

## Акушерство та гінекологія

УДК 618.146-007.61-085.357

©А. В. Бойчук<sup>2</sup>, І. М. Нікітіна<sup>1</sup>, М. Л. Кузьменська<sup>1</sup>, С. А. Сміян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сумський державний університет

<sup>2</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України»

### СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДО- ТА МІОМЕТРИЯ

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДО- ТА МІОМЕТРИЯ. Досліджено особливості рецепторного статусу ендометрія та роль маркерів проліферації в розвитку гіперплазії та особливостях відповіді на лікування при гіперпластичних захворюваннях матки. В проведеному дослідженні було доведено, що гіперпластичні процеси ендометрія є не тільки результатом підвищеної клітинної проліферації, але й наслідком порушеної та різноспрямованої експресії рецепторів прогестерону та естрогенів. Дослідження рецепторного та проліферативного статусу ендометрія у жінок з гіперпластичними процесами матки сприяло визначенню адекватної лікувальної тактики, зменшенню кількості рецидивів і ускладнень, покращенню якості життя хворих та поліпшенню віддалених наслідків лікування. Запропоноване використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом при гіперпластичних процесах ендометрія має багато переваг щодо психологічного стану та якості життя пацієнток репродуктивного та перименопаузального віку.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ. Исследованы особенности рецепторного статуса эндометрия и роль маркеров пролиферации в развитии гиперплазии и особенностях ответа на лечение при гиперпластических заболеваниях матки. В проведенном исследовании было доказано, что гиперпластические процессы эндометрия являются не только результатом повышенной клеточной пролиферации, но и следствием нарушенной и разнонаправленной экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов. Исследование рецепторного и пролиферативного статуса эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами матки способствовало определению адекватной лечебной тактики, уменьшению количества рецидивов и осложнений, улучшению качества жизни больных и лучшему отдаленным результатам лечения. Предложенное использование внутриматочной системы с левоноргестрелом при гиперпластических процессах эндометрия имеет много преимуществ в отношении психологического состояния и качества жизни пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста.

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT THE PATIENTS WITH HYPERPLASTICS PROCESS ENDO- AND MYOMETRIUM. The features of the receptor status and role of endometrial proliferation markers in the development of hyperplasia and features of response to treatment with hyperplastic diseases of the uterus. In this clinical study was shown that endometrial hyperplasia is not only the result of increased cell proliferation, but also result in different directions and impaired expression of progesterone receptors and estrogen. Research receptor status and proliferative endometrium in women with uterine hyperplastic processes contributed to the definition of adequate treatment policy, reducing the number of relapses and complications, improving the quality of life of patients and improve the long-term effects of treatment. The proposed use levonorgestrel-system intrauterine in endometrial hyperplasia has many benefits on psychological status and quality of life patients reproductive and premenopausal age.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, рецептори прогестерону, клітинна проліферація, система з левоноргестрелом, трансвагінальна ультрасонографія.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рецепторы прогестерона, клеточная пролиферация, система с левоноргестрелом, трансвагинальная ультрасонография.

**Key words:** endometrial hyperplasia, progesterone receptor, cell proliferation, levonorgestrel-system, transvaginal ultrasonography.

**ВСТУП.** Розростання і зміна слизової оболонки матки - досить поширена проблема, з якою стикається безліч жінок. Саме тому питання про те, чому виникає гіперплазія ендометрія, що це таке, і які її симптоми, стають вкрай актуальними. Адже відомо, що деякі форми даної патології можуть бути розцінені як передраковий процес. Частота злоякісної трансформації гіперпластичних процесів ендометрія коливається у межах 20-30 % і визначається особливостями захворювання, його тривалістю, характером перебігу (частота рецидивів), а також віком (після 45 років) та супутньою соматичною патологією пацієнток (наявність в анамнезі надлишкової ваги, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії).

Ризик розвитку гіперпластичних захворювань ендо- і міометрія збільшується на фоні порушень рецепторного і проліферативного стану ендометрія. Важлива роль належить не тільки посиленню процесів клітинної проліферації, але й порушенню механізмів апоптозу, що супроводжується накопиченням дефектних або клітин з надлишковою проліферацією та порушеною експресією рецепторів стероїдних гормонів - естрогенів і прогестерону, збільшення частоти мутацій у клітинах ендо- та міометрія. При порушенні гормонального фону, зокрема збільшенні кількості вироблення естрогену, зменшенні кількості прогестерону та зміні їх співвідношень у крові може відбутися збій у циклічному процесі, що

відбувається в ендометрії: його обсяг може почати збільшуватися за рахунок посиленого розмноження та утворення нових клітин.

Ризик захворювання на гіперплазію ендометрія збільшується також у жінок, які перенесли такі соматичні хвороби і стани, як: ожиріння, хронічний стрес, гіпертонія, захворювання печінки з її функціональною недостатністю.

Гіперплазії ендометрія часто передують захворювання та оперативне лікування матки: лейоміома матки, запальні захворювання ендометрія, внутрішньоутробне порушення розвитку органа, аборти, вишкрібання з приводу гіперплазії ендометрія.

Складність діагностики та консервативного лікування цих захворювань нерідко призводить до поліпрагмазії у призначенні лікарських препаратів, повторних лікувально-діагностичних вишкрібань матки, до радикального лікування - гістеректомії, що часто супроводжується низкою ускладнень та погіршує якість життя хворих. На жаль, до цього часу в багатьох лікувальних закладах саме гістеректомія залишається єдиним засобом безрецидивного лікування гіперпластичних процесів матки. Проте наслідки гістеректомії для здоров'я жінки як у репродуктивному, так і в перименопаузальному віці наразі не є остаточно визначеними.

Розвиток даної патології відбувається при дисгормональних станах в організмі жінки. Як відомо, естрогени мають особливу здатність працювати як потужний стимулятор росту клітинної структури ендометрія. У нормальному стані, коли немає гормональних порушень, функції щодо захисту ендометрія виконує прогестерон. Гіперплазія ендометрія починає розвиватися в умовах тривалого впливу на тіло матки естрогенів при дефіциті прогестерону. Подібний гормональний дисбаланс найчастіше формується на тлі ановуляції, яка характерна для полікістозного синдрому яєчників, ендокринних порушень і гормонально-активних пухлинних патологіях. Саме тому вивчення рецепторного та проліферативного потенціалу при доброякісних гіперпластичних процесах матки є одним з найінформативніших методів діагностики.

Розробка сучасних методів органозберігаючого лікування пацієнок з гіперпластичними процесами матки буде сприяти підвищенню якості життя пацієнок, мінімізації ускладнень та рецидивів, зменшенню частоти інвалідизації жінок. Отже, комплексне застосування сучасних методів дослідження для вивчення факторів, які беруть участь у регуляції функціонального стану ендо- і міометрія, дозволить патогенетично обґрунтовано, на сучасному рівні підійти до вирішення проблеми - вдосконалення ведення хворих з гіперпластичними процесами матки.

Мета дослідження - покращення результатів лікування та якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку з гіперпластичними процесами ендо- і міометрія шляхом органозберігаючих лікувальних технологій.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** В процесі наукового дослідження, що проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру за період з 2012 по 2014 рік, обстежено 72 жінки віком 39-49

років (середній вік 42,1 року). Пацієнтки з гіперпластичними процесами ендометрія і міометрія (52 хворих) склали основну групу. З цього числа у 25 хворих діагностовані гіперпластичні процеси ендометрія; у 15 пацієнок - аденоміоз; 12 пацієнок мали поєднані гіперпластичні процеси ендометрія і міометрія (невеликі інтрамуральні міоми матки та гіперплазія ендометрія, аденоміоз і гіперплазія ендометрія). Контрольну групу склали 20 жінок віком 39-49 років, які звернулись для профілактичного огляду і у яких не виявлено патології ендометрія і міометрія.

Критерії включення в дослідження: пременопаузальний період та пізній репродуктивний вік; доброякісна (неатипова) рецидивуюча гіперплазія ендометрія.

Критерії виключення: постменопаузальний вік; атипова гіперплазія і рак ендометрія; міома, що деформує порожнину матки.

Звертали увагу на такі скарги: розлади менструальної функції, тазові болі, порушення функції суміжних органів, безпліддя. Також звертали увагу на соматичний (екстрагенітальні захворювання) та гінекологічний анамнез, характер перенесених оперативних втручань та їх наслідки.

Ультрасонографію здійснювали в I та II фазу менструального циклу за допомогою сканерів з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5-7,0 МГц) з функцією кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії. Ультразвукове дослідження оцінювали за такими параметрами, як: товщина та структура ендометрія, рельєф порожнини матки, наявність супутньої патології міометрія, анатомічні особливості придатків матки. У пацієнок в пери- та постменопаузі доцільно обчислювати ендометріально-маткове співвідношення (ЕМС) - відношення товщини ендометрія до передньо-заднього розміру матки, яке дозволяє враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія у порівнянні з міометрієм.

Імуногістохімічні дослідження зразків ендометрія проводили за допомогою стандартних наборів антитіл фірми DAKO Cytomation (Denmark). Використовували моноклональні антитіла миші для рецепторів естрогенів (ER), рецепторів прогестерону (PR) та маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, DAKO). Гістологічні дослідження виконували за стандартною методикою серійних зрізів на базі гістологічної лабораторії Сумського державного університету. Ендохірургічні втручання (гістерорезектоскопії, лапароскопії) виконували за типовою методикою. Знеболення здійснювали шляхом комбінованого ендотрахеального наркозу та регіонарної спінальної анестезії.

Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [4]. Статистичні дані цитовані в дисертаційній роботі Марини Леонідівни Кузьоменської «Репродуктивна функція жінок після консервативної міомектомії», захищеної у 2013 році. В дисертаційній роботі дані оброблялися з застосуванням варіаційно-статистичного методу аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Intel Celeron™ 556 MHz та прикладної програми роботи з електронними таблицями.

## Акушерство та гінекологія

ми Microsoft® Excel 97 в середовищі Windows Millenium. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосовували метод відмінності з використанням t-критерію Стьюдента. Отримані результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт достовірності  $p$ , який знаходили по таблиці Стьюдента, був меншим 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** У результаті проведених нами досліджень були отримані такі дані. Вік пацієнток у всіх групах спостереження достовірно не відрізнявся і коливався від 39 до 49 років (середній вік 42,1 року). Кожна друга пацієнтка подавала скарги на ациклічні маткові кровотечі, рясні менструації, загальну слабкість, запаморочення, вторинну анемію. Переважна більшість пацієнток мала високий інфекційний індекс (дитячі інфекції, бактеріально-вірусні захворювання). Кожна друга з обстежених хворих основної групи мала надлишкову вагу, кожна третя страждала від захворювань шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Кількість вагітностей, пологів та абортів в обстежених групах суттєво не відрізнялась, але звертав увагу низький паритет, високий індекс абортів (3,4 аборти на 1 пологи). Внутрішньоматкову контрацепцію використовували 3,6 % жінок, оральні контрацептиви - 23,6 % пацієнток. Відзначено високу частоту запальних захворювань геніталій, оперативних втручань на органах репродуктивної системи, доброякісних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ). Вага гінекологічної та соматичної патології зростала зі збільшенням віку хворих і була найбільшою у пацієнток з поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія і міометрія. Безпліддя (як первинне, так і вторинне) частіше було виявлено у пацієнток із супутнім ендометріозом, аденоміозом, запальними процесами органів малого таза, перенесеними оперативними втручаннями на органах черевної порожнини, що ускладнювались розвитком спайкового процесу. З анамнезу було встановлено, що кожна обстежувана пацієнтка основної групи мала від одного до п'яти лікувально-діагностичних вишкрібаних порожнин матки, при яких виявляли доброякісні гіперпластичні процеси ендометрія (проста та складна неатипова гіперплазія, залозисто-фіброзні поліпи). Лікування естроген-гестагенними препаратами і прогестинами отримували 35,6 % пацієнток основної групи протягом 3-6 міс.

Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія, взятих при гістерорезектоскопії та діагностичному вишкрібанні матки, у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія виявило зменшення експресії прогестеронових рецепторів при збереженому або збільшеному рівні експресії естроген-рецепторів (ER).

Рівні експресії прогестеронових рецепторів (PR) зі збільшенням віку хворих мали тенденцію до зменшення, на відміну від ER, що призводило до зменшення індексу PR/ER. При супутньому аденоміозі мали місце різноспрямовані коливання експресії ER і PR, збільшення рівня маркера проліферації Ki-67. При супутній інтрамуральній міомі матки спостерігали більшу частоту позитивної експресії як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів в ендометріальних залозах і стромі; в цих випадках визначений сильний позитивний кореляційний зв'язок між експресією ER і експресією PR ( $r = +0,85$ ,  $p < 0,05$ ). В контрольній групі позитивна експресія ER і PR ( $r = +0,89$ ,  $p < 0,05$ ) мала місце в усіх спостереженнях, значення маркерів проліферації були негативними (табл. 1).

Були розроблені діагностично-лікувальні алгоритми ведення пацієнток пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія і міометрія з урахуванням даних анамнезу, клінічної картини, супутніх захворювань, рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів та маркера проліферації. Так, хворим з позитивною експресією ER і PR (1 група,  $n = 25$ ) в комплексному лікуванні, після нормалізації мікробіоценозу піхви пропонували введення левоноргестрел-реалізуючої (20 мг/день) внутрішньоматкової депо-системи. Пацієнткам зі зменшеною та різноспрямованою експресією рецепторів стероїдних гормонів та при тенденції до збільшення рівня маркера проліферації Ki-67 перевагу надавали хірургічному лікуванню – тотальній гістероскопічній резекції ендометрія (2 група,  $n=15$ ). Ефективність запропонованих лікувальних підходів оцінювали шляхом клінічного спостереження, оцінки стану менструальної функції, динамічного ультрасонографічного контролю, доплерометрії кровотоку в ендо- і міометрії, контрольних цитологічних і гістологічних досліджень.

Стійкий лікувальний ефект у вигляді аменореї через 6 місяців мав місце у пацієнток 1 групи в 16 (64,0 %) випадках, гіпоменореї – у 8 (32 %) пацієнток. В усіх цих випадках при доплерометрії спостерігали зменшення показників швидкостей кровотоку в базальних артеріях матки. Незадовільний результат (наприклад, поновлення кровотеч) мав місце в одному (4,0 %) випадку при наявності супутнього аденоміозу та міомі матки; цій хворій була виконана трансвагінальна гістеректомія. Схожі результати лікування спостерігалися в другій групі пацієнток після проведеного лікування. Так, аменорея розвинулась у 71,2 % жінок, гіпоменорея – в 24,8 % випадках. Нерегулярні маткові кровотечі в 2 групі зберігалися у 8,8 % жінок з супутньою міомою матки та аденоміозом. Більшість пацієнток після лікування відмічали покращання

Таблиця 1. Експресія естрогенових (ER) і прогестеронових рецепторів (PR) в залозах і стромі ендометрія

Обстежені жінки	ER-залози	ER-строма	PR-залози	PR-строма
Контроль, П фаза циклу	0,13±0,02	0,11±0,01	0,20±0,02	0,16±0,01
Міома матки	0,28±0,02*	0,18±0,02	0,16±0,05*	0,17±0,02
Гіперплазія ендометрія	0,23±0,02*	0,14±0,01	0,12±0,01*	0,11±0,01
Аденоміоз	0,20±0,05	0,11±0,07	0,13±0,04	0,14±0,03

Примітка. \* $p < 0,05$ .

самопочуття, зникнення скарг та клінічних проявів захворювання. Позитивний ефект лікування збільшувався в 1 групі під час спостереження, що можна пояснити зменшенням синдрому хронічного тазового болю, збереженням менструальної функції, ефективною контрацепцією. Випадків рецидивів захворювання або малігнізації протягом спостереження не було. Гістологічне дослідження підтвердило виявлену патологію ендометрія і міометрія. В 15 випадках діагностовано залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 4-х - фіброзний поліп ендометрія, у 31 випадку - просту, у 2 - складну гіперплазію ендометрія.

Через 6 місяців від початку лікування при доплерометричному дослідженні спостерігалась повна регресія гіперплазії ендометрія та нормалізація гемодинамічних показників ендометрія. У всіх пацієнток було виявлено зменшені та атрофовані залози ендометрія, потовщення та фіброз стінок судин, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Через 12 місяців від початку лікування виявлено атрофічні зміни ендометрія, що відповідало нормальним показникам для постменопаузи та підвищення резистивності кровообігу за рахунок достовірного ( $p < 0,05$ ) підвищення показників периферійного судинного опору, порівняно із зазначеними показниками до лікування, що свідчить про відсутність тенденції до проліферації ендометрія. Через 1 рік застосування системи з левоноргестрелом середня тривалість менструацій зменшилась і становила  $2,3 \pm 0,7$  дня. Стійка аменорея спостерігалась у 29,5 % пацієнток, олігоменорея - у 62 % жінок. Обидва методи за умови адекватного відбору пацієнток сприяють зменшенню тазових болів, припиненню маткових кровотеч, позитивній динаміці сексуальної функції, покращенню якості життя пацієнток, що зумовлено зменшенням тазового більового синдрому, оборотністю дії, ефективною контрацепцією.

Отже, сучасні підходи до діагностики та лікування гіперпластичних процесів матки з урахуванням рецепторного профілю ендометрія, рівня експресії маркерів проліферації у пацієнток підвищують ефек-

тивність лікування хворих, органозбереження, підвищують рівень життя пацієнток.

**ВИСНОВКИ.** 1. Гіперпластичні процеси ендометрія і міометрія у жінок репродуктивного і пременопаузального віку в більшості випадків є клініко-морфологічними проявами несприятливого преморбідного фону, системних порушень організму жінки, що проявляється частим поєднанням їх з екстрагенітальною патологією (у кожній третій пацієнтки), запальними процесами геніталій (понад 70 % хворих), доброякісними захворюваннями яєчників та молочних залоз (до 40 % пацієнток), ендометріозом та супутнім безпліддям (до 18 % хворих).

2. Вивчення рецепторного профілю та проліферативного потенціалу гіперпластичних процесів матки при імуногістохімічному дослідженні ендометрія у пацієнток репродуктивного віку дало можливість виявити збільшення експресії ER переважно в ендометріальних залозах при зменшенні експресії PR як у залозах, так і в стромі. При супутньому аденоміозі мали місце різноспрямовані коливання експресії ER і PR, збільшення рівня маркера проліферації KI-67. При міомі матки спостерігали більшу частоту позитивної експресії переважно ER та позитивний кореляційний зв'язок з експресією PR.

3. Використання розроблених діагностично-лікувальних алгоритмів залежно від рівнів експресії ER-альфа і PR, маркера проліферації KI-67 дозволяє покращити результати органозберігаючого лікування хворих з рецидивуючими гіперпластичними процесами ендометрія та при супутній патології міометрія (невеликі інтрамуральні міоми матки, аденоміоз), є патогенетично виправданим і сприяє кращим віддаленим результатам лікування, що підвищує якість життя пацієнток.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше вивчення та вдосконалення ефективних методів профілактики приведе до зниження частоти захворювання на рак ендометрія та вдосконалив адекватне лікування передракових гіперпроліферативних процесів ендометрія.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Железов Д. М. Оптимізація лікувальної тактики при поєднаних гіперпластичних процесах ендометрія і міометрія в пременопаузі / Д. М. Железов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2009. - № 4. - С. 102-105.
2. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / под ред. проф. Е. В. Коханевич. - Нежин : Гидромакс, 2009. - С. 174-350.
3. Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи натурального микронизированного прогестерона, применяемого вагинально / Б. Шиманская, А. Гардышевска, Й. Пабах, К. Чайковски // Обзор менопаузальный. - 2006. - № 2. - С. 75-79.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - К. : Морион, 2000. - 320 с.
5. Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия

у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания / Р. А. Родкина, Л. Ю. Давидян, А. Ю. Богдасаров, Л. С. Целкович // Акуш. и гинекол. - 2002. - № 1. - С. 52-54.

6. Schsндler A. S. Progestins and endometrial cancer / A. S. Schsндler // Ginecol/ Endocrinol. - 2001. - Vol. 15, № 6. - P. 29-37.

7. De Lignires D. Endometrial hyperplasia. Risk, recognition and the search for the safe hormone replacement regimen / D. De Lignires // J. Reprod. Med. - 1999. - № 44(2). - P. 191-196.

8. Marsden D. N. Optimal management of endometrium hyperplasia / D. N. Marsden, N. F. Hacker // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. - 2001. - № 15 (3). - P. 393-405.

9. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk and benefits / R. Sitruk-Ware // Menopause. - 2002. - № 9 (1). - P. 6-15.

Отримано 13.02.15