнів очікування та підготовки до операції викликали емоційну нестабільність, збільшення середньої бальної оцінки на 48,5 %, зникнення осіб з низьким рівнем тривоги. Але загалом ОТ навіть перед операцією не перетинала межі помірного рівня.

Обстеження на наявність депресивних симптомів виявило, що, незважаючи на те, що жодна з пацієнток не скаржилась на депресію або які-небудь психоемоційні порушення, навіть у групі порівняння 80,0 % жінок мали ознаки легкої депресії, 8,0 % – помірну депресію, і лише 12,0 % взагалі її не мали. Це, з одного боку, свідчить про невідповідність скарг пацієнтів їх реальному стану, необ'єктивність власної оцінки та про необхідність активного виявлення психоемоційних розладів. З іншого боку, це говорить про адаптованість жінок до впливу такого тривалого стану як МС із його складовими у вигляді ожиріння та змін зовнішності, які не відповідають сучасності та модним трендам, що надає можливості комфортного існування без депресивних психологічних розладів.

В основній групі ситуація змінилась. Також жодна з жінок не скаржилась на зміни психоемоційного стану, вважаючи себе здоровою. Але дані анкетування виявили, що кількість жінок без депресії зменшилась на 4,0 %, з легкою депресією – на 13,0 %, проте з'явилися пацієнтки з ознаками помірної депресії (13,6 %) та вираженої депресії (3,4 %). Всі вони вважали свій стан природним після перенесеного covid-19 (на який вони перехворіли 3–6 міс. тому) або природною реакцією на війну, такою, що не потребує лікування. Це свідчить про необхідність активного виявлення психоемоційних розладів з наступною їх корекцією.

Аналіз залежно від виду патології виявив, що серед жінок з ГЕБА так, як і в групі порівняння, 12,5 % не мали ознак депресії, у 75,0 % діагностовано легку депресію, у 12,5 % – помірну. У підгрупі з ПТМ без депресії виявлено 8,3 % жінок, з легкою – 75,0 %, з помірною – 16,7 %. У підгрупі зі сполученою патологією (ГЕБА та поліпи тіла матки) без ознак депресії виявлено 4,2 % пацієнток, з легкою депресією – 70,8 %, з помірною – 25,0 %. Начебто ці цифри не мають вірогідних

відмінностей, але простежується тенденція до погіршення психологічного самопочуття при наявності поєднаної або більш тяжкої патології, яке жінки навіть не усвідомлюють і яке можна виявити та попередити його прогресування лише активним анкетуванням.

Ця тенденція підтверджується аналізом у групі пацієнток, де було виявлено найбільш важку патологію – ГЕЗА. Серед них лише 6,3 % було без ознак депресії. Випадки легкої депресії зменшилась при зіставленні з групою порівняння у 2,1 разу, при зіставленні з основною групою – в 1,8 разу. Проте випадки помірної депресії збільшились у 2,8 разу, а вираженої – у 5,5 разу. Важкої депресії не спостерігалось. Привертає увагу те, що навіть пацієнтки з помірною та вираженою депресією не вважали за необхідне звернутись по лікарську допомогу, займались самолікуванням фітопрепаратами або взагалі вважали, що це тимчасовий стан, який мине самостійно. Логічно припустити, що неадекватна оцінка фізичного стану відображається на психологічному рівні, формуючи коло психосоматичної патології, яку необхідно діагностувати та лікувати.

Оцінка ЯЖ виявила, що в жінок із МС без ГЗЕ фізичне функціонування відповідало нижній межі вікової норми. Тобто МС до певного часу (до клінічної маніфестації у вигляді атеросклерозу, важкого діабету, інсульту тощо) не дуже обмежує фізичні можливості та повсякденне життя пацієнток. При наявності субклінічних ГЗЕ у пацієнток основної групи показник фізичного функціонування знизився на 15 балів з його максимальним зменшенням у групі ГЕЗА (на 11,0 %). І навіть ці пацієнтки не усвідомлювали погіршення свого фізичного стану, незважаючи на зменшення можливості (майже на 50,0 %) носити сумки з продуктами, підніматися сходами тощо. Щодо можливостей обстежених жінок до рольового функціонування, то в групі порівняння вони були задовільними, незважаючи на МС та вагу.

Серед пацієнток основної групи також не було жодної скарги на труднощі у виконанні повсякденних обов'язків, за даними анкетування їх можливості зменшились лише на 7,1 %. Але аналіз анкет виявив, що більше третини жінок скоротили час на виконання справ, майже дві третини помітили, що роблять менше,

ніж було заплановано, витрачають на роботу більше часу та зусиль. Максимальні зміни спостерігались серед пацієток з ГЕЗА. Отримані дані свідчать про необ'єктивність самооцінки пацієнтками свого стану, про вплив органічної патології на психоемоційний стан людини та необхідність самоанкетування (за онлайн-калькуляторами) щодо оцінки якості життя 1–2 рази на рік для визначення необхідності позачергового обстеження у лікаря.

Один із параметрів оцінки ЯЖ – це інтенсивність болю. У жінок усіх груп, незалежно від МС та наявності ГЗЕ, цей показник відповідав фізіологічним віковим змінам. Це підтверджує, що при діагностиці доброякісної патології ендометрія наявність та інтенсивність болю не є інформативним показником, на який можна орієнтуватись для призначення або виключення необхідності обстеження.

Загальний стан здоров'я, який є невід'ємною складовою ЯЖ, у всіх обстежених жінок був задовільним і середня оцінка основної групи вірогідно не відрізнялася від групи порівняння, хоча і була на 7,7 бали нижча. Але розмах коливань бальної оцінки в межах груп та підгруп відрізнявся. У групі порівняння ці коливання перебували в межах від 86 до 100 балів, а в основній – 44–95. Максимальні зміни спостерігались у підгрупі ГЕЗА, де цей показник був вірогідно знижений на 22,2 %, але без усвідомлення пацієнтками погіршення свого загального стану.

Сумарний показник фізичного стану також був найгіршим у підгрупі з ГЕЗА, і ці пацієнтки також не змогли до анкетування адекватно оцінити свій стан, звернутися для обстеження та лікування.

Результати досліджень свідчать про те, що психосоматичний зв'язок формується дуже рано, на субклінічній стадії розвитку захворювання, а самооцінка фізичного стану у жінок із субклінічними ГЗЕ неадекватна, тому психоемоційні порушення, виявлення яких можливе при анкетуванні, практично безкоштовно, можуть стати підґрунтям для скринінгу необхідності позачергового обстеження.

Показники психологічного здоров'я у жінок основної групи також значно не відрізнялися від групи порівняння (за середньою оцінкою). Різниця між життєвою активністю основної групи та групи порівняння склала 10,3 %. А в групі

порівняння, незважаючи на наявність у пацієток МС, життєва активність була на достатньо високому рівні, сягаючи 85,8 бала. Але аналіз відповідно до нозологічного розподілу показав, що в підгрупі ГЕЗА була виражена неоднорідність у розмаху коливань бальної оцінки з наявністю найнижчих показників, які дорівнювали 35 балам. І дуже важливо, що навіть у такому стані пацієнтки не усвідомлюють своїх проблем. Соціальне функціонування пацієток групи порівняння було на достатньо високому рівні, що відповідає активній діяльності осіб із задовільним станом здоров'я. В основній групі рівень соціального функціонування також відповідав задовільному рівню. Але в групі ГЕЗА мало місце вірогідне зменшення середньої бальної оцінки й абсолютних значень коливань міні – максі, яке об'єктивно не оцінюється пацієнтками.

Щодо рольового емоційного функціонування жінок групи порівняння, то цей показник в них був знижений, але межі бальної оцінки були широкими (66–97 балів), що свідчить про наявність як пацієток зі зниженими емоційними можливостями, так і жінок із повністю збереженим емоційним станом. Характерно, що всі ці зміни не були розцінені як прояв захворювання, пацієнтки вважали їх тимчасовим явищем внаслідок перевтоми. Найнижча бальна оцінка та найменші показники коливань міні – максі так, як і в попередніх дослідженнях, спостерігались у другій підгрупі. Оцінка їх психічного здоров'я також відповідала значенням вікової групи і свідчила про відсутність у них обмежень щодо реалізації своїх здібностей та можливостей. В основній групі вірогідні зміни простежувались лише в пацієток другої підгрупи, які нижче оцінювали своє особисте благополуччя, задоволеність життям. Тобто в пацієток, у яких пізніше була виявлена передракова патологія і які не мали клінічних проявів захворювання, на підсвідомому рівні самооцінка стану була гіршою. Виявлення у пацієток основної групи при УЗД ГЗЕ та необхідність операції, безумовно, впливало на їх психоемоційний стан. Тому перед ГРС чи ДВ проведено повторне анкетування. Логічно, що рівень СТ збільшився у всіх підгрупах пацієток (рівномірно, в середньому на чверть), причому в кожній групі не виявлено жінок із низьким рівнем тривожності, проте збільшилась кількість пацієток з помірним і високим

рівнем. ОТ також змінилась протягом підготовки до ГРС. У більшості пацієнток підвищилась бальна оцінка, що свідчило про збільшення рівня емоційної нестабільності. Пацієнтки всіх груп продемонстрували збільшення стресової реакції майже на 50,0 %, причому між групами вірогідних розбіжностей не виявлено. Продовженням емоційної напруги став розвиток депресії у жінок з діагностованими при УЗД ГЗЕ, яких було направлено на ГРС. Тестування виявило, що жодна жінка не була індиферентною до попередньої операції. Жодної пацієнтки без ознак депресії не залишилось, вірогідно (на 41,4 %) зменшилась кількість жінок з легкою депресією та збільшилась з помірною та вираженою депресією. Майже 75,0 % жінок підлягали медикаментозній корекції внаслідок депресивного стану, яка не була проведена чи призначена. І, безумовно, це позначилось на стані їх ЯЖ.

Оцінка стану фізичного функціонування не дуже помітно для жінок, але знизилася у середньому на 10,0 % (а в підгрупі ГЕЗА – навіть на 15,4 %), також знизилася межа коливань на 29–11 балів. Щодо рольового функціонування простежується тенденція його збереження у період підготовки до оперативного втручання, незважаючи на підвищення тривожності та схильності до депресії.

Оцінка третьої складової фізичного компонента ЯЖ – больового синдрому – довела, що для ГЗЕ больовий синдром не є характерним, перебіг захворювань ендометрія на стадії фонових та передракових процесів безсимптомний, що підтверджує необхідність та важливість регулярної скринінгової діагностики.

Щодо змін загального стану здоров'я протягом періоду підготовки до ГРС простежується лише тенденція до його погіршення. У зіставленні з показниками групи порівняння середня бальна оцінка знизилась на 13,8 %, а в другій підгрупі – навіть на 28,3 %. Тобто при достовірному погіршенні загального стану здоров'я при доброякісній патології ендометрія пацієнтки не усвідомлюють свого стану.

Цей висновок підтверджує і сумарний показник фізичного здоров'я, який протягом підготовки до другого етапу обстеження зменшився на 7,5 бали. Оскільки больовий фактор не впливав на стан здоров'я та фізичної активності пацієнток, можна вважати, що такі зміни пов'язані зі станом психоемоційного напруження в передопераційний період. Оцінка складових психологічного компонента здоров'я

на другому етапі обстеження жінок з МС та ГЗЕ виявила, що, незважаючи на те, що життєву активність вважають індивідуальною характерологічною рисою, при виявленні в жінок підозри на захворювання ендометрія, їх життєва активність вірогідно знизилась (на 13,5 бали), а в підгрупі, де потім виявили ГЕЗА, – на 25,6 бали. Це свідчить про нездатність більшості пацієнток до адекватної оцінки стану свого здоров'я та необхідності дотримання існуючих рекомендацій щодо гінекологічного обстеження. А процес підготовки до операції не продемонстрував достовірного впливу на стан життєвої активності. Соціальне функціонування на етапі підготовки до ГРС навіть активувалось, що пояснюється підсвідомою спробою жінок активною трудовою, суспільною діяльністю знизити рівень тривожності та змінити «вектор думок», тобто сублімацією. Але підвищення соціального функціонування не вплинуло на емоційний фактор, і рівень емоційного функціонування ще більше знизився протягом періоду між першим та другим анкетуванням. Сумарний психологічний компонент здоров'я також продемонстрував погіршення ЯЖ протягом терміну між I та II етапом обстеження.

Загалом проведене в динаміці анкетування підтвердило існуюче уявлення про формування кола психосоматичної патології, навіть коли захворювання ендометрія мають субклінічний перебіг. На жаль, можливість пацієнток реально оцінити свій стан на доклінічному етапі мінімальна, що зумовлює доцільність втілення у практику сімейних та інших лікарів використання опитувальників для визначення ЯЖ та оцінки їх у динаміці, або доведення до свідомості пацієнтів необхідності використання самооцінки ЯЖ як скринінгового динамічного показника, погіршення якого зумовлює необхідність поглибленого обстеження.

Але ніякі опитувальники, скринінгове обстеження не можуть бути підставою для призначення лікування, тим більше оперативного лікування та/чи видалення органу. Існує етап верифікації діагнозу, і саме прецизійність діагнозу є основою для вибору того чи іншого методу лікування. Оскільки МС вже є базою формування чи прискорення онкогенезу, тому визначення у жінок з МС особливостей ГЗЕ є необхідною умовою вибору та призначення пацієнт-орієнтованої терапії. Проведене ПГД та імуногістохімічне дослідження показало, що, як і очікувалось,

метаболічні біохімічні зміни викликають перебудову архітекtonіки ендометрія. Стан хронічної гіперестрогенії, підвищення активності ароматази підшкірної клітковини, дії контрінсулярного гормону кортизолу, ефект глюкозотоксичності та стан стеатогепатозу, що притаманні МС, мають структурне відображення у вигляді потовщення ендометрія, надмірної складчатості та кістозних змін залоз, втрати строми між клітинами епітелію, зміною ядер клітин – аж до проявів атипії, підвищення експресії ER, зменшення експресії до PR та підвищення рівня маркера проліферації Ki-67, тобто формують розвиток ГЕ.

Але, крім вищевказаних метаболических розладів, надлишкова жирова тканина, яка має місце при МС, продукує у кров ще й біохімічні маркери запалення, що створює умови розвитку різної патології. Тому формування ПТМ у жінок із МС становить інтерес як для науковців, так і для лікарів-практиків.

У пацієнток із МС біоптатам ПТМ були притаманні явища проліферації. Залози були гіпертрофовані, у багатьох випадках – з ознаками їх проліферації, скупчення, значною кількістю мітозів, у ніжці залозисто-фіброзних поліпів залози оточувала строма з великою кількістю клітин. Майже три чверті клітин епітелію залоз та строми мали експресію до ER- α , а до PR – менше від п'ятої частини. Збільшення експресії естрогенових рецепторів при МС є логічним відображенням стану хронічної гіперестрогенії, що притаманний біохімічним зсувам надлишкової жирової тканини та збігається з даними інших дослідників. Безумовно, сучасні дослідження довели ключову роль генетичних мутацій у розвитку атипової ГЕ, надали роз'яснення, чому «фатальна тріада» у вигляді О, ЦД та ГХ не завжди призводить до розвитку РЕ. Але виявлені зміни структури ендометріальної тканини у пацієнток з МС та ГЗЕ, на жаль, є фоновим фактором активації генетичних мутацій, які неможливо відмінити. Ці дані підтверджуються також збільшенням рівня експресії антигену Ki-67 як фактора проліферації та оптичної щільності інтенсивності його світіння у пацієнток з МС та ГЗЕ. Отримані дані свідчать про наявність патогістохімічних змін тканини ендометрія при МС, які створюють умови для реалізації генетичних пошкоджень і які слід брати до уваги при вирішенні питання щодо отримання біоптату ендометрія. Тобто наявність МС або

декількох його складових є підставою для зміни вектора тактики спостереження на активне виявлення патології ендометрія та додаткового проведення імуногістохімічних досліджень маркерів гіперпроліферації ендометрія. А пацієнт-орієнтований підхід потребує диференціації вибору методу отримання біоптату, терміну його отримання та обсягу досліджень (гістологічне чи гістологічне та імуногістохімічне) і повністю залежить від наявності, ступеня вираженості, тривалості факторів ризику розвитку та прогресування ГЗЕ.

Але якщо з методом отримання біопсійного матеріалу та обсягом дослідження на сьогодні все зрозуміло, то термін отримання матеріалу ще остаточно не обґрунтовано. Це пов'язано з певними морфологічними дефініціями, які не тільки не дають можливості отримати прецизійну діагностику, а навіть не надають інформації про стан тканини, що досліджується, не відповідають критеріям ані патології, ані фізіологічної норми (так звана «сіра зона»). Результати вивчення 567 ПГД з приводу діагностованої при УЗД патології ендометрія виявили, що майже у п'ятій частині пацієнток (20,99 %) визначається стан, який не має назви не тільки в різних міжнародних класифікаціях, але навіть у морфологів. У ПГД таких пацієнток мають місце подібні записи: «ендометрій у фазі порушеної проліферації після зворотного розвитку секреторних змін» або «ендометрій у фазі порушеної проліферації з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів». Тобто не спостерігається ані норма, ані патологія, що не дає можливості верифікувати попередній УЗ діагноз і, відповідно, не дає змоги скласти патогенетично обґрунтований план лікування чи спостереження. Здебільшого патоморфологи надають у таких випадках рекомендацію повторити біопсію ендометрія у другу фазу циклу, що є фінансово обтяжливим для держави та фізично і психологічно несприятливим для пацієнток.

Після отримання подібних висновків та взяття до уваги рекомендацій патогістологів було розділено терміни проведення ГРС залежно від діагнозу, отриманого на етапі скринінгу. При підозрі на ПТМ біоптат отримували у першу фазу циклу, а при попередньому діагнозі ГПЕ – у другу, переважно на 19–24 день циклу. Подібна тактика дала позитивні результати і з 36 випадків ГРС із біопсією

лише в одному випадку (проведеній ГРС на 16 день циклу) отримали нез'ясований результат, що належить до СЗ. Все це дає підставу для перегляду існуючих рекомендацій щодо проведення ГРС у першу фазу циклу та повернення до попереднього наказу МОЗ, де чітко визначені вимоги патогістологів щодо оптимальних умов проведення ПГД.

Але всі складові пацієнт-орієнтованого підходу з урахуванням змін, притаманних МС, не дають можливості прогнозувати розвиток ГЕЗА та РМ. Так, кількість випадків виявлених онкозахворювань ендометрія у 6 разів перевищує кількість випадків виявленої атипової гіперплазії. Тобто, незважаючи на всі витрати суспільства у вигляді безоплатних біопсій, ГРС, ми й досі не маємо можливості визначити, які випадки ГЕ будуть прогресувати до атипової форми, а які будуть регресувати чи перебувати у стабільному статусі доброякісної неатипової гіперплазії. Також уже відомо, що мутації в деяких генах репарації (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) є відповідальними за декілька форм раку, у тому числі і РЕ. Тому маркери MSI з успіхом визначаються для виявлення та прогнозування перебігу раку, вибору методу лікування. При ГЕЗА генетичні зміни, що передують розвитку РМ, спостерігаються у 92 % пацієнток. Саме тому при ГЕЗА передбачається активна хірургічна тактика лікування. Видалення органу при фоновому стані ендометрія, навіть в умовах метаболічної активації, як це спостерігається при МС, не є патогенетично обґрунтованим. Тому логічною є спроба виявлення маркерів MSI в умовах ГЕБА з невідомим станом спадкових генетичних мутацій в умовах метаболічної активації.

Було проведено визначення таких маркерів MSI: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11. Згідно з існуючими стандартами, якщо хоча б один із цих маркерів виявлявся негативним, ендометрій вважався мікросателітно нестабільним, тобто перебував у стані субклінічного прогресування ланцюга «нормальний ендометрій – ГЕ без атипії – ГЕ з атипією – рак ендометрія». Визначення генетичних пошкоджень на підставі маркерів MSI проведено 24 пацієнткам з МС, тому що саме складові МС є визнаними факторами ризику

розвитку РЕ. У 21 пацієнтки підтверджено мікросателітну стабільність, тобто відсутність генетичних пошкоджень, які активують онкотрансформацію ендометрія. Їм обрано консервативну тактику лікування, а спостереження протягом року (а в більшості – двох років) та контрольні пайпель-біопсії довели адекватність та ефективність обраної тактики. Три пацієнтки (14,3 %) пройшли подальше баріатричне лікування та успішно позбулися тріади ризику РЕ (ожиріння, гіперглікемії, ГХ). Спостереження тривають.

MSI була виявлена у трьох пацієнток. Їм була надана інформація про всі види ризиків, про необхідність обстежень родичів 1 та 2 лінії, про доцільність спостереження за станом ШКТ, проходження колоноскопії та ФГДС згідно із протоколом МОЗ, навіть після проведення радикального оперативного втручання. Своєчасно проведена операція дала змогу запобігти кінцевої онкотрансформації ендометрія з виключенням наступної променевої та хіміотерапії.

Отримані результати дають можливість вважати визначення MSI у пацієнток з МС (тобто групи з факторами високого ризику РЕ) раціональною складовою пацієнт-орієнтованої терапії, яка уможливила зменшення кількості патогенетично необґрунтованих гістеректомій на 79,2 %, призначення адекватного подальшого спостереження як безпосередньо жінкам, так і їх родичам 1 та 2 лінії відповідно до Амстердамських рекомендацій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове розв'язання актуального наукового завдання сучасної гінекології – оптимізації лікування гіперпластичних станів ендометрія у жінок з МС шляхом поліпшення діагностики та розробки пацієнт-орієнтованого підходу до вибору тактики ведення на підставі визначення метаболічних чинників ризику, підвищення точності діагностики залежно від виду патології та терміну отримання біоптату, вивчення психологічного стану пацієнток з різними формами захворювання, отримання уявлень про морфологічні зміни ендометрія в умовах МС, визначення ознак мікросателітної нестабільності ендометрія як активаторів мутаційних змін, властивих онкогенезу, та лікування. Одержані результати надають змогу сформулювати такі висновки.

1. Захворюваність на метаболічний синдром як фактор високого ризику раку ендометрія серед пацієнток, обстежених з приводу гіперпластичного процесу ендометрія, складає 48,4 %. Серед жінок з гістологічно підтвердженою гіперплазією ендометрія – 57,6 %; серед пацієнток з поліпами тіла матки – 46,3 %; серед пацієнток із «сірою зоною» – 34, %, серед пацієнток з фізіологічним станом ендометрія – 18,9 %.
2. Незалежно від метаболічного стану, наявності чи відсутності метаболічного синдрому, кількість помилок при діагностиці патології ендометрія дуже висока. У жінок з поліпами тіла матки повний збіг ультразвукового та патогістологічного діагнозів спостерігався у 41,04 % випадків, частковий – у 50,0 %, цілковита відмінність – у 8,96 %. У пацієнток з гіперплазією ендометрія повний збіг діагнозів спостерігався у 45,7 % випадків, частковий – у 37,0 %, цілковита відмінність – у 17,4 %. У 20,99 % виявлена «сіра зона», яка не відповідає жодній нозологічній класифікації, тобто не має ані клінічного, ані морфологічного діагнозу. Метаболічний синдром є фактором обтяження з тенденцією до збільшення кількості помилок при різних патологіях ендометрія, з максимальною кількістю – при гіперплазії ендометрія.

3. Патогістологічна верифікація діагнозів при внутрішньоматкових втручаннях довела, що чутливість трансвагінальної ультразвукової діагностики при поліпах тіла матки склала 68,93 % (95 % CI 59,06–77,69), специфічність – 50,94 % (95 % CI 36,84–63,94), точність – 62,82 % (95 % CI 54,73–70,41). При гіперплазії ендометрія чутливість склала 51,47 % (95 % CI 39,03–63,78), специфічність – 59,09 % (95 % CI 48,09–69,46), точність – лише 55,77 % (95 % CI 47,61–63,71). Низька діагностична цінність ультразвукової діагностики щодо точності різних діагнозів свідчить про необхідність вивчення причин такої високої кількості хибнопозитивних результатів.
4. Психологічний стан жінок з МС без патології ендометрія відповідає задовільним результатам. При наявності доброякісних ГЗЕ (на етапі необізнаності пацієнок про наявність патології) простежується тенденція до погіршення стану психічного здоров'я (середня оцінка склала 76,9 бали), яка максимально виражена при атиповій ГЕ (69,9 бали). Після отримання інформації про наявність ГЗЕ у пацієнок з МС збільшився рівень ситуативної тривожності (у середньому на 9,6 бали, $P < 0,05$), особистої тривожності – на 17,7 бали ($P < 0,05$), кількість випадків депресії та її тяжкість ($P < 0,05$), виявилось погіршення стану психічного здоров'я 73,0 (35–94), особливо в групі з атиповою гіперплазією – 64,0 (35–90). Всі зміни були субклінічними, пацієнтки не усвідомлюють свого фізичного чи психічного стану, але при анкетуванні надають відповіді, що відображають реальний стан.
5. В умовах метаболічних порушень, властивих МС, в ендометрії простежується: його потовщення, кістозні зміни залоз, їх надмірна складчатість, втрата строми між клітинами епітелію, зміни ядер клітин (аж до проявів атипії), підвищення експресії рецепторів естрогену (57,0 %), зменшення експресії рецепторів прогестерону (13,0 %) та підвищення помірної позитивної («++») реакції Ki-67 (у ядрах епітеліальних клітин $5,1 \pm 0,02$; у клітинах строми $4,3 \pm 0,03$), що відповідає стану відносної

хронічної гіперестрогенії, підвищенню активності ароматази та дії кортизолу.

6. Розроблений пацієнт-орієнтований підхід до діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток з МС, який передбачає доповнення існуючого протоколу такими пунктами, як: обстеження на МС жінок з ожирінням та гіпертонічною хворобою; онлайн-анкетування для визначення порушень психосоматичного стану; проведення біопсії ендометрія у II фазу циклу при УЗ підозрі на гіперплазію; визначення при гіперплазії ендометрія маркерів мікросателітної нестабільності (маркерів онкогенезу MLH-1; MSH6; PMS2; MutS) дає можливість зменшити кількість оперативних втручань на 79,2 %, підвищити точність діагностики, мати об'єктивні дані для індивідуалізованого вибору оптимального методу лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення психосоматичного стану пацієнток за допомогою опитувальників є інформативним сканом стану їх здоров'я, що не потребує фінансового навантаження, спеціальної апаратури, витрат часу медичного персоналу (оскільки може здійснюватись в онлайн-режимі на власних телефонах), і разом з тим є скринінговим тестом необхідності подальшого поглибленого або дострокового обстеження.
2. Пацієнток з ожирінням, гіпертонічною хворобою слід додатково обстежувати на наявність метаболічного синдрому, а при наявності гіперплазії ендометрія проводити додаткове дослідження біоптату на мікросателітну нестабільність.
3. Усіх жінок з метаболічним синдромом та гіперплазією ендометрія, у яких виявлено мікросателітну нестабільність (мутації MLH-1, MSH6, PMS2, MutS) необхідно повідомити про значну ймовірність у них синдрому Лінча та необхідність додаткових досліджень відповідно до сучасних світових настанов (щорічна колоноскопія та фіброезофагогастродуоденоскопія – з 22 та 27 років відповідно; УЗД матки та додатків – з 27 років, мамографія – з 30 років). При наявності мутації MLH1, згідно з існуючими настановами, починаючи з 22 років потрібне щорічне проведення МРТ голови, якщо є хоч один випадок пухлини мозку в родині.
4. Пацієнткам з мікросателітною нестабільністю треба надати інформацію про те, що в їх родичів ризик мутацій та, відповідно, раку ендометрія, колоректального і деяких інших видів раку складає 50,0 %, тому їм слід рекомендувати генетичне обстеження з визначенням індивідуального плану спостереження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015. Vol. 136. Issue 5. P. E359–E386. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- [2] Jones A., Teschendorff A. E., Li Q., Hayward J. D., Kannan A., Mould T., West J., Zikan M., Cibula D., Fiegl H., Lee S.-H., Wik E., Hadwin R., Arora R., Lemech C., Turunen H., Pakarinen P., Jacobs I. J., Salvesen H. B., Bagchi M. K., Bagchi I. C., Widschwendter M. Role of DNA Methylation and Epigenetic Silencing of HAND2 in Endometrial Cancer Development. *PLoS Medicine*. 2013. Vol. 10. Issue 11. P. e1001551. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001551>.
- [3] Ring K. L., Mills A. M., Modesitt S. C. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022. Vol. 140. № 6. P. 1061–1075. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>.
- [4] Rodriguez A. M., Schmeler K. M., Kuo Y.-F. Lack of improvement in survival rates for women under 50 with endometrial cancer, 2000–2011. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016. Vol. 142. P. 783–793. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2092-1>.
- [5] Gressel G. M., Parkash V., Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015. Vol. 131. P. 234–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.031>.
- [6] Bilir E., Kahramanoğlu İ. The role of hysteroscopy in fertility preservation in endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: a semi-systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. Vol. 308. P. 1113–1126. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06960-7>.
- [7] Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Bozkurt U., Akgul M., Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest*. 2011. Vol. 72. P. 10–14.

[8] Aldarazi K., Omran H., Jassim N. M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022. Vol. 51. P. 102337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102337>.

[9] Kubyshkin A. V., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Kovalenko Ye. P., Litvinova S. V., Filonenko T. G. et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflammation Research*. 2016. Vol. 65. P. 785–794. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>.

[10] Zhao J., Jiao W., Sui X., Zou J., Wang J., Lin Z. Construction of a prognostic model of luteolin for endometrial carcinoma. *Am J Transl Res*. 2023. Vol. 15. P. 2122–2139.

[11] Ryu K.-J., Kim M. S., Lee J. Y., Nam S., Jeong H. G., Kim T. et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5. P. e2243951. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43951>.

[12] Ryu K.-J., Kim M. S., Lee J. Y., Nam S., Jeong H. G., Kim T. et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5. P. e2243951. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43951>.

[13] Sznurkowski J. J., Rys J., Kowalik A., Zolciak-Siwinska A., Bodnar L., Chudecka-Glaz A. et al. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *J Clin Med*. 2023. Vol. 12. P. 1480. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041480>.

[14] Trimble C. L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., Lim P. C., Burke J. J. et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006. Vol. 106. P. 812–819. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21650>.

[15] Zhao X., Niu J., Shi C., Liu Z. Levonorgestrel-releasing intrauterine device plus metformin, or megestrol acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma: a prospective,

randomized, blind-endpoint design trial protocol. *Reprod Health*. 2022. Vol. 19. P. 206. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01513-8>.

[16] Salman M. M. C., Usubutun A., Boynukalin K., Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2010. Vol. 21(2). P. 97–101. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.97>.

[17] Reed S. D., Urban R. R. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia. *UpToDate*. 2019. P. 1–21.

[18] Emons G., Beckmann M. W., Schmidt D., Mallmann P. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) for the U commission of the GOWG, Endometriumhyperplasien NW Der. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. Vol. 75. P. 135–136. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396256>.

[19] Giuntoli R., Zacur H., Go B., Garcia R., Falk S. Classification and Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. 2014. URL: https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?source=see_link.

[20] Bell D. W., Ellenson L. H. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019. Vol. 14. P. 339–367. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043609>.

[21] Fang X., Zhang T., Chen Z. Solute Carrier Family 7 Member 11 (SLC7A11) is a Potential Prognostic Biomarker in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma. *Int J Gen Med*. 2023. Vol. 16. P. 481–497. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S398351>.

[22] Karamurzin Y., Rutgers J. K. L. DNA Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2009. Vol. 28. P. 239–255. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31818d8fe6>.

[23] McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36. P. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.

[24] Bovolini A., Garcia J., Andrade M. A., Duarte J. A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021. Vol. 42. P. 199–214. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>.

[25] Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Annals of Oncology*. 2011. Vol. 22. P. 884–889. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq464>.

[26] Wanderley M. da S., Alvares M. M., Vogt M. de F. B., Sazaki L. M. P. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016. Vol. 38. P. 506–511. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593774>.

[27] Yela D. A., Pini P. H., Benetti-pinto C. L. Comparison of endometrial assessment by transvaginal ultrasonography and. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018. Vol. 143. P. 32–36. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12567>.

[28] Lacey J. V., Sherman M. E., Rush B. B., Ronnett B. M., Ioffe O. B., Duggan M. A. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28. P. 788–92. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>.

[29] Dolanbay M., Kutuk M. S., Uludag S., Bulut A. N., Ozgun M. T., Ozcelik B. et al. Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. *Ginekol Pol*. 2015. Vol. 86. P. 753–758. DOI: <https://doi.org/10.17772/gp/57813>.

[30] Owings R. A., Quick C. M. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2014. Vol. 138. P. 484–491. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0709-RA>.

[31] Sahin E., Eraslan Sahin M., Dolanbay M., Ozcelik B., Akgun H., Saatci C. Induction of apoptosis by metformin and progesterone in estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats: involvement of the bcl-2 family proteins. *Gynecological Endocrinology*. 2018. Vol. 34. P. 433–436. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409708>.

[32] Hapangama D. K., Kamal A. M., Bulmer J. N. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update*. 2015. Vol. 21. P. 174–193. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu053>.

[33] Vineis P., Schatzkin A., Potter J. D. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31. P. 1703–1709. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq087>.

[34] O'Hara A., Bell D. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet*. 2012. P. 33–47.

[35] Jin W., Zhuang X., Lin Y., Zhao X. Integrating ferroptosis-related genes (FRGs) and prognostic models to enhance UCEC outcome prediction and therapeutic insights. *J Appl Genet*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-023-00779-3>.

[36] Шешукова Н. А., Макаров И. О., Овсяникова Т. В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. № 3. С. 5–10.

[37] Сидорова И. С., Макаров И. О., Унанян А. Н., Власов Р. С., Карпов Д. В. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010. № 3. С. 4–21.

[38] Kim J. J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2010. Vol. 28. P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242998>.

[39] Aldarazi K., Omran H., Jassim N. M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022. Vol. 51. P. 102337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102337>.

[40] Григоренко А. Н. Гиперплазия эндометрия – вопросов больше, чем ответов. *Reproductive Endocrinology*. 2017. Vol. 3. P. 31–43.

[41] McCampbell A., Broaddus R., Loose D., Davies P. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res*. 2006. Vol. 12. P. 6373–6378.

[42] Samuel V.T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.*2016. Vol. 126. P. 12–22. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.thesis.

[43] Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D. et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. Vol. 37. P. 286–295. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>.

[44] Manning-Geist B. L., Liu Y. L., Devereaux K. A., Paula A. D. C., Zhou Q. C., Ma W. et al. Microsatellite Instability–High Endometrial Cancers with *MLH1* Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clinical Cancer Research.* 2022. Vol. 28. P. 4302–4311. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0713>.

[45] Manning-Geist B. L., Liu Y. L., Devereaux K. A., Paula A. D. C., Zhou Q. C., Ma W. et al. Microsatellite Instability–High Endometrial Cancers with *MLH1* Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clinical Cancer Research.* 2022. Vol. 28. P. 4302–4311. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0713>.

[46] Jovanovic A. S., Boynton K. A., Mutter G. L. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 1917–1921.

[47] Friedenreich C. M., Biel R. K., Lau D. C. W., Csizmadi I., Courneya K. S., Magliocco A. M. et al. Case-Control Study of the Metabolic Syndrome and Metabolic Risk Factors for Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2011. Vol. 20. P. 2384–2395. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0715>.

[48] Shan W., Ning C., Luo X., Zhou Q., Gu C., Zhang Z. et al. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: A prospective cross-sectional study. *Gynecol Oncol.*2014. Vol. 132. P. 606–610. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.004>.

[49] Sletten E. T., Arnes M., Lysa L. M., Moe B. T., Straume B., Orbo A. Prediction of Relapse After Therapy Withdrawal in Women with Endometrial Hyperplasia: A Long-term Follow-up Study. *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37. P. 2529–2536. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11595>.

[50] Ryu K.-J., Kim M. S., Lee J. Y., Nam S., Jeong H. G., Kim T. et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022. Vol. 5. P. e2243951. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43951>.

[51] Ren X., Liang J., Zhang Y., Jiang N., Xu Y., Qiu M. et al. Single-cell transcriptomic analysis highlights origin and pathological process of human endometrioid endometrial carcinoma. *Nat Commun.* 2022. Vol. 13. P. 6300. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33982-7>.

[52] Daud S., Jalil S. S. A., Griffin M., Ewies A. A. A. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2011. Vol. 159. P. 172–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.023>.

[53] Van den Bosch T. Benign Disease of the Uterus. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology* / Edmonds K., Christoph L., Bourne T.(editors). 9th ed. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2018.P. 823–834. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119211457.ch59>.

[54] Jiang J. Endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 226. P. 734–735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.013>.

[55] Munro M. G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019. Vol. 111. P. 629–640. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.008>.

[56] Vitale S. G., Haimovich S., Laganà A. S., Alonso L., Di Spiezio Sardo A., Carugno J. et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021. Vol. 260. P. 70–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>.

[57] Raz N., Feinmesser L., Moore O., Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options – a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2021. Vol. 30. P. 278–87. DOI: <https://doi.org/10.1080/13645706.2021.1948867>.

[58] Chandra V., Kim J. J., Benbrook D. M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016. Vol. 27. P. e8. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.

[59] Sanderson P. A., Critchley H. O. D. D., Williams A. R. W. W., Arends M. J., Saunders P. T. K. K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017. Vol. 23. P. 232–254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.

[60] Westin S. N., Fellman B., Sun C. C., Broaddus R. R., Woodall M. L., Pal N. et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 224. P. 191.e1-191.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.032>.

[61] Cruz García A. M., Pérez Morales E., Ocón Padrón L., Pérez Matos C., Santana Suárez A., Emergui Zrihen Y. et al. Asymptomatic endometrial thickening in postmenopausal women: predictor of malignant pathology? *J Obstet Gynaecol.* 2023. Vol. 43. P. 2160928. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2160928>.

[62] Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G. et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019. Vol. 299. P. 1233–1242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05103-1>.

[63] Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny.* 2017. Vol. 16. P. 107–111. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>.

[64] Kender Erturk N., Basaran D., Salman C. Comparison of endometrial cancer risk in patients with endometrial precancerous lesions: WHO 1994 vs EIN classification.

J Obstet Gynaecol. 2022. Vol. 42. P. 692–695. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1943338>.

[65] Travaglino A., Raffone A., Saccone G., Mollo A., De Placido G., Insabato L. et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019. Vol. 74. P. 676–687. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13776>.

[66] Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. *Obstetrics and Gynecology*. 2023. Vol. 142. P. 735–44. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005297>.

[67] Maksem J. A. Endometrial brush cytology of advanced postmenopausal endometrium: Does endometrial intraepithelial neoplasia exist in the absence of hyperplasia? *Diagn Cytopathol.* 1998. Vol. 19. P. 338–343. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199811\)19:5<338::AID-DC5>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199811)19:5<338::AID-DC5>3.0.CO;2-H).

[68] Vetter M. H., Smith B., Benedict J., Hade E. M., Bixel K., Copeland L. J. et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 222. P. 60.e1-60.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.002>.

[69] Clarke M. A., Long B. J., Sherman M. E., Lemens M. A., Podratz K. C., Hopkins M. R. et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 223. P. 549.e1-549.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.032>.

[70] Chaiken S. R., Bohn J. A., Bruegl A. S., Caughey A. B., Munro E. G. Hysterectomy with a general gynecologist vs gynecologic-oncologist in the setting of endometrial intraepithelial neoplasia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 227. P. 609.e1-609.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.055>.

[71] Kane S. E., Hecht J. L. Endometrial Intraepithelial Neoplasia Terminology in Practice: 4-year Experience at a Single Institution. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2012. Vol. 31. P. 160–165. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318227505a>.

[72] Usubutun A., Mutter G. L., Saglam A., Dolgun A., Ozkan E. A., Ince T. et al. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists. *Modern Pathology*. 2012. Vol. 25. P. 877–884. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.220>.

[73] Zhao F., Dong D., Du H., Guo Y., Su X., Wang Z. et al. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022. Vol. 221. P. 106906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106906>.

[74] Sanderson P. A., Critchley H. O. D., Williams A. R. W., Arends M. J., Saunders P. T. K. New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017. Vol. 23. P. 232–254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.

[75] Lax S. F. [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. *Pathologe*. 2019. Vol. 40. P. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0568-5>.

[76] Xu Z., Saikia K., Yuan L. Dedifferentiated endometrial carcinoma arising from serous carcinoma: Diagnostic challenges and recommendations. *Gynecol Oncol Rep*. 2023. Vol. 47. P. 101188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101188>.

[77] Sherman M. E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000. Vol. 13. P. 295–308. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880051>.

[78] Lax S. F. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 943. P. 75–96. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3.

[79] Kurman R. J., Cancer I. A. for R on, Organization WH. World Health Organization Classification of Tumours

[80] Monte N. M., Webster K. A., Neuberg D., Dressler G. R., Mutter G. L. Joint Loss of PAX2 and PTEN Expression in Endometrial Precancers and Cancer. *Cancer Res*. 2010. Vol. 70. P. 6225–6232. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0149>.

[81] Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Viggiani M., Giampaolino P., Insabato L. et al. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a

systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019. Vol. 299. P. 1511–1524. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05123-x>.

[82] Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Campanino M. R., Mollo A., De Placido G. et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019. Vol. 98. P. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13513>.

[83] Aoun B. A., Skala S. L. Utility of p63 and PTEN staining in distinguishing cervical microglandular hyperplasia from endometrial endometrioid carcinoma with microglandular/mucinous features. *Histopathology*. 2022. Vol. 80. P. 1102–1111. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14655>.

[84] Orbo A., Kaino T., Arnes M., Kopp M., Eklo K. Genetic derangements in the tumor suppressor gene PTEN in endometrial precancers as prognostic markers for cancer development: a population-based study from northern Norway with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 2004. Vol. 95. P. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.024>.

[85] Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 631. *Obstetrics & Gynecology*. 2015. Vol. 125. P. 1272–1278. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20>.

[86] Gültekin M., Dogan N. U., Aksan G., Ozgul N. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) the BS for GE (BSGE). *Management of Endometrial Hyperplasia*. 2016. Vol. 62. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000483>.

[87] Nees L. K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C. B. et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022. Vol. 306. P. 407–421. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>.

[88] Bel S., Billard C., Godet J., Viviani V., Akladios C., Host A. et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Vol. 216. P. 138–142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.07.013>.

[89] Clarke M. A., Long B. J., Del Mar Morillo A., Arbyn M., Bakkum-Gamez J. N., Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk with Postmenopausal

Bleeding in Women. *JAMA Intern Med.* 2018. Vol. 178. P. 1210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>.

[90] Trimble C. L., Method M., Leitaio M., Lu K., Ioffe O., Hampton M. et al. Management of endometrial precancers. *Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 120. P. 1160–1175. DOI: <https://doi.org/http://10.1097/AOG.0b013e31826bb121>.

[91] Liang Y., Lin B., Ye Z., Chen S., Yu H., Chen C. et al. Triple-high expression of phosphatase and tensin homolog (PTEN), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) may predict favorable prognosis for patients with Type I endometrial carcinoma. *J Cancer*. 2020. Vol. 11. P. 1436–1445. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.33720>.

[92] Ellenson L. H. Endometrial Carcinoma: the Interplay of Genetics and Hormones. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2023. Vol. 133. P. 274–282.

[93] Haruma T., Nagasaka T., Nakamura K., Haraga J., Nyuya A., Nishida T. et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. P. e0195655. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195655>.

[94] Liew P.-L., Huang R.-L., Wu T.-I., Liao C.-C., Chen C.-W., Su P.-H. et al. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin Epigenetics*. 2019. Vol. 11. P. 170. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0765-3>.

[95] Hong W., Abi-Raad R., Alomari A. K., Hui P., Buza N. Diagnostic application of KRAS mutation testing in uterine microglandular proliferations. *Hum Pathol*. 2015. Vol. 46. P. 1000–1005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.03.010>.

[96] Li L., Yue P., Song Q., Yen T.-T., Asaka S., Wang T.-L. et al. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2021. Vol. 253. P. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5566>.

[97] Shimizu K., Norimatsu Y., Kobayashi T. K., Sakurai M., Ogura S., Yoshizawa A. et al. Expression of immunoreactivity and genetic mutation in eosinophilic and ciliated metaplastic changes of endometrial glandular and stromal breakdown: cytodiagnostic

implications. *Ann Diagn Pathol.* 2009. Vol. 13. P. 89–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2008.12.007>.

[98] Dobrzycka B., Terlikowski S., Mazurek A., Kowalczyk O., Niklińska W., Chyczewski L. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009. Vol. 47. P. 65–68.

[99] Chapel D. B., Patil S. A., Plagov A., Puranik R., Mendybaeva A., Steinhardt G. et al. Quantitative next-generation sequencing-based analysis indicates progressive accumulation of microsatellite instability between atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia and paired endometrioid endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 2019. Vol. 32. P. 1508–1520. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0298-5>.

[100] Dieudonné A., Lambrechts D., Smeets D., Belmans ., Wildiers H., Paridaens R. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 90–95.

[101] Lee M., Piao J., Jeon M. J. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.* 2020. Vol. 61. P. 317–322. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317>.

[102] Chin J., Konje J. C., Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. Vol. CD007245. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007245.pub2>.

[103] Romero S. A., Young K., Hickey M., Su H. I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12. P. CD007245. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007245.pub4>.

[104] Ivanova T., Krikunova L., Ryabchenko N., Mkrtchyan L., Khorokhorina V., Salnikova L. Association of the apolipoprotein E 2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2015. Vol. 2015. P. 593658.

[105] Moore E., Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013. Vol. 23. P. 88–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2013.01.002>.

[106] van Hanegem N., Breijer M. C., Slockers S. A., Zafarmand M. H., Geomini P. M. A. J., Catshoek R. et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017. Vol. 124. P. 231–240. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14126>.

[107] Brooks P. G., Serden S. P. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1988. Vol. 158. P. 1354–1357. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90367-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90367-5).

[108] Veena B. T., Shivalingaiah N. Role of transvaginal sonography and diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding. *J Clin Diagn Res*. 2014. Vol. 8. Issue 12. P. OC06–OC08. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8813.5236>.

[109] Nathani F., Clark T. J. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006. Vol. 13. P. 260–268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.03.015>.

[110] Lacey J. V., Mutter G. L., Nucci M. R., Ronnett B. M., Ioffe O. B., Rush B. B. et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer*. 2008. Vol. 113. P. 2073–2081. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23808>.

[111] Rakha E., Wong S. C., Soomro I., Chaudry Z., Sharma A., Deen S. et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol*. 2012. Vol. 36. P. 1683–1690. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825dd4ff>.

[112] Ip P. P.-C. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2018. Vol. 472. P. 907–917. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2314-4>.

[113] Pegu B., Saranya T. S., Murugesan R. Endometrial carcinoma in asymptomatic post-menopausal women with a thickened endometrium and its influencing factors – A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2022. Vol. 11. P. 2956–2960. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2347_21.

[114] McCormick B. A., Wilburn R. D., Thomas M. A., Williams D. B., Maxwell R., Aubuchon M. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with

polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011. Vol. 95. P. 2625–2627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.022>.

[115] Alcázar J. L., Bonilla L., Marucco J., Padilla A. I., Chacón E., Manzour N. et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018. Vol. 46. P. 565–570. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.22631>.

[116] Полякова Є. М. Гіперплазія ендометрія. Огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 20. С. 40–46.

[117] Полякова Є. М. Поліпи ендометрія: огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 21. С. 22–26.

[118] Zapata J. K., Azcona-Sanjulian M. C., Catalán V., Ramírez B., Silva C., Rodríguez A. et al. BMI-based obesity classification misses children and adolescents with raised cardiometabolic risk due to increased adiposity. *Cardiovasc Diabetol*. 2023. Vol. 22. P. 240. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01972-8>.

[119] Gonzalez-Chávez A., Chávez-Fernández J. A., Elizondo-Argueta S., González-Tapia A., León-Pedroza J. I., Ochoa C. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: A Health Challenge. *Arch Med Res*. 2018. Vol. 49. P. 516–521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.10.003>.

[120] Наказ МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» № 417 від 15.07.2011. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/52139__676510 (дата звернення: 12.02.2023).

[121] Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961. Vol. 4. P. 561–571. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.

[122] Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» № 676 від 31.12.2004. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text> (дата звернення: 12.02.2023).

[123] Pearse A. G. E. Histochemistry, Theoretical and Applied: Preparative and optical technology. Fourth edition. Churchill Livingstone, 1980.

[124] Меркулов Г. Курс патогистологической техники. Ленинград, 1969. 422 с.

[125] Lillie R. Histopathologic Technic and Practical Histochemistry. Third Edition. Blakiston Division, McGraw-Hill, 1965.

[126] Dabbs J. D. Diagnostic Immunohistochemistry. Churchill Livingstone, 2002.

[127] Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2004.

[128] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, 2001. 408 с.

[129] Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Тутченко Т. Н. Hyperplastic processes of endometrium: what's new? *Reproductive Endocrinology*. 2015. Vol. 25. P. 7–13. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.7-13>.

[130] Benyuk V. O., Goncharenko V. M., Nykoniuk T. R. Modern determinants of endometrium hyperplastic processes pathogenesis. *Health of Woman*. 2016. Vol. 5. P. 137–142. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2016.111.137>.

[131] Bozdoğan Ö., Atasoy P., Ereku S., Bozdoğan N., Bayram M. Apoptosis-Related Proteins and Steroid Hormone Receptors in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2002. Vol. 21. P. 375–382. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004347-200210000-00007>.

[132] Dongre T. A., Maimoon S. A. Endometrial Aspiration Cytology: A Cross-Sectional Comparative Study of Its Efficacy and Sensitivity in Diagnosing Gynecological Disorders. *Cureus*. 2023. Vol. 15. P. e41699. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.41699>.

[133] Rosen M. W., Tasset J., Kobernik E. K., Smith Y. R., Johnston C., Quint E. H. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019. Vol. 32. P. 546–549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpagn.2019.06.004>.

[134] Ring K. L., Mills A. M., Modesitt S. C. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022. Vol. 140. P. 1061–1075. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>.

[135] Trimble C. L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M. et al. Management of Endometrial Precancers. *Obstetrics & Gynecology*. 2012. Vol. 120. P. 1160–1175. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826bb121>.

[136] Stute P., Walker L. J., Eicher A., Pavicic E., Kolokythas A., Theis S. et al. Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023. Vol. 101815. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101815>.

[137] Dongre T. A., Maimoon S. A. Endometrial Aspiration Cytology: A Cross-Sectional Comparative Study of Its Efficacy and Sensitivity in Diagnosing Gynecological Disorders. *Cureus*. 2023. Vol. 15. P. e41699. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.41699>.

[138] Yildiz O. N., Topal C. S., Zemheri I. E. Diagnostic Importance of PAX2, ARID1A, and FOXA1 Biomarkers in Atypical Endometrial Hyperplasia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023. Vol. 33. P. 847–851. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.08.847>.

[139] Clark T. J., Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017. Vol. 40. P. 89–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005>.

[140] Rackow B. W., Jorgensen E., Taylor H. S. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril*. 2011. Vol. 95. P. 2690–2692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.034>.

[141] Cebioglu M., Schild H. H., Golubnitschaja O. Cancer predisposition in diabetics: risk factors considered for predictive diagnostics and targeted preventive measures. *EPMA Journal*. 2010. Vol. 1. P. 130–137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0015-4>.

[142] Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Di Maio A., Mollo A., Mascolo M. et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early

endometrial cancer to conservative treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2019. Vol. 35. P. 932–937. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1624716>.

[143] Afrisham R., Paknejad M., Soliemanifar O., Sadegh-Nejadi S., Meshkani R., Ashtary-Larky D. The Influence of Psychological Stress on the Initiation and Progression of Diabetes and Cancer. *Int J Endocrinol Metab*. 2019. Issue 2. P. e67400. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijem.67400>.

[144] Montgomery B. E., Daum G. G. S., Dunton C. C. J., Montgomery B., Daum G. G. S., Dunton C. C. J. Endometrial Hyperplasia: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004. Vol. 59(5). P. 368–378. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006254-200405000-00025>.

[145] Landrum L. M., Zuna R. E., Walker J. L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 2018. P. 105–120.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40067-1.00004-8>.

[146] Hannemann M. M., Alexander H. M., Cope N. J., Acheson N., Phillips A. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2010. Vol. 20. P. 116–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2010.01.002>.

[147] Doherty M. T., Sanni O. B., Coleman H. G., Cardwell C. R., McCluggage W. G., Quinn D. et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020. Vol. 15. P. e0232231. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>.

[148] Vural F., Coşkun A. D. E., Çıtak G., Vural B., Köse G. The comparison of inflammatory markers in geriatric and nongeriatric endometrial cancers. *Cancer Biomarkers*. 2022. Vol. 34. P. 583–590. DOI: <https://doi.org/10.3233/CBM-210215>.

[149] Kelekci S., Kaya E., Alan M., Alan Y., Bilge U., Mollamahmutoglu L. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2005. Vol. 84. P. 682–686. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.036>.

[150] Grimbizis G. F., Tsolakidis D., Mikos T., Anagnostou E., Asimakopoulos E., Stamatopoulos P. et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline

infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril*. 2010. Vol. 94. P. 2720–2725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.047>.

[151] Salim S., Won H., Nesbitt-Hawes E., Campbell N., Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011. Vol. 18. P. 569–581. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.05.018>.

[152] Niknejadi M., Haghighi H., Ahmadi F., Niknejad F., Chehrazi M., Vosough A. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography in the detection of uterine abnormalities in infertile women. *Iranian Journal of Radiology*. 2012. Vol. 9. P. 139–144. DOI: <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.8063>.

[153] Vitner D., Filmer S., Goldstein I., Khatib N., Weiner Z. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013. Vol. 171. P. 143–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.024>.

[154] Babacan A., Gun I., Kizilaslan C., Ozden O., Muhcu M., Mungen E. et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med*. 2014. Vol. 7. P. 764–769.

[155] Наказ МОЗ України «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» № 869 від 05.05.2021.URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/497773___676562 (дата звернення: 12.02.2023).

[156] Maiti G., Lele P., Borse D. Comparison of transvaginal sonography with hysteroscopy and correlation with histopathological report in case of abnormal uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 7. P. 710–714. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20180199>.

[157] Щербина М. О., Полякова Є. М., Луценко Н. С. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія. *Збірник наукових*

праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020. Vol. 46. P. 76–81. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219476](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476).

[158] Poliakova Y., Lutsenko N. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Endometrial Polyps. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2020. Vol. 36. P. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.1177/8756479319879374>.

[159] Poliakova Y., Lutsenko N., Haidai N. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. Vol. 21. P. 95–99. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>.

[160] Wagner-Skacel J., Matzer F., Kohlhammer-Dohr A., Dalkner N., Jauk E. Assessment of personality functioning in psychosomatic medicine. *Wien Klin Wochenschr*. 2022. Vol. 134. P. 602–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01993-x>.

[161] Jiang W., Zhang Y., Turner J. A., Yuan Y. Editorial: Psychosomatic medicine in general hospitals: Cross-Disorder and interdisciplinary collaboration. *Front Psychiatry*. 2022. Vol. 13. P. 1099678. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1099678>.

[162] Fava G. A., Cosci F., Sonino N. Current Psychosomatic Practice. *Psychother Psychosom*. 2017. Vol. 86. P. 13–30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448856>.

[163] Pedersen S. S., von Känel R., Tully P. J., Denollet J. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017. Vol. 24. P. 108–15. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487317703827>.

[164] Pierce J. B., Kershaw K. N., Kiefe C. I., Jacobs D. R., Sidney S., Merkin S. S. et al. Association of Childhood Psychosocial Environment With 30-Year Cardiovascular Disease Incidence and Mortality in Middle Age. *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9. P. e015326. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015326>.

[165] Peterson P. N. JAHA Spotlight on Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9. P. e017112. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017112>.

[166] Plaza-González S., Zabala-Baños M. D. C., Astasio-Picado Á., Jurado-Palomo J. Psychological and Sociocultural Determinants in Childhood Asthma Disease:

Impact on Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19052652>.

[167] Schraub S., Sancho-Garnier H., Velten M. [Should psychological events be considered cancer risk factors?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009. Vol. 57. P. 113–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.respe.2008.12.012>.

[168] Xu J., Wang R., Han Q., Zuo Y., Sun J., Chen B. et al. Integration of clinical features and sociodemographic factors: a simplified prognostic model for patients with multiple myeloma based on a double-center retrospective analysis. *Am J Cancer Res*. 2023. Vol. 13. P. 1038–1048.

[169] Torres-Juárez K. V., Queiroga F. L., Romero-Romero L. P. The Nervous System as a Regulator of Cancer Hallmarks: Insights into Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14. P. 4372. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14184372>.

[170] Powell N. D., Tarr A. J., Sheridan J. F. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun*. 2013. Vol. 30. P. S41–S47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.015>.

[171] Antonova L., Aronson K., Mueller C. R. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*. 2011. Vol. 13. P. 208. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2836>.

[172] Soung N. K., Kim B. Y. Psychological stress and cancer. *J Anal Sci Technol*. 2015. Vol. 6. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40543-015-0070-5>.

[173] Kruk J., Aboul-Enein B. H., Bernstein J., Gronostaj M. Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 1270397. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1270397>.

[174] Yang T., Qiao Y., Xiang S., Li W., Gan Y., Chen Y. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2019. Vol. 144. P. 2390–2400. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31955>.

[175] Tang F., Wang G., Lian Y. Association between anxiety and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 77. P. 112–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.025>.

[176] Eckel R. H., Alberti K., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 181–183. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61794-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61794-3).

[177] Ji S., Chen Y., Zhou Y., Cao Y., Li X., Ding G. et al. Association between anxiety and metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023. Vol. 14. P. 1118836. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1118836>.

[178] Щербина М. О., Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Перспективи та інновації науки*. 2023. Vol. 30. P. 1092–1103. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1092-1103](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1092-1103).

[179] Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Future of Work: Technological, Generational and Social Shifts : Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference*. Дніпро, 2023. P. 144–145.

[180] Полякова Є. М. Особливості психологічного стану у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Травневі наукові зібрання – 2023 : збірник наукових матеріалів СХХІV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції*. Івано-Франківськ, 2023. С. 131–134.

[181] Poliakova Y. Psychological status in women with hyperproliferative processes of the endometrium and metabolic syndrome. *War – Challenges in Modern Science : Abstracts of the 51st International scientific and practical conference*. Littera Verlag, Berlin, 2023. P. 79–81.

[182] Kurman R. J., Carcangiu M. L., Harrington C. S., Young R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC Press (Lyon)*. 2014. P. 307.

[183] Mittal K., Salem A., Lo A. Diagnostic criteria for distinguishing endometrial adenocarcinoma from complex atypical endometrial hyperplasia. *Hum Pathol*. 2014. Vol. 45. P. 98–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.08.009>.

[184] Reed S., Newton K., Garcia R., Allison K., Voigt L., Jordan C. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 116. P. 365–73.

[185] Epplein M., Reed S., Voigt L., Newton K., Holt V., Weiss N. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008. Vol. 168. P. 563–570.

[186] Getz G., Gabriel S. B., Cibulskis K., Lander E., Sivachenko A., Sougnez C. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013. Vol. 497. P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12113>.

[187] Daya D. Endometrial Hyperplasia and Carcinoma With Superimposed Secretory Changes. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2014. Vol. 33. P. 105–106. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000115>.

[188] Rodolakis A., Scambia G., Planchamp F., Acien M., Di Spiezio Sardo A., Farrugia M. et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Facts Views Vis Obgyn.* 2023. Vol. 15. P. 3–23. DOI: <https://doi.org/10.52054/FVVO.15.1.065>.

[189] Вовк И. Б., Горбань Н. Е., Борисюк Н. Е. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины.* 2016. № 5. С. 10–18.

[190] Ben-Arie A., Goldchmit C., Laviv Y., Levy R., Caspi B., Huszar M. Et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004. Vol. 115. P. 206–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.02.002>.

[191] Lee S. C., Kaunitz A. M., Sanchez-Ramos L., Rhatigan R. M. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. *Obstetrics & Gynecology.* 2010. Vol. 116. P. 1197–205. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f74864>.

[192] Sánchez Anguiano L. F., Puente Ledesma L., Lares Bayona E. F., Milla Villeda R. H. [Estrogenic receptors in hyperplasia and endometrial adenocarcinoma: immunohistochemical study with image analysis]. *Ginecol Obstet Mex.* 2007. Vol. 75. P. 501–508.

[193] Allison K. H., Upson K., Reed S. D., Jordan C. D., Newton K. M., Doherty J. et al. PAX2 Loss by Immunohistochemistry Occurs Early and Often in Endometrial

Hyperplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012. Vol. 31, P. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318226b376>.

[194] Lessey B. A., Killam A. P., Metzger D. A., Haney A. F., Greene G. L., McCarty K. S. Immunohistochemical Analysis of Human Uterine Estrogen and Progesterone Receptors Throughout the Menstrual Cycle*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988. Vol. 67. P. 334–340. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-334>.

[195] Kimura F., Watanabe J., Hata H., Fujisawa T., Kamata Y., Nishimura Y. et al. PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004. Vol. 130. P. 161–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-003-0517-8>.

[196] Cao Q. J., Einstein M. H., Anderson P. S., Runowicz C. D., Balan R., Jones J. G. Expression of COX-2, Ki-67, Cyclin D1, and P21 in Endometrial Endometrioid Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2002. Vol. 21. P. 147–154. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004347-200204000-00007>.

[197] Miranda S. P., Traiman P., Cândido E. B., Lages E. L., Freitas G. F., Lamaita R. M. et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20. P. 1525–1530. DOI: <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181f7b33b>.

[198] Altaner S., Gucer F., Tokatli F., Guresci S., Ozdemir C., Puyan F. O. et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Tamoxifen-Associated Endometrial Polyps: Comparison with Postmenopausal Polyps. *Oncol Res Treat*. 2006. Vol. 29. P. 376–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000094443>.

[199] Maia H., Maltez A., Studart E., Athayde C., Coutinho E. M. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. *BJOG*. 2004. Vol. 111. P. 1242–1247. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00406.x>.

[200] Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G., Greco P. Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013. Vol. 34. P. 5–22.

[201] Kaya S., Kaya B., Keskin H. L., Tetik B. K. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019. Vol. 39. Issue 2. P. 176–183. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1469606>.

[202] Bueloni-Dias F. N., Spadoto-Dias D., Delmanto L. R. M. G., Nahas-Neto J., Nahas E. A. P. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause*. 2016. Vol. 23. P. 759–764. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000616>.

[203] Полякова Є. М., Щербина М. О. Морфологічні перетворення ендометрія в контексті нових класифікаційних критеріїв. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 31. С. 783–790.

[204] Poliakova Y., Sorokina I. Gray zone as a morphological criterion of endometrial status. Justification of conditions for precise diagnosis in screening determination of endometrial hyperplasia. *Current challenges of science and education :proceedings of the 1st International scientific and practical conference*. Berlin : MDPC Publishing, 2023. P. 32–33.

[205] Poliakova Y., Karnaukh A. Morphological analysis of the endometrial condition in women experiencing hyperplasia with metabolic syndrome. *Modern research in science and education :proceedings of the 1st International scientific and practical conference*. Chicago : BoScience Publisher, 2023. P. 33–36.

[206] Kunkel T. A. Evolving Views of DNA Replication (In)Fidelity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2009. Vol. 74. P. 91–101. DOI: <https://doi.org/10.1101/sqb.2009.74.027>.

[207] Allison K. H., Reed S. D., Voigt L. F., Jordan C. D., Newton K. M., Garcia R. L. Diagnosing Endometrial Hyperplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008. Vol. 32. P. 691–698. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318159a2a0>.

[208] Щербина М., Карташова М. Микросателлитная нестабильность и эпигенетические нарушения гена ESR у больных с полипами и гиперплазией эндометрия. *Здоров'я жінки*. 2012. № 3. С. 124–127.

[209] Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O. Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and technology: problems, prospects and innovations* :proceedings of the 11th International scientific and practical conference. Osaka, Japan : CPN Publishing Group, 2023.P. 30–36.

[210] Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O., Kanaki A. A patient-centered strategy for diagnosing and managing hyperplastic endometrial conditions in individuals with metabolic syndrome through molecular-genetic oncogenomic markers. *European scientific congress* :proceedings of the 7th International scientific and practical conference. Madrid, Spain : Barca Academy Publishing, 2023.P. 22–24.

[211] Полякова ЄМ. Аналіз клінічних спостережень діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі . Achievements of 21st Century Scientific Community: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference, Дніпро: FOP Marenichenko V.V; 2023, p. 364.

[212] Полякова ЄМ. Підхід, орієнтований для пацієнта, для діагностування та лікування гіперпластичних змін ендометрія у жінок із метаболічним синдромом на основі виявлення молекулярно-генетичних показників в різних етапах онкогеноміки. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference, Toronto: Perfect Publishing; 2023, p. 204–8.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Poliakova Y., Lutsenko N. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Endometrial Polyps : *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2020. Vol. 36. P. 31–35. (Scopus). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
2. Poliakova Y., Lutsenko N., Haidai N. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice : *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. Vol. 21. P. 95–99. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
3. Щербина М. О., Полякова Є. М., Луценко Н. С. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія : *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020. № 46. С. 76–81. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219476](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
4. Полякова Є. М., Щербина М. О. Морфологічні перетворення ендометрія в контексті нових класифікаційних критеріїв. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 31. С. 783–790. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
5. Щербина М. О., Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 30. С. 1092–1103. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1092-1103](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1092-1103). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

6. Полякова Є. М. Поліпи ендометрія: огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 21. С. 22–26.
7. Полякова Є. М. Гіперплазія ендометрія. Огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 20. С. 40–46.
8. Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Future of Work: Technological, Generational and Social Shifts*. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference, Дніпро, Україна : 2023. Р. 144–145.
9. Poliakova Y. Psychological status in women with hyperproliferative processes of the endometrium and metabolic syndrome. *War – Challenges in Modern Science*. Abstracts of the 51st International scientific and practical conference, Littera Verlag, Berlin : 2023. Р. 79–81.
10. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O., Kanaki A. A patient-centered strategy for diagnosing and managing hyperplastic endometrial conditions in individuals with metabolic syndrome through molecular-genetic oncogenomic markers. *European scientific congress*. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference, Madrid, Spain : Barca Academy Publishing, 2023. Р. 22–24. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку)*.
11. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O. Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and technology: problems, prospects and innovations*. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference, Osaka, Japan : CPN Publishing Group, 2023. Р. 30–36. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку)*.
12. Poliakova Y., Sorokina I. Gray zone as a morphological criterion of endometrial status. Justification of conditions for precise diagnosis in screening determination of endometrial hyperplasia. *Current challenges of science and education*.

Berlin : MDPC Publishing, 2023. P. 32–33. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

13. Poliakova Y, Karnaukh A. Morphological analysis of the endometrial condition in women experiencing hyperplasia with metabolic syndrome. *Modern research in science and education*. Chicago : BoScience Publisher, 2023. P. 33–36. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

14. Полякова Є. М. Особливості психологічного стану у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. «Травневі наукові зібрання-2023» : збірник наукових матеріалів СХХІV міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Івано-Франківськ : 2023. С. 131–134. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

15. Полякова ЄМ. Аналіз клінічних спостережень діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі . *Achievements of 21st Century Scientific Community: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference*, Дніпро: FOP Marenichenko V.V; 2023, p. 364. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

16. Полякова ЄМ. Підхід, орієнтований для пацієнта, для діагностування та лікування гіперпластичних змін ендометрія у жінок із метаболічним синдромом на основі виявлення молекулярно-генетичних показників в різних етапах онкогеноміки. *Scientific research in the modern world. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference*, Toronto: Perfect Publishing; 2023, p. 204–8. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

- 2nd International Scientific and Practical Internet Conference (Dnipro, May 11-12, 2023);
- Шоста науково-практична конференція «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (м. Запоріжжя, 06–07 жовтня 2022 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України» (Запоріжжя, 23 жовтня 2020 р.);
- III науково-практична конференція «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (м. Запоріжжя, 10–11 жовтня 2019 р.).

ДОДАТОК В

Шкала Спілберга

А. Шкала реактивної тривожності

Інструкція

Прочитайте уважно кожне з приведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе почуваєте в даний момент. Над твердженнями довго не замислюйтесь, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
1.	Я спокійний	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3.	Я знаходжуся в стані напруги	1	2	3	4
4.	Я відчуваю жаль	1	2	3	4
5.	Я почуваю себе вільно	1	2	3	4
6.	Я засмучений	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8.	Я відчуваю себе відпочилим	1	2	3	4
9.	Я собою не вдоволений	1	2	3	4
10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення	1	2	3	4
11.	Я впевнений у собі	1	2	3	4
12.	Я нервую	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14.	Я напружений	1	2	3	4

15.	Я не відчуваю скруті, напруженості	1	2	3	4
16.	Я задоволений	1	2	3	4
17.	Я занепокоєний	1	2	3	4
18.	Я занадто збуджений і мені не по собі	1	2	3	4
19.	Мені радісно	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1	2	3	4

Б. Шкала самооцінки особистісної тривожності

Інструкція

Прочитайте уважно кожне з приведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе відчуваєте звичайно. Над твердженнями довго не замислюйтеся, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
21.	Я відчуваю задоволення	1	2	3	4
22.	Я дуже швидко втомлююся	1	2	3	4
23.	Я легко можу заплакати	1	2	3	4
24.	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4
25.	Я програю від того, що недостатньо швидко приймаю рішення	1	2	3	4
26.	Звичайно я відчуваю себе бадьорим	1	2	3	4
27.	Я спокійний, холонокровний і зібраний	1	2	3	4

28.	Очікувані труднощі звичайно дуже тривожать мене	1	2	3	4
29.	Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30.	Я цілком щасливий	1	2	3	4
31.	Я приймаю все занадто близько до серця	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33.	Звичайно я почуваю себе в безпеці	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35.	У мене буває хандра	1	2	3	4
36.	Я задоволений	1	2	3	4
37.	Усякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути	1	2	3	4
39.	Я врівноважена людина	1	2	3	4
40.	Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4

ДОДАТОК Г

Шкала депресії Бека

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожен групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрій на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе.	
(8)	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо.	
9	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	
(10)	0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться.	

(11)	0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже.	
12	0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі.	
13	0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень.	
14	0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо.	
15	0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудностю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати.	
(16)	0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути.	
17	0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися.	
18	0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту.	
(19)	1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. 5. Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні	
(20)	0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше.	
(21)	0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя.	

Примітки:

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:

ДОДАТОК Д

Опитувальник якості життя (SF-36)

1. Загалом, як би Ви оцінили Ваше здоров'я: (обведіть одне)
 - a. Відмінне
 - b. Дуже добре
 - c. Добре
 - d. Задовільне
 - e. Погане

2. У порівнянні з минулим роком, як би Ви в цілому оцінили Ваше здоров'я в даний час? (обведіть одне)
 - a. Набагато краще, ніж рік тому
 - b. Трохи краще, ніж рік тому
 - c. Приблизно таке ж, як і рік тому
 - d. Дещо гірше, ніж рік тому
 - e. Набагато гірше, ніж рік тому.

3. Наступні пункти про різні види діяльності, які Ви могли б виконувати протягом звичайного дня. Чи Ваше здоров'я обмежує Вас в даний час у цих видах діяльності? Якщо так, то наскільки?

Вид діяльності (позначте кожну відповідь X)	Так, сильно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
a. Енергійні види діяльності, такі як біг, піднімання важких предметів, участь в активних видах спорту			
b. Заходи з помірним фізичним навантаженням, такі як переміщення столу, штовхання пило-соса, боулінг або гра в гольф			

с. Піднімання або носіння бакалії			
d. Сходження на кілька сходових маршів			
e. Сходження на один сходовий марш			
f. Нахили, стояння навколішки або зігнувшись			
g. Проходження відстані більше милі (більше 1,6 км)			
h. Проходження кількох кварталів			
i. Проходження одного кварталу			
j. Купання або одягання			

4. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з причини Вашого фізичного здоров'я?

(Позначте кожну відповідь X)	Так	Ні
a. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
b. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
с. Були обмежені у здійсненні певного виду роботи або іншої діяльності		
d. Були труднощі при виконанні роботи або іншої діяльності (наприклад, були потрібні додаткові зусилля)		

5. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з

причини якихось емоційних проблем (наприклад, почуття депресії або тривоги)?

(Позначте кожену відповідь X)	Так	Ні
а. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
б. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
с. Не виконували роботу або іншу діяльність так само ретельно, як зазвичай		

6. Протягом останніх 4 тижнів наскільки Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашому звичайному соціальному життю з сім'єю, друзями, сусідами або іншими групами? (обведіть одне)

- а.** Зовсім не заважало
- б.** Трохи
- с.** Помірно
- д.** Зовсім небагато
- е.** Надзвичайно заважало

7. Протягом останніх 4 тижнів чи відчували Ви фізичний біль? (обведіть одне)

- а.** Відсутній
- б.** Дуже легкий
- с.** Легкий
- д.** Помірний
- е.** Сильний
- ф.** Дуже сильний

8. Протягом останніх 4 тижнів наскільки біль заважав Вашій нормальній роботі (включаючи роботу і поза домом, і вдома)? (обведіть одне)

- а.** Зовсім не заважав
- б.** Трохи
- с.** Помірно
- д.** Досить заважав
- е.** Надзвичайно заважав

9. Ці запитання про те, як Ви почувалися і що було з Вами протягом останніх 4 тижнів. На кожне запитання, будь ласка, дайте одну відповідь, яка є найближчою до того, як Ви почувалися. Кількість часу за останні 4 тижні

(позначте кожну відповідь X)	Весь час	Більшість часу	Велика частина часу	Деякий час	Трохи часу	Зовсім не було
a. Чи почувалися Ви сповненим бадьорості?						
b. Чи були Ви дуже знервовані?						
c. Чи почувалися Ви таким пригніченим, що ніщо не могло підняти Вам настрій?						
d. Чи почувалися Ви спокійно?						
e. Чи були Ви сповнені енергії?						
f. Чи відчували Ви сум та спустошення?						
g. Чи почувалися Ви змученим?						
h. Чи були Ви щасливою людиною?						
i. Чи відчували Ви втому?						

10. Протягом останніх 4 тижнів скільки часу Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашій громадській діяльності (наприклад, відвідування друзів, родичів та ін.)? (обведіть одне)

- a.** Весь час
- b.** Більша частина часу
- c.** Частина часу
- d.** Трохи часу
- e.** Не заважало

11. Кожне з наступних тверджень для Вас ІСТИНА чи БРЕХНЯ?

	Безумовно істина	Більше істина,	Не знаю	Більше брехня,	Безумовно брехня
--	------------------	----------------	---------	----------------	------------------

		ніж брехня		ніж істина	
a. Здається, мені захворіти легше, ніж іншим людям					
b. Я такий же здоровий, як і будь-хто, кого я знаю					
c. Я очікую, що моє здо- ров'я погіршиться					
d. Моє здоров'я відмінне					

ДОДАТОК Є

Протокол гістероскопії

ПІБ.....

Вік.....

Дата.....20 р.

Початок

Кінець.....

Тривалість.....

№ іст.хвор.....

Знеболення.....

День цикла.....

В асептичних умовах шийка матки взята на кульові щипці. Довжина порожнини матки по зонду.....см. Цервікальний канал розширений розширювачами Гегара до №

В порожнину матки введено гістероскоп.....мм

ВИЯВЛЕНО:

Порожнина матки: нормальних / зменшених /збільшених розмірів, не деформована, деформована міоматозним вузлом розташованим субмукозно / інтерстиціально, на широкій / вузький ніжці, із передньої / лівої / задньої / бокової стінки / дна, діаметром см, аномалії розвитку

внутріматкові сінехії.....

ендометріюїдні ходи на передній / лівій / задній / боковій стінці / в дні матки

Вічки маткових труб:

справа вільне / звужене / закрито,

зліва вільне / звужене / закрито.

Слизова: блідно-рожева / яскраво рожева / нерівномірно забарвлена, атрофічна / тонка / складчата / гіпертрофована / нерівномірної

товщини

поліпоподібні розростання / поліпи поодинокі / поліпи множинні на
передній / лівій / задній / боковій стінці / в дні

Судинний малюнок : не виражений / виражений

Крововиливи : дрібні / масивні, поодинокі / множинні

Ендоцервікс.....

Інша

патологія.....

ВИКОНАНО:.....

Макропрепарат: 1) вишкріб з порожнини матки, 2) вишкріб з
цервікального каналу,

Морфологічний діагноз (при необхідності інтраопераційно):

ЗАКЛЮЧНИЙ ДІАГНОЗ:

ХІРУРГ.....

АСИСТЕНТИ.....

АНЕСТЕЗІОЛОГ.....

ОПЕР. СЕСТРА.....

Додаток Ж

Акти впровадження в лікувальний процес



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Муравська С.І.

Головний лікар

КНП «Пологовий будинок» РМР

«19» вересня 2023 р.

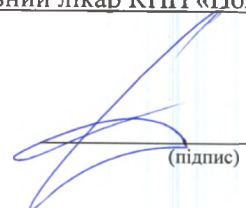
АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Впроваджено додаткові методи діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі**
2. Ким і коли запропоновано проф. Щербина М.О., заочна аспірантка Полякова С.М
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Стаття: Poliakova, Y., Karnaukh, A., & Tolok, O. (2023). Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and Technology: Problems, Prospects and Innovations. Proceedings of the 11th International Scientific and Practical Conference*, 30–36. Osaka, Japan: CPN Publishing Group.
4. Де і коли впроваджено серпень 2023 – вересень 2023 КНП «Пологовий будинок» РМР
5. Результати застосування методу за період з серпня 2023 по вересень 2023 рр.
Обстежено та проліковано 32 жінки
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Удосконалення методів діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження головний лікар КНП «Пологовий будинок» РМР Муравська С.І.

19.09.2023

(дата)


(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Островський К.В.
 в.о. директора
 КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР
 «25» січня 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Впроваджено додаткових методів діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі**
2. Ким і коли запропоновано проф. Щербина М.О., заочна аспірантка Полякова Є.М
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Стаття Щербина, М. О., Полякова, Є. М., & Луценко, Н. С. (2020). Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія. Scientific Digest of Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, (2(46)), 76–81. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219476](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476)
4. Де і коли впроваджено жовтень 2022 – січень 2023 КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР
5. Результати застосування методу за період з жовтня 2022 по січень 2023 рр.
Обстежено та проліковано 23 жінки
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Удосконалення методів діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження в.о. директора КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР Островський К.В.

25.01.2023
 (дата)


 (підпис)

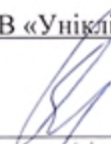


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Впроваджено додаткові методи діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі**
2. Ким і коли запропоновано проф. Щербина М.О., заочна аспірантка Полякова Є.М
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Стаття: Poliakova, Y., Karnaukh, A., & Tolok, O. (2023). Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and Technology: Problems, Prospects and Innovations. Proceedings of the 11th International Scientific and Practical Conference*, 30–36. Osaka, Japan: CPN Publishing Group.
4. Де і коли впроваджено серпень 2023 – вересень 2023 ТОВ «Уніклініка»
5. Результати застосування методу за період з серпня 2023 по вересень 2023 рр.
Обстежено та проліковано 17 жінок
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Удосконалення методів діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження директор ТОВ «Уніклініка» Ошовський В.І.

18.09.2023
(дата)


(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Пейчева О.В.
В.о. директораКНП «Пологовий будинок №9» ЗМР
«25» грудня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Впроваджено додаткові методи діагностики гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі**
2. Ким і коли запропоновано проф. Щербина М.О., заочна аспірантка Полякова Є.М
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Стаття: Poliakova Y, Lutsenko N, Haidai N. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice. Zaporozhve Medical Journal 2019;21:95–9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>.
4. Де і коли впроваджено вересень 2022 – грудень 2022 КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР
5. Результати застосування методу за період з серпня 2023 по вересень 2023 рр.
Обстежено та проліковано 38 жінок
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Удосконалення методів діагностики гіперпластичних станів ендометрію
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження в.о. директора КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР Пейчева О.В.

25.12.2022
(дата)


(підпис)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:08:05 20.11.2023

Назва файлу з підписом: Полякова Є.М..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 9.2 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Полякова Є.М..pdf
Розмір файлу без підпису: 9.8 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПОЛЯКОВА ЄВГЕНІЯ МИКОЛАЇВНА
П.І.Б.: ПОЛЯКОВА ЄВГЕНІЯ МИКОЛАЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3402503581
Організація (установа): ФОП ПОЛЯКОВА ЄВГЕНІЯ МИКОЛАЇВНА
Код ЄДРПОУ: 3402503581
Посада: КЕРІВНИК
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:08:01 20.11.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000AB5A1F01E72B6A04
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований