

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

РЕФЕРАТ

Лікування жінок репродуктивного віку з патологією ендометрія

ГОРБАНЬ Наталії Євгенівни, кандидата медичних наук, завідувачки відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України".

Актуальність теми.

Сучасною світовою тенденцією охорони здоров'я є покращання якості життя та продовження активного довголіття жінки (Т.Ф. Татарчук и др., 2015; Ю.Г. Антипкін та ін., 2017; Б.М. Венцківський та ін., 2018). Проблема гіперпроліферативної патології ендометрія (ГПЕ), яка включає гіперплазію і поліпи ендометрія (ПЕ), становить значну частку (15-40 %) в структурі гінекологічних захворювань. Важливим її аспектом залишається недостатня ефективність діагностики, лікування, ризик малігнізації, що призводить до інвалідності жінок і нерідко є причинами погіршення здоров'я (В.О. Бенюк та ін., 2016; А.Ф. Завалко и др., 2016; А.Г. Корнацкая и др., 2018; А.В. Бойчук та ін., 2019; E. Moore et al., 2013; H. Arem et al., 2013; ACOG, 2015; RCOG/BSGE, 2016; K. Sobczuk, 2017; P. Njume et al., 2019; A. Travaglini et al., 2019; A. Raffone et al., 2019).

У молодих жінок ГПЕ є потенційною причиною порушень репродуктивного здоров'я. Ряд авторів стверджує, що ГПЕ виявляється у 17,5 % пацієток зі зниженою фертильністю, зростаючи до 50 % у жінок пізнього репродуктивного віку, а ПЕ є причиною, внаслідок якої від 10 до 47 % пацієток з безплідністю роками безуспішно намагаються реалізувати своє бажання материнства (В.В. Подольський та ін., 2015; А.Я. Сенчук, 2016; І.Б. Вовк та ін., 2016; S. Furness et al. 2012; M. Lenci et al., 2014; N. Pereira et al., 2015; А.Н. Чехоева, 2019; L. Foster et al., 2019).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування неатипової гіперплазії і поліпів ендометрія, збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок шляхом обґрунтування, розробки й впровадження комплексного персоналізованого діагностично-лікувального алгоритму на підставі аналізу бактеріально-вірусного інфікування, стану рецепторного профілю та імуногістохімічних характеристик ендометрія.

Методи дослідження: клінічні, ультрасонографічні, ендоскопічні, мікробіологічні, вірусологічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистично-математичні.

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами статистичного аналізу встановлено високі рівні частоти порушень ПМЦ і раку тіла матки (РТМ) серед жіночого населення України в динаміці 2010-2017 рр. та визначено частоту ПМЦ серед жінок фертильного віку – мешканок Київської обл. на рівні $396,33 \pm 18,37$ %.

Уперше математично стратифіковані фактори ризику розвитку неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку: хронічний запальний процес ендометрія збільшував шанси розвитку ПЕ у 1,8 рази (в поєднанні з фіброзом стромі показник збільшувався до 3,6 разів).

Уточнені особливості мікробіоценозу статевих шляхів, порожнини матки, вмісту кишечника у жінок із неатиповою ГПЕ та вивчені їх кореляційні залежності (доведено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками обсіменіння статевих шляхів та порожнини матки коковою флорою: стафілокок епідермальний, стафілокок золотистий, пептокок, кишкова паличка, $r \geq 0,7$).

Набули подальшого наукового вивчення результати комплексних вірусологічних досліджень гіперпроліферативно зміненої тканини ендометрія та сироватки крові щодо обсіменіння вірусами родини герпесвірусів: антигени цитомегаловірусу (ЦМВ) експресуються в тканині ПЕ у 54,8 % випадків, водночас як при НГЕ – у 38,3 % жінок; антигени генітального герпесу експресуються в тканині ПЕ у 22,6 % випадків, при неатиповій гіперплазії ендометрія (НГЕ) – у 8,3 % випадків.

Доведено, що рівні концентрацій як IgG-антитіл, так і IgM-антитіл до герпесвірусної інфекції в сироватці крові мають залежність від ступеня експресії антигенів в ендометрії, локально.

Встановлені особливості впливу хронічного ендометриту (ХЕ) на рецептивність ендометрія до стероїдних гормонів: поява мозаїцизму та гетерогенної рецепторної експресії.

Уперше встановлені особливості експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у жінок із НГЕ за наявності ХЕ: в стромі – у 79,0 %, у залозах – у 68,4 % випадків. За відсутності морфологічних ознак ХЕ ЦОГ-2 експресувався: в стромі – у 7,3 %

випадків, у залозах – у 53,7 % обстежених. При ПЕ імуногістохімічно верифіковано негативну експресію ЦОГ-2 у фіброзних компонентах – у 93,0 % жінок.

Встановлено, що у жінок з морфологічно підтвердженою НГЕ траплялися порушення циклічності тканинних змін, що характеризувалося гіперекспресією естрогенових рецепторів (ER) на фоні зниження рівня експресії прогестеронових рецепторів (PR). При ПЕ відмічалось зниження експресії ER та PR за будь-якої морфологічної будови (до 28-33 %), що свідчить про незначну чутливість ПЕ до впливу гормональної терапії.

Уперше визначені особливості експресії андрогенових рецепторів (AR) у жінок репродуктивного віку з НГЕ: імуногістохімічно верифіковано односпрямовану експресію AR як у залозистому, так і стромальному компонентах гіперплазованого ендометрія.

Доведено, що застосування патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ дозволило отримати у 2,5 разів меншу частоту рецидивів та знизити шанси їх виникнення як для НГЕ (ВШ=0,27 при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з ПЕ (ВШ=0,30 при 95 % ДІ 0,15-0,62); крім того алгоритм дозволив підвищити ефективність лікування у 84,2 % випадків.

Практичне значення отриманих результатів. Патогенетично обґрунтований та розроблений діагностично-лікувальний алгоритм дав змогу оптимізувати тактику ведення жінок репродуктивного віку з НГЕ та ПЕ.

Для кожного патогенетичного варіанта запропонований диференційований підхід щодо вибору тактики лікування – від хірургічного до консервативного із застосуванням антибактеріальної, противірусної та гормональної терапії.

Встановлені патогномонічні клінічні інструментальні ознаки у жінок з НГЕ та ПЕ: ПМЦ та поліморфізм ультразвукових критеріїв (підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з множинними дрібними гіпо- або анехогенними включеннями розміром до 1,5 мм, іноді з ефектом акустичного підсилення, деформація місця дотику переднього та заднього листків ендометрія).

Математично розраховані, пов'язані із ризиками розвитку неатипової ГПЕ, прогностичні морфологічні критерії: ХЕ, фіброз строми.

Доведена важливість визначення рівнів концентрацій імуноглобулінів М і G у сироватці крові та експресії антигенів родини герпесвірусів (ЦМВ, вірус генітального герпесу) в біоптатах ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ.

Встановлені особливості експресії рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів у жінок з неатиповою ГПЕ з урахуванням наявності або відсутності ознак запального чинника (зниження експресії за наявності ХЕ із частковим порушенням морфології рецепторів), що допомагає обрати ефективний персоналізований шлях ведення таких жінок.

Доведено, що за наявності ПЕ на першому етапі необхідно проводити хірургічне лікування. Доцільність призначення гормональної терапії в подальшому ґрунтується на гістологічній та імуногістохімічній оцінці експресії рецепторів ендометрія.

Впровадження результатів дослідження. Результати роботи впроваджено в роботу установ: м. Вінниці (Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1», КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 2»), м. Києва (Центр інтегративної медицини I-MED), м. Рівне (КНП «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради), м. Суми (КНП Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр»), м. Чернігів (КНП «Пологовий будинок» Чернігівської міської ради).

Основні результати роботи висвітлено та обговорено на: міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в державі» (Київ, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); II міжнародному мультидисциплінарному конгресі «Тиждень доказової медицини в Україні», секція «Акушерство і гінекологія» (Київ, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016, 2017); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та

відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2017); The 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Туреччина, Анталія, 2017); засіданні Президії Національної академії медичних наук України (Київ, 2017); міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, 2018); VII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», круглому столі «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2018, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019); 28 міжнародній медичній виставці «Public Health 2019» (Київ, 2019); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019).

ВИСНОВКИ

1. Частота неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія (гіперплазія та поліпи) у жінок репродуктивного віку, за даними наукової літератури, в структурі гінекологічної патології сягає 40 % й характеризується високою частотою рецидивів (до 65 %) і ризиками малігнізації (до 29 %). У контексті вищевикладеного вивчення патогенетичних механізмів виникнення та рецидивування гіперпроліферативної патології ендометрія дає можливість удосконалити патогенетично обґрунтовану тактику ведення цієї категорії жінок та покращити показники їх репродуктивного здоров'я.

2. За даними статистики встановлено, що частота порушень менструального циклу серед жіночого населення України фертильного віку

складає $15,96 \pm 0,01$ %, відповідно, а частота раку тіла матки у дорослих жінок зафіксована на рівні $3,88 \pm 0,01$ %. Ретроспективний аналіз гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку – мешканок Київської області показав, що неатипова гіперпроліферативна патологія жіночих статевих органів зустрічалась у кожної другої жінки (49,1 %), частота порушень менструального циклу становила 396,3 %, неатипова гіперплазія ендометрія – 6,6 % та поліпи ендометрія – 4,8 %, що стало підґрунтям для пошуку шляхів удосконалення діагностично-лікувальних заходів для підвищення репродуктивного потенціалу та поліпшення показників здоров'я жінок України.

3. За результатами ретроспективного дослідження встановлено, що в структурі неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія провідне місце посідали поліпи ендометрія – 77,5 %, гіперплазія ендометрія – 22,5 %, у тому числі у 12,7 % випадків – в поєднанні із поліпами. За результатами багатофакторного прогностичного дослідження моделі встановлено, що до факторів ризику розвитку поліпів ендометрія належить хронічний ендометрит, який достовірно збільшує ризик розвитку поліпів ендометрія у репродуктивному віці в 1,8 раза, а поєднання його з фіброзом строми ендометрія збільшує ризик вдвічі – до 3,6 разів, що підтверджує одну з концептуальних основ сучасної теорії багатофакторності в етіології гіперпроліферативних процесів.

4. Серед виявлених факторів ризику розвитку неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія є порушення менструальної функції, що виявлено у 53,3 % жінок із неатиповою гіперплазією ендометрія, у 61,3 % жінок при поєднанні її з поліпами ендометрія, у 32,3 % жінок із поліпами ендометрія, що може розглядатись як один із важливих клінічних симптомів наявності гіперпроліферативної патології.

5. Стан мікроекології статевих шляхів у жінок із неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія характеризувався дисбалансом між аеробним та анаеробними представниками мікробіоценозу на тлі дефіциту (до 33 %) стабілізуючої мікрофлори (лактобацил) та наявністю збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, у кожної четвертої обстеженої; більш активна контамінація цервікального каналу асоціаціями облігатно

анаеробних мікроорганізмів з аеробною умовно-патогенною мікрофлорою виявлена у жінок з поліпами ендометрія. В структурі мікробіому порожнини матки у всіх жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія переважають представники анаеробної мікрофлори. У таких жінок зафіксовані порушення мікроекологічної рівноваги в кишечнику, зокрема, збільшення частки мікрофлори з патогенними властивостями.

6. Встановлено експресію антигенів цитомегаловірусу в біоптатах ендометрія у жінок з поліпами ендометрія у 54,8 % випадків (рівні концентрацій IgM- та IgG-антитіл – 11,0 та 19,5 ум.од., відповідно), за наявності неатипової гіперплазії ендометрія – у 38,3 % випадків (рівні концентрацій IgM- і IgG-антитіл – 15,0 і 26 ум.од., відповідно); антигени генітального герпесу експресуються в тканині поліпів ендометрія у 22,6 % випадків (рівні концентрацій IgM- і IgG-антитіл – 12,0 і 20,0 ум.од., відповідно), при неатиповій гіперплазії ендометрія – у 8,3 % випадків (рівні концентрацій IgM- та IgG-антитіл – 11,0 і 16,0 ум.од., відповідно).

7. У жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія майже в третині випадків імуногістохімічно верифіковано ознаки хронічного ендометриту (при залозистій гіперплазії – в 20,6 %, при залозисто-кістозній – в 45,8 %); хронічний ендометрит у жінок з поліпами ендометрія верифікований у 80 % при мікрополіпозі, при залозисто-кістозній будові поліпів – у 45,5 %, при залозисто-фіброзній – у 37,0 %, при фіброзних поліпах – у 25,0 %, що підтверджено наявністю позитивної реакції на CD-138 та доводить роль запального процесу, як одного із провідних факторів в патогенезі неатипових гіперпроліферативних змін ендометрія. Експресія циклооксигенази-2 у жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та хронічним ендометритом встановлена стромально у 78,9 % випадків.

8. Встановлено, що у жінок з морфологічно неатиповою гіперплазією ендометрія відбувалися порушення циклічності тканинних змін, що характеризується гіперекспресією естрогенових рецепторів на фоні знижених показників рівня експресії прогестеронових рецепторів. При поліпах ендометрія відмічалось зниження показників експресії естрогенових (від 75,0 % за

залозисто-кістозної будови поліпів до поодиноких випадків за фіброзної їх будови) та прогестеронових (від 37,5 % за залозисто-кістозної будови до відсутності експресії у фіброзних поліпах) рецепторів, що свідчить про незначну чутливість поліпів ендометрія до впливу гормональної терапії. Виявлення експресії андрогенових рецепторів має вищі рівні за відсутності ознак хронічного ендометриту (43,9 % проти 10,5 %), що доводить патогенетичну роль системних ендокринних порушень у формуванні неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

9. Застосування патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія дозволило отримати у 2,5 рази меншу частоту рецидивів та зниження шансів їх виникнення як для неатипової гіперплазії ендометрія (ВШ=0,27 при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з поліпами ендометрія (ВШ=0,30 при 95 % ДІ 0,15-0,62); крім того алгоритм дозволив підвищити ефективність лікування у 84,2 % випадків.

Патогенетично обґрунтованою профілактикою розвитку неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку є стратегія, спрямована на своєчасну діагностику порушень менструального циклу, виявлення інфекційних агентів, усунення хронічного запального процесу статевих шляхів, оцінку рецепторного стану ендометрія з метою призначення персоналізованого алгоритму лікування.

На етапі первинного звернення жінок репродуктивного віку зі скаргами на порушення менструального циклу необхідно проводити: ультразвукове дослідження органів малого таза із обов'язковою оцінкою достовірних критеріїв: товщини передньо-заднього листків ендометрія та деформації їх стику; підвищеного рівня ехогенності ендометрія; неоднорідності структури та наявності множинних дрібних гіпо-, або анехогенних включень розміром до 1,5 мм; гіперехогенних утворень овальної форми розміром 0,2–0,4 мм однорідної структури; відповідності зображення ендометрія до днів менструального циклу;

оцінку мікробіоценозу статевих шляхів (інфекції, що передаються статевим шляхом, бактеріально-вірусне навантаження) та вмісту кишечника для визначення необхідності призначення антибактеріальної та/або противірусної терапії, препаратів для корекції мікробіоценозу до проведення хірургічного лікування гіперпроліферативної патології ендометрія.

Провідним діагностично-лікувальним методом у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія має бути гістероскопічне (гістерорезектоскопічне) дослідження порожнини матки із прицільним отриманням тканини ендометрія для проведення: бактеріологічного та вірусологічного аналізу щодо обсіменіння порожнини матки агентами; морфологічного аналізу щодо наявності ознак цитологічної атипії, запального процесу, імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів до основних стероїдних гормонів (естрогенові, прогестеронові).

Наявність хронічного ендометриту достовірно збільшує ризик розвитку поліпів ендометрія в репродуктивному віці в 1,8 раза; поєднання їх з фіброзом строми збільшує ризик до 3,6 разів, відповідно, тому призначення протизапальної терапії у таких жінок є обов'язковим патогенетично обґрунтованим початковим етапом комплексного лікування гіперпроліферативної патології ендометрія.

Гормональну терапію неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку слід призначати після усунення ознак хронічного ендометриту з урахуванням особливостей стану рецепторного апарату ендометрія та репродуктивних намірів жінки (монофазні низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви або прогестини з 5 по 25 день менструального циклу, або левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система, або агоністи гонадотропін рилізінг гормонів 1 раз на 28 днів) терміном до 6 місяців із обов'язковим контролем ефективності лікування способом проведення ультразвукового контролю та пайпель-біопсії ендометрія.

Динамічний моніторинг ефективності терапії проводиться шляхом ультразвукового дослідження органів малого таза на 3-5 день менструального циклу на 3 та 6 місяць проведення терапії.

За наявності рецидиву гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку слід повторно провести пайпель-біопсію ендометрія, гістологічне дослідження та імуногістохімічне визначення активності андрогенових рецепторів і циклооксигенази-2 з метою корекції подальшої терапії. Препаратами вибору є прогестини або агоністи гонадотропін рилізінг гормону.

За результатами роботи опубліковано 24 наукові роботи: 21 стаття у фахових виданнях (з них 2 – в зарубіжних виданнях); у матеріалах та тезах конференцій – 2; розділ монографії – 1; отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

Згідно бази Google Scholar загальна кількість посилань на публікації за темою роботи – 68, h-індекс – 5.