## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Донецький національний медичний університет ім. М. ГОРЬКОГО

Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї

**Борисов Максим Вікторович**

УДК 618.173+618.14-002-007.61-08

**ЛІКУВАННЯ НЕАТИПової ГіПЕРПЛАЗії ЕНДОМЕТРія У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ПРЕМЕНОПАУЗі**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Донецьк – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Квашенко Валентина Павлівна**,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФІПО

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Потапов Валентин Олександрович,**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

доктор медичних наук, професор

**Пирогова Віра Іванівна,**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України

завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО

Захист відбудеться 14 травня 2008 р. о 1400 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83114, м. Донецьк, просп. Панфілова, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16).

Автореферат розісланий 12 квітня 2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, доцент **О.М. Долгошапко**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Популяційна частота гіперплазії ендометрія (ГЕ) за останні 10 років зросла з 2,1 до 3,8 % (Г.М. Савельєва та співавт., 2005), вона збіль­шується з 1,88 % у репродуктивному періоді до 7,03 % у клімактеричному (G.L. Mutter, 2002). На ГЕ страждає 16–46 % жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку (М.А. Лизін та співавт., 2003; S. Wang et al., 2003). Відомо, що до 48 % випадків раку ендометрія в пременопаузі виникає внаслідок малігнізації неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) (В.Н. Сєров та співавт., 2004; E. Ricci et al., 2002). Відзначено, що частота малігнізації при різних типах НГЕ варіює в межах від 0,25 до 50 % і залежить від ступеня виразності про­ліферативної активності в ендометрії, морфологічних особливостей захворюван­ня, тривалості, кратності рецидивування та віку пацієнтки (В.К. Чайка, Т.І. Холодняк, 2003).

Нерідко ГЕ розвивається на тлі метаболічного синдрому (МС), проявами якого є інсулінорезистентність (ІР), абдомінальне ожиріння (АО), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та порушення вуглеводного обміну (В.І. Пирогова та співавт., 2002; Z.T. Bloomgarden et al., 2002). Однак відсутні кількісні характери­стики порушень вуглеводного обміну при ГЕ та дані про структуру патології ендометрія при порушенні метаболізму вуглеводів. Проблема АО та розладів метаболізму у гінекологічних хворих висвітлена вкрай недостатньо (В.Н. Куста­ров та співавт., 2003; S. Chaudhry et al., 2003) і присвячена здебільшого лікуванню рецидивів ГЕ в репродуктивному та постменопаузальному періодах (Т.Ф Татарчук та співавт., 2003; A. Lethaby et al., 2006). У літературі відсутні дані про вплив надлишку маси тіла й АО на характер перебігу НГЕ в пременопаузі (J. Uchikawa et al., 2003), тільки в окремих роботах вивчалася ІР у жінок цієї категорії (М.І. Швед та співавт., 2002; C.E. Matthews et al., 2005). Разом із тим, практично немає даних про вплив препаратів, що регулюють обмін інсуліну та глюкози, на патологію ендометрія в пременопаузі. Відсутні описи клінічного алгоритму лікування ГЕ у жінок у пременопаузі з урахуванням її метаболічних особливо­стей. Незважаючи на проведену гормональну терапію, частота рецидивування НГЕ в пременопаузі складає від 24 до 32 %, у постменопаузі – від 17 до 42 % (B.S. Ducatman et al., 2005). Недостатньо висвітлені питання комплексної діагностики, методів лікування, варіантів персоніфікації терапії з урахуванням метаболічного статусу, морфологічної структури ендометрія, типу розподілу жирової тканини у хворих на ГЕ та МС у пременопаузі (С.І. Жук та співавт., 2003; M. Hickey et al., 2006). Доведено, що гормонотерапія погіршує перебіг МС, однак відсутні дані, на які саме ланки патогенезу вона впливає негативно (M. Costello et al., 2006). Усе викладене визначає актуальність і практичну необхідність розробки нових підходів до діагностики та лікування ГЕ на тлі МС у пременопаузі.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького і Науково-дослідного інституту медичних проблем сім’ї в межах НДР “Розробка та впровадження діагностичних лікувально-профілактичних заходів у жінок з нейроендокринними, метаболіч­ними розладами та ферментопатіями” (№ держреєстрації 0101U007984). Дисер­тант є співвиконавцем НДР. Обрана тема дисертації відповідає одному з основних напрямів Національної Програми “Репродуктивне здоров’я 2001-2005” (Указ Президента України № 203/2001 від 26.03.2001).

**Мета дослідження:** знизити частоту неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі шляхом розробки науково обґрунтованого способу лікування.

**Завдання дослідження:**

1. На підставі ретроспективного аналізу встановити поширеність метаболічного синдрому й неатипової гіперплазії ендометрія у жінок у пременопаузі.
2. Вивчити клінічні й конституціональні особливості жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія і метаболічним синдромом у пременопаузі.
3. Вивчити особливості вуглеводного, ліпідного обмінів і гормонального фону у жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та метаболічним синдромом у пременопаузі.
4. Вивчити особливості морфологічних і функціональних змін ендометрія при неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.
5. Здійснити багатофакторний кореляційний аналіз і виявити найбільш значимі фактори, які призводять до рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.
6. Науково обґрунтувати, розробити і впровадити комплексну схему лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.

***Об’єкт дослідження:*** неатиповагіперплазія ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.

***Предмет дослідження:*** стан вуглеводного та ліпідного обмінів, гормональ­ного гомеостазу, питома вага жирової тканини в абдомінальній і глюте­офемораль­ній ділянках; ехоструктура, морфологічні зміни ендометрія; експресія рецепторів до статевих гормонів, рівень маркерів проліферації при неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.

***Методи дослідження:*** клінічні, лабораторні, інструментальні, біохімічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертації запропоновані нові підходи до вирішення актуального завдання сучасної гінекології – лікування НГЕ у жінок із МС у пременопаузі.

Підтверджено, що МС є чинником ризику розвитку НГЕ в пременопаузі.

Вперше встановлено, що НГЕ у жінок із МС у пременопаузі супровод­жується: абдомінальним типом відкладення жирової тканини на тлі порушень ліпідного обміну (підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) і зниження рівня ліпо­протеїнів високої щільності (ЛПВЩ)), гормональними порушеннями (підвищення рівня естрадіолу, пролактину, тестостерону, інсуліну), порушеннями вуглевод­ного обміну (збільшення інсулінорезистентності, гіперінсулінемії).

Визначено, що НГЕ у жінок із МС у пременопаузі характеризується зміною морфометричних показників (збільшенням залозисто-стромального індексу), змі­ною експресії рецепторів (зниженням експресії рецепторів до естрогенів у стромі та залозах, підвищенням експресії рецепторів до прогестерону в залозах і знижен­ням її в стромі, збільшенням експресії рецепторів до андрогенів і в стромі, і в залозах), збільшенням концентрації маркера проліферації Ki‑67 у стромі та залозах.

Вперше встановлено, що корекція ІР на тлі терапії агоністами гонадотроп­ного релізинг гормону (ГнРГ) і прогестагенами у жінок у пременопаузі з МС супроводжується змінами клінічної та гістологічної картини, вуглеводного та ліпідного обмінів, експресії стероїдних гормонів, маркера проліферації Ki‑67, вмісту жирової тканини в абдомінальній ділянці.

Вперше доведено, що розроблений метод лікування НГЕ у жінок із МС у пременопаузі, який включає корекцію ІР, дозволяє знизити частоту рецидивування ГЕ та зменшити вплив метаболічних порушень на проліферацію ендометрія.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для лікарів акушерів-гінекологів запропоновані додаткові діагностичні підходи в оцінці порушень вуглеводного й ліпідного обмінів, стану ендометрія у жінок у пременопаузі з МС. Упроваджений науково обґрунтований метод лікування НГЕ у жінок із МС у пременопаузі, що дозволив зменшити частоту її рецидивування. Результати дослідження впроваджені та використовуються в клінічній практиці гінекологіч­них відділень Донецького регіонального центру охорони материнства та дитин­ства, Дорожньої клінічної лікарні на станції Донецьк, клінічних лікарнях м. Донецька № 3 і № 6, залізничних лікарнях Донецької і Луганської областей. Результати наукових і практичних досліджень за матеріалами дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФІПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведений аналіз літературних даних, розроблений план й обрані методи дослідження. Виконаний відбір пацієнток, здійснений забір біологічного матеріалу – сироватки перифе­ричної крові та зразків тканини ендометрія. Описані й проаналізовані результати дослідження, проведена математична та статистична обробка даних, їх науковий аналіз й інтерпретація; сформульовані основні положення та висновки дисертації; самостійно запропоноване патогенетичне обґрунтування та розроблений комп­лекс заходів, спрямованих на лікування НГЕ у жінок із МС у пременопаузі, оцінена їх ефективність.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали за темою дисертації пред­ставлено на: І Євро-Азіатському конгресі акушерів-гінекологів (Санкт-Петербург, 2004), ХІІ з’їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Репро­дук­тив­не здоров’я у ХХI столітті» (Донецьк, 2006), науково-практичній конференції Асоціації акушерів-гінеко­логів України «Сучасні лікувально-діагностичні техно­логії в акушерській, пери­на­тальній та гінекологічній практиці. Перинатальні ін­фек­ції» (Одеса, 2007), обласних конференціях акушерів-гінекологів (Донецьк, 2005–2007) та об’єднаному засіданні вченої ради НДІ медичних проблем сім’ї і ка­федри акушерства, гінекології та пери­натології ФІПО ДонНМУ (Донецьк, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 праць, з яких 8 – у фахових журналах і збірниках, затверджених ВАК України, 2 – у наукових виданнях, 1 – теза доповіді, 1 – методичні рекомендації. Отримано деклараційний патент на винахід № 21019 МПК (2007) А61В 17/42.

**Обсяг і структура дисертації**. Повний обсяг дисертації становить 162 сторінки, обсяг основного тексту – 144 сторінки. Робота складається зі вступу, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку ви­ко­ри­станих джерел, який уключає 171 найменування (96 українською та російською мовами, 75 – іноземними), ілюстрована 33 рисунками та 42 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** З огляду на визначені завдання для досягнення поставленої мети *на першому етапі* дослідження було проведене вив­чення частоти НГЕ та МС у жінок у пременопаузі за даними ретроспективного аналізу карт стаціонарних хворих. На цьому етапі при аналізі результатів гістологічних до­слід­жень ми використовували класифікацію гіперплазії ендо­метрія згідно з МКХ-10.

На *другому етапі* здійснено вивчення соматичного, акушерсько-гінеколо­гічного анамнезу, клінічне й гінекологічне обстеження 154 жінок премено­паузального віку, з них: 43 пацієнтки – з МС і ГЕ , 37 – із МС без ГЕ, 42 – із ГЕ без МС і 32 жінки без соматичної та гінекологічної патології. Гістологічні препарати оцінювали за класифікацію гіперпроліферативних процесів ендометрія Міжнародного товариства гінекологів-патологів ВООЗ від 1994 року.

На *третьому етапі* відібрано 106 жінок із НГЕ та МС у пременопаузі з високим ризиком рецидиву, з яких сформовані основна група (52 пацієнтки) і група порівняння (54 пацієнтки), які порівнювалися за клінічною картиною, результатами лабораторного й інструментального дослідження. До контрольної групи ввійшли 32 жінки без соматичної та гінекологічної патології. В основній групі проведене лікування за розробленою схемою, пацієнтки групи порівняння одержували традиційну терапію.

На *четвертому етапі* проводили порівняльну оцінку ефективності ком­плек­сного лікування жінок із НГЕ, які одержували традиційну й розроблену нами схеми, через 3 і 6 місяців терапії та через 6 місяців після її закінчення.

Оцінку антропометричних показників здійснювали шляхом розрахунку ін­дексу маси тіла (ІМТ) і співвідношення кола талії до кола стегон (КТ/КС) та спів­відношення жирової тканини в абдомінальній і глютеофеморальній ділянці (А/Г) при проведенні біенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Збільшення кола талії більше ніж 88 см, співвідношення КТ/КС більше ніж 0,85, співвідно­шення А/Г більше ніж 1 вважали критерієм АО (С.А. Бутрова та співавт., 2001). Реєстра­цію надлишкового оволосіння проводили за шкалою Феррімана-Галвея (1961).

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили за стандартною методикою. За результатами дослідження обчислювали ендометріально-матковий коефіцієнт (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.).

Визначення питомої ваги жирової тканини в абдомінальній і глютео­феморальній ділянках тіла проведене за методом біенергетичної рентгенівської абсорбціометрії з використанням пакету прикладних програм для апарата Prodigy LUNAR 8548 13x-1L (General Electric Medical System, США). При дослідженні використовували перемінні імпульси джерела рентгенівських променів з напругою 70 і 140 кВ. Обчислення співвідношення А/Г проведені за допомогою програми оцінки результатів абсорбціометричних досліджень ЕН CORE 2004 (v.8.60.006) for Windows XP.

Визначення концентрації глюкози проведене за колориметричним глюкоз­оксидазним методом (без депротеїнізації) на апараті HUMALAYZER-auto-900Plus (HUMAN). Визначення концентрації інсуліну виконували за методом твердо­фазного двостороннього ензимного імуноаналізу набором DRG ELISA на апараті HUMAREADER-autoPlus (HUMAN). Використовуючи отримані дані, розрахо­ву­ва­ли індекс ІР за методом Homeostasis Model Assessment (НОМА) за формулою: НОМА = рівень глюкози (ммоль/л) х рівень інсуліну (мкОД/мл)/22,5. За граничну величину приймали значення індексу НОМА 2,77 у.о.

Дослідження ліпідного обміну проводили за ферментативним колоримет­ричним методом (реактиви HUMAN, Німеччина) на фотоелектроколориметрі КФК-2 УХЛ-4,2. Визначали концентрації ТГ, ЛПВЩ і розраховували спів­відношення ТГ/ЛПВЩ.

Дослідження гормонального фона (вміст лютеотропного, фолікулостиму­лю­ючого гормонів, пролактину, естрадіолу, вільного тестостерону, прогестерону, ДГА-сульфату) здійснювали за імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми UBI MAGIWEL і Clone Systems (США) за стандартною методикою на 3-5 і 21-23 день менструального циклу.

Наявність МС у пацієнток виявляли за критеріями експертів ВООЗ (1998).

Гістологічне дослідження проводили за стандартною методикою. Матеріал фіксували в розчині нейтрального формаліну та заливали в очищений парафін з полімерними додатками (Richard-Allan Scientific, США) при температурі до 60°С, та на ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) робили зрізи товщиною 5±1 мкм. Мікроскопічне дослідження проводили з використан­ням методики серійних зрізів. Для подальшого імуно­гістохімічного дослідження частину зрізів розташовували на вкриті адгезивом скла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина) та проводили депарафінізацію та регідратацію. Використовували мишині моноклональні антитіла до рецепторів естрогенів (РЕ) (клон 1D5, DAKO), прогестерону (РП) (клон 16&SAN27, Novocastra), андрогенів (РА) (клон AR441, DAKO) та маркера проліферації Ki‑67 (клон MIB-1, DAKO). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою полімерної системи детекції DAKO EnVision+. Для візуалізації гістологічної структури зрізів іммуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майера та вміщували в канадський бальзам.

Дослідження препаратів проводили на мікроскопі Olympus AX70 з цифро­вою відеокамерою Olympus DP50. Мікрофотографування та морфометрич­не дослідження виконано з використанням комп’ютерної програми аналізу морфо­ло­гічного зображення AnalySIS Pro 3.2. (Soft Imaging, Німеччина). Вивчали препа­ра­ти ГЕ без атипії, у кожному випадку в 10 полях зору проводили вимірю­вання питомого об’єму залоз, просвіту залоз, робили розрахунок питомого об’єму зало­зистого епітелію, строми та стереометричних індексів: залозисто-стромаль­ного, епітеліально-стромального і відношення товщини епітелію до про­світу залоз з використання основних принципів, викладених Г.Г. Автанди­ловим (2002). При оцінці іммуноферментного фарбування враховували тільки кольорові реакції в проекції ядер клітин. Для дослідження експресії РЕ та РП в ендометрії роз­раховували індекс імунореактивності за формулою IRS = SI × PP, де IRS – індекс імунореактивності, SI – оптична інтенсив­ність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер. Рівень екс­пресії РА у залозах, стромі оціню­вали за допомо­гою напів­кількісного індексу: HSCORE = Σ Pi (i+1), де HSCORE – індекс імуно­реактивно­сті, i – оптична інтенсивність фарбування, Pi – від­соток пози­тивно по­фар­бованих ядер з відповідною інтенсивністю фарбування. Вміст маркера Ki‑67 визначали за кількістю клітин окремо для залоз і строми, які зміни­ли забарвлення при фарбуванні в процентах до загальної кількості клітин (А.Я. Гон­чарова та співавт., 2005; K.B.C. Apparao et al., 2002; I. Mylonas et al., 2004).

Математична обробка даних проведена за допомогою методів варіаційного, кореляційного аналізу з використанням стандартного пакету прикладних програм Excel 5,0 для Windows XP.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** При проведенні ретроспективного дослідження 1843 історій хвороб жінок у пременопаузі встановлено, що ознаки МС виявлені у 36,6 % жінок, що відповідає літературним даним (Н.В. Артимук та співавт., 2003). ГЕ виявлена у 28,6 % пацієнток, що трохи перевищує популяційну частоту цього стану (Г.Т. Сухих та співавт., 2005). Визначено, що у жінок, які страждають на ГЕ, в пременопаузі МС мав місце у 54,5 %, тоді як ГЕ виявлена у 41,1 % пацієнток із МС. ГЕ у жінок без МС було діагностовано в 21,1 % випадків. Отримані результати вперше показали особливо­сті епідеміології ГЕ і МС у пременопаузі та дозволили критично переглянути дані зарубіжних авторів (B. Balkau et al., 2002, G.E. Hale et al., 2002), які вивчали ізольовану поширеність ГЕ і МС. Привертає увагу, що при ГЕ на тлі МС вища частота гіперменореї (53,0 %) та поліменореї (61,9 %) (р<0,05), що значно перевищувало дані досліджень, здійснених без урахування метаболічних особливостей (V. Nayha et al., 2005). В структурі патології ендометрія в анамнезі у жінок із МС переважали залозисто-кістозна ГЕ (64,4 %), що майже на третину перевищувало аналогічні показники у жінок без МС (р<0,05). Рецидиви ГЕ в анамнезі у жінок з ГЕ та МС відзначені в 1,7 рази частіше, ніж у жінок з ГЕ без МС, що цілком узгоджується з результатами інших авторів (C. Yazbeck et al., 2004 Г.Е. Чернуха та співавт., 2002). На тлі МС залозисто-кістозна ГЕ (41,7 %) рецидивувала частіше, ніж у жінок без МС на 19,1 %, а залозиста ГЕ — на 25,1 % (р<0,05). Виявлено, що наявність МС у пацієнток з ГЕ в пременопаузі збільшує частоту рецидивів після застосування різних медикаментозних схем лікування до 59,5 %, що на 40 % більше, ніж у пацієнток без МС (р<0,05). Таким чином, результати ретроспективного аналізу дозволили нам розглядати наявність у пацієнтки в пременопаузі МС як фактор ризику виникнення та рецидивування ГЕ. Ці дані наочно продемонстрували, що вивчення частоти ГЕ в пременопаузі без оцінки метаболічного статусу в роботах ряду авторів (J.R. Medverd et al., 2004; A.S. Sit et al., 2004) приховує реальний стан проблеми та замасковує встановлений нами вплив МС на проліферацію ендометрія.

Для виявлення факторів ризику рецидивування ГЕ на тлі МС у премено­паузі проведене проспективне дослідження 154 жінок (43 пацієнтки з МС і ГЕ, 37 – із МС без ГЕ, 42 – з ГЕ без МС і 32 умовно здорові без МС і ГЕ). Встановлено, що кількість хворих з обтяженою спадковістю, з ожирінням та гіпертонічною хворобою при МС більше ніж удвічі перевищує аналогічний показник серед хворих з ГЕ без МС, що дозволяє аргументувати думку про спільність патогенезу накопичення маси тіла й розвитку ГЕ. Дисонансом до загальноприйнятої думки (R.A. Ambros et al., 2003) стала відсутність взаємозв’язку між наявністю МС і частотою внутрішньоматкових утручань, тоді як операції на придатках у жінок із МС зустрічалися в 1,4 рази частіше, ніж у групі жінок із ГЕ без МС. Аналіз контрацептивної поведінки виявив, що пацієнтки з ГЕ на тлі і без МС частіше використовували ВМК (р>0,05), тоді як серед пацієнток із МС без ГЕ вищою була частота використання гормональної контрацепції (р<0,05). Це стало для нас підтвердженням ролі високодозованих оральних контрацептивів у профілактиці виникнення ГЕ у цих жінок. У групі з МС жінки частіше мали вагітність, але на 14,5 % рідше народжували (74,4 %), у них в 2,1 рази частіше виявлялося первинне безпліддя (46,5 %), що збігається з даними літератури (G. Garuti et al., 2005), і в 3,4 рази частіше – вторинне (34,8 %) (р<0,05), що суперечить даним інших дослідників (І.І. Дідова, Г.А. Мельниченко, 2004; S. Chaudhry et al., 2003), які вважають, що перша вагітність чинить нормалізуючий вплив на репродуктивну систему у жінок з метаболічними порушеннями.

Гірсутизм був виявлений у 27,5 %, жінок з МС, що у 1,3 рази частіше, ніж з ГЕ без МС, при цьому гірсутне число, що дорівнює 14,5±1,7 у.о., у цих жінок на 31,3 % перевищувало показники групи без МС (р<0,05). Негроїдний акантоз як непряма ознака ІР виявлявся у жінок без МС (2,5 %) у 2,9 рази рідше (р<0,05), ніж у групі з МС, тоді як зарубіжні дослідники відзначали його значення на порядок вищим (J.L. Hecht et al., 2005).

ІМТ у пацієнток із МС коливався від 25,7 до 28,9 кг/м2 і був в 1,2 рази вищим, ніж у групі без МС. Величина відношення КТ/КС у групі з МС перевищувала таку у жінок групи без МС на 24,3 % (p<0,05).

Вміст жирової тканини в абдомінальній ділянці у жінок із МС складав від 45,8 до 52,0 % регіональної маси і був удвічі вищим, ніж у групі без МС (p<0,05), однак вміст жирової тканини в глютеофеморальній ділянці не мав достовірної різниці між обстеженими групами (р>0,05). Пацієнтки з ГЕ на тлі МС відрізнялися від жінок з ізольованою ГЕ вираженим АО на тлі збільшення маси тіла та співвідношення А/Г в групах із МС дорівнювало 1,38±0,26і було на 44,2 % вищим за значення жінок без МС (р<0,05). Цими даними ми доповнили й уточнили результати досліджень зарубіжних авторів (M. Sowers et al., 2003, R. Kaaks et al., 2002), які надали важливішого значення визначенню локалізації жирової тканини, а ніж її кількісній оцінці в складі тіла.

Аналіз гістологічних досліджень ендометрія показав, що в групах з ГЕ на тлі та без МС була однаковою частота простої НГЕ (ПНГЕ) у 62,5 % випадків, а також частота комплексної НГЕ (КНГЕ), котра мала місце в 29,4 % випадків (р>0,05), що не суперечить даним європейських авторів (S. Biesterfeld et al., 2001). Дослідження характеру експресії РЕ та РП показало, що всі випадки ГЕ були рецепторнопозитивними, а РЕ і РП були виявлені в ядрах клітин. Установлено, що ГЕ на тлі МС у пременопаузі розвилася на тлі помірного ступеня зниження експресії РЕ в залозах (33,5 % від норми для простої та 28,9 % для комплексної ГЕ), тяжкого ступеня – в стромі (6,0 % від норми для ПНГЕ й 5,9 % КНГЕ) (р<0,05). Значення IRS РЕ при ПНГЕ та КНГЕ на тлі МС у залозистому епітелії та клітинах строми був майже в 1,5 рази нижчій, ніж без МС (р<0,05). Це супровод­жувалося підвищенням експресії РП у залозах (утричі від норми для ПНГЕ й у 3,5 рази – КНГЕ), зниженням легкого ступеня – у стромі (77,8 % від норми для ПНГЕ та 74,4 % при КНГЕ) (р<0,05). Експресія РП при ГЕ значно більша за показники здорових жінок (р<0,05), а достовірного розходження залежно від наявності у пацієнток МС не виявлено (р>0,05). Експресія РА при ПНГЕ та КНГЕ не залежала від наявності у пацієнтки супутнього МС (р>0,05), але була вищою за показники контрольної групи: у залозах у 2,5 рази при ПНГЕ та КНГЕ, та в стромі – у 1,5 рази для ПНГЕ й у 2,3 рази при КНГЕ (р<0,05).

Відомо, що, крім естрогенів, проліферативну активність регулює фактор проліферації Ki‑67, необхідний для реплікації геномної ДНК (T.A. Shatseva, 2004). Внутрішньозалозиста та стромальна експресія Ki‑67 була виявлена у всіх випадках ГЕ, хоча й відзначені розходження її величини між залозами та стро­мою. У жінок з ГЕ на тлі МС індекс Ki‑67 у залозах (9,8±1,2% при ПНГЕ, та 12,7±2,2 % при КНГЕ) при ПНГЕ був на 25,3 % вищим за значення в групі жінок без МС, а при КНГЕ – на 56,3 % вищим і перевищував показники групи контролю (3,1±0,3 %) (р<0,05), тоді як його експресія в стромі (11,9±1,5% при ПНГЕ, та 12,2±2,3% при КНГЕ) не залежала від наявності МС і відмінності між групами не мала (р>0,05). Це дозволило нам порушити сформоване уявлення про однорідність проліферативного потенціалу ендометрія (S. Ozuysal et al., 2004) та припустити, що при різних типах ГЕ наявні популяції клітин з неоднаковими біологічними властивостями, що мають різні проліферативні потенціали, і зде­біль­шого це стосується клітин залозистого епітелію. При УЗД розміри матки в групах не відрізнялися та не перевищували показники контрольної групи (р>0,05). Товщина ендометрія на 5-7 день менструального циклу у групах з ГЕ на тлі та без МС складала 8,1±1,1 та 8,2±1,2 мм, (у 1,6 рази більше, ніж у контроль­ній групі), на 20-22 день – коливалася в межах 17,2±2,1 то 18,0±1,9 мм відповідно (у 1,9 рази більше контрольної групи) (р<0,05). ЕМК на 5-7 і 20-22 день менструаль­ного циклу у групах не відрізнявся (р>0,05) та був у 1,2 рази вищим за значення в контрольній групі (р<0,05).

У жінок з ГЕ відзначене підвищення вмісту гормонів гіпофіза, імовірно, вторинне відносно до вікових змін, коли рівень ФСГ, ЛГ, пролактину та коефіцієнт ЛГ/ФСГ залежно від наявності МС не відрізнявся (р>0,05). Вміст прогестерону (8,8±0,3 нг/мл), естрадіолу (88,9±8,2 пг/мл) у групах із НГЕ не залежала від наявності МС (р>0,05), а вільного тестостерону (5,5±0,5 пг/мл) була на 34,1% вищи при його наявності (р<0,05). Однак рівень прогестерону був у 2,6 рази нижчим, а естрадіолу та вільного тестостерону – на третину вищим від показників контрольної групи (р<0,05). Розходжень у концентрації ДГЕА-С в обстежених групах не виявлено. У пацієнток із ГЕ і МС відзначався виражений ступінь зниження вмісту ГЗСС (31,7±4,5 нмоль/л), рівень якого був удвічі нижчим за показник групи без МС і втричі нижчим від контрольної групи. Однак зниження ГЗСС у пацієнток із МС важко пояснити тільки впливом гіпер­андрогенії, і ми припустили, що на цей процес впливає збільшення рівня інсуліну й ІР, описане в роботах із вивчення жінок без ГЕ (А.А. Пищулін, Е.А. Карпова, 2001). Рівень інсуліну при ГЕ на тлі МС (31,2±7,6 мкОД/мл) перевищував показник у групі з ГЕ без МС і в контрольній групі – в 1,9 рази (р<0,05). Індекс ІР НОМА в групах із МС з ГЕ та без неї не відрізнявся, варіював від 4,1 до 7,8 од., тоді як у контрольній групі був майже в 2,6 рази меншим (р<0,05). При оцінці дисліпідемії – одного з основних компонентів МС – виявлена гіпертригліцериде­мія, що супроводжувалася знижен­ням рівня ЛПВЩ. Рівень ТГ у пацієнток груп із МС (2,7±0,5 ммоль/л) був у 1,5 рази вищим, а рівень ЛПВЩ (1,06±0,07 ммоль/л) – у 1,4 рази нижчим, ніж у жінок без МС (р<0,05). При розрахунку співвідношення ТГ/ЛПВЩ визначено, що його величина в групах із МС (2,54±0,65 у.о.) майже вдвічі більша, ніж у групі жінок без МС та контрольній групі (р<0,05).

Пацієнткам була проведена традиційна терапія агоністом ГнРГ і про­ге­стагеном. На момент закінчення терапії у групі з ГЕ на тлі МС було майже втричі більше рецидивів ГЕ (13,1 %), ніж у пацієнток без МС (4,6 %), а через 6 місяців спостереження після лікування в групі з ГЕ та МС загальна кількість рецидивів складала 53,4 %, що було на 28,1 % більше, ніж у групі жінок з ГЕ без МС (38,0 %) (р<0,05).

Під час розрахунку величини показника відносного ризику рецидиву (RR) визначено, що найвищий ризик спостерігався у жінок із ІМТ>27,5 кг/м2, із часткою жирової тканини в абдомінальній ділянці >45 %, індексом НОМА >2,9 у.о., IRS Ki‑67 у залозах >5 %, із А/Г>1,15 у.о., рівнем прогестерону <9 нг/мл, рівнем інсуліну >25,0 мкОд/мл. Ці дані підтвердилися виявленою пози­тивною кореляційною залежністю виникнення рецидиву з величиною питомої ваги жирової тканини в абдомінальній ділянці, індексом НОМА, ІМТ, рівнем інсуліну, та негативною – з рівнем прогестерону, тривалістю циклу, рівнем ГЗСС.

Літературні дані останніх років свідчать, що у виникненні ІР значну роль відіграє генетичний дефект рецепторів до інсуліну (R. Ross et al., 2002), а аналіз отриманих нами результатів дав змогу уявити патогенетичну схему розвитку ГЕ у жінок у пременопаузі на тлі МС наступним чином (рис. 1). Основними ланками патогенезу розвитку НГЕ у жінок із МС у пременопаузі є: реалізація генетичного дефекту рецепторів інсуліну, розвиток тканинної гіперінсулінемії (ГІ) та ІР, порушення інсулінозалежної гонадотропної регуляції овуляції, посилення під впливом ІР синтезу андрогенів у яєчнику, а також посилення позагонадного синтезу естрогенів у жировій тканині та тканині ендометрія, підвищення проліферативної активності функціонального шару ендометрія під впливом гіперестрогенії.



Рис. 1. Основні ланки патогенезу ГЕ на тлі МС у пременопаузі

З використанням найбільш значущих факторів ризику рецидивування ГЕ в пременопаузі на фоні МС були сформовані групи для проведення диференційо­ваного лікування ГЕ. Керуючись наведеними в схемі патогенезу ланками розвитку ГЕ на тлі МС у пременопаузі, ми вирішили для модифікації стандартної терапії використовувати корекцію ІР. Для підвищення чутливості тканин до інсуліну був обраний препарат останнього покоління з групи глітазонів, який є синтетичним лігандом g-рецепторів інсуліну, які розташовуються в ядрах клітин жирової тканини та м’язах. Глітазони приводять до активації транспорту глюкози через стінку судин в тканину, тобто, усунувши ІР, посилюють фізіологічну дію ендогенного інсуліну та знижують його концентрацію в крові В присутності (Z.T. Bloomgarden, 2005). Глітазон призначали в дозі 15 мг один раз на добу протягом 6 місяців на фоні традиційної терапії.

Основні скарги у пацієнток з’являлися на 2-3 місяці лікування та були пов’язані з гіпоестрогенією, яка настала. Менструалоподібна реакція в основній групі відзначена на 9,3 % рідше (у 89,5 %), ніж у групі порівняння (р<0,05). Побічні реакції внаслідок прийому агоніста ГнРГ були нівельовані прийомом тамоксифену по 10 мг двічі на день протягом 5 днів.

На момент завершення лікування в основній групі відбулося зниження ІМТ на 10,1 % (до 24,3±1,9 кг/м2) (р<0,05), тоді як у групі порівняння, яка не одержувала корекції ІР, спостерігалося його збільшення до 28,7±2,3 кг/м2 (р<0,05). Через шість місяців після лікування групи не відрізнялися за величиною ІМТ від вихідних значень (р>0,05).

В основній групі маса жирової тканини в абдомінальній ділянці на третьому місяці терапії зменшилася на 15,6 % від вихідної (до 41,7±3,1 % від регіональної маси) (р<0,05), після лікування – на 34,3 % від вихідної (р<0,05), тоді як у групі порівняння вона збільшилася на 20,9 % від вихідних значень (з 49,1±4,1 до 59,6±4,4% регіональної маси) (р<0,05). Через 6 місяців після лікуван­ня в основній групі кількість жирової тканини в абдомінальній ділянці залишилася на рівні показників після лікування (р>0,05), тоді як у групі порівняння вона була вищою на 34,3 % (р<0,05). Варто під­креслити, що в ході терапії маса жирової тканини в глютеофеморальній ділянці в групах не змінювалася (р>0,05). Корекція ІР привела до зниження коефіцієнта А/Г в основній групі на тлі лікування на 24,6 % від вихідної величини (до 1,05±0,04 у.о.) (р<0,05), тоді як показники групи порівняння (1,47±0,11 у.о.) (р<0,05) були вищі та в процесі лікування не змінювалися.

У групах з ГЕ на тлі МС і без нього при проведенні терапії, вміст ЛГ і ФСГ вірогідно знизився (р<0,05). Разом із тим, у обстежених жінок не відзначені зміни концентрації пролактину (р>0,05). Рівень естрадіолу в основній групі при проведенні терапії знизився в 3,2 рази (р<0,05), тоді як у групі порівняння, жінки якої не одержували корекції ІР (і, вочевидь, відбулося посилення позагонадного синтезу естрогенів), рівень естрадіолу знизився тільки в 2,7 рази. У ході лікуван­ня концентрація прогестерону знизилася в основній групі на 28,9 %, у групі порівняння – на 30,1 % (р<0,05), а через 6 місяців після закінчення лікування повернулася до вихідних значень до лікування. Через 6 місяців терапії рівень вільного тестостерону в групі порівняння вірогідно не змінився (р>0,05), а в основній групі знизився на 15,4 % (р<0,05), що знову під­твердило наше припущення про вплив ГІ й ІР на рівень андрогенів. Через 6 місяців після терапії рівень вільного тестостерону в основній групі повернувся до вихідних значень (р>0,05), а в групі порівняння залишився вищим за вихідні показники на 15,2 % (р<0,05). Проведення терапії ГЕ сумісно із препаратами, що усувають ІР, привело до значного підвищення концентрації ГЗСС в основній групі, при цьому спостерігалося збільшення концентрації ГЗСС через 6 місяців після терапії вдвічі (до 64,2±4,4 мкг/мл) (р<0,05), тоді як показники групи порівняння за цей час не змінилися (р>0,05).

Прогнозованим результатом корекції ІР стало зниження в основній групі індексу ІР НОМА, який за період лікування в основній групі знизився в 2,3 рази (р<0,05), а через 6 місяців після завершення лікування був на 34,5 % нижчим за вихідні величини (р<0,05), тоді як у групі порівняння він практично не змінювався (р>0,05). Інтегральний показник інсулінозалежної дисліпідемії – співвідношення ТГ/ЛПВЩ – в основній групі на тлі лікування знизився на 23,6 % (р<0,05), тоді як у групі порівняння він збільшився вдвічі (р<0,05). Через 6 місяців після завершення терапії це співвідношення та його складові в основній і групі порівняння повернулися до вихідних значень до лікування (р>0,05).

Обчислення ЕМК і в основній, і в групі порівняння свідчили про атрофічні зміни ендометрія вже через 3 місяці терапії, які збереглися й до моменту завершення терапії.

При аналізі динаміки експресії РЕ в залозах було виявлено, що в основній групі їхня концентрація до 3-го місяця терапії знизилася на 27,2 % від вихідної величини, а на 6-му місяці – ще на 45,6 % від вихідного рівня. (р<0,05) Зниження концентрації РЕ в залозах за період терапії у групі порівняння було виражене вірогідно менше та склало 22,9 %. (р<0,05). У стромі ми спостерігали аналогічну динаміку концентрації РЕ: в основній групі її зниження на 17,2 % (р<0,05) було більше за групу порівняння, де вона знизилася на 11,2 % (р<0,05). Після закінчення 6-місячного періоду спостереження в групі порівняння експресія РЕ в залозах відновилася до рівня IRS 8,2±0,9 у.о., тоді як в основній групі ця величина була на 15,6 % нижчою (р<0,05), а в стромі розходжень у величині IRS не виявлено (р>0,05), і вона в 4,6 рази перевищувала показники до лікування (р>0,05). Паралельно відбулося зниження експресії РП в основній групі, у якій після лікування в залозах їхній вміст був на 40,4 % меншим, ніж у групі порівняння (р<0,05), а в стромі не відрізнявся від значень групи порівняння (р>0,05). Через 6 місяців спостереження експресія РП у залозах була на 25,7 % вищою, ніж в основній групі, у стромі – на 23,4 % більшою (р<0,05).

Проведення терапії супроводжувалося зниженням концентрації РА в стромі та залозах, причому в основній групі у стромі це зниження склало 21,4 % від вихідного до HSCORE 0,86±0,11 у.о. (р<0,05), а в групі порівняння – 34,7 % від вихідної у залозах до HSCORE 0,51±0,08 у.о. (р<0,05). За період спостереження після лікування в основній групі експресія РА в залозах порівняно з показником наприкінці терапії не змінилася (р>0,05), а в групі порівняння повернулася до рівня до лікування. У стромі концентрація РА за цей час збільшилася до показника здорових жінок (HSCORE 1,46±0,13 у.о.) (р<0,05).

Аналіз динаміки концентрації маркера проліферації Ki‑67 показав, що корекція ІР привела до більшого пригнічення проліферативної активності та зниження концентрації Ki‑67 після лікування в основній групі в залозах у 3,7 рази до IRS Ki‑67 3,1±0,8 % (р<0,05), тоді як у групі порівняння експресія Ki‑67 знизилася тільки в 1,9 рази до IRS Ki‑67 5,6±1,1 % (р<0,05). У стромі зміни експресії Ki‑67 в основній і групі порівняння не виявлено. Через 6 місяців після лікування проліферативна активність залоз ендометрія (IRS Ki‑67 6,4±0,9 %) в основній групі була вдвічі нижчою, ніж у групі порівняння (IRS Ki‑67 12,4±2,1 %) (р<0,05) й вихідних показниках (р<0,05), а в стромі – не змінилася (р>0,05).

Критеріями клінічного одужання були: настання аменореї або відновлення нормального менструального циклу. Стійка аменорея протягом перших трьох місяців терапії розвилася у 88,4 % пацієнток основної групи та 88,8 % групи порівняння (р>0,05). В основній групі аменорея була зафіксована у 51,8 % пацієнток (на 29,6 % більше, ніж у групі порівняння) (р<0,05). Частота гіпер­поліменореї в основній групі після лікування дорівнювала показникам групи порівняння, а після шести місяців спостереження була більш ніж утричі меншою (5,7 %) (р<0,05). Відновлення нормального менструального циклу через шість місяців після лікування зафіксоване у 16,6 % жінок групи порівняння, тоді як в основній групі їх було майже вдвічі більше (р<0,05) – і це дозволяє припускати, що саме корекція ІР сприяла відновленню овуляторних циклів (рис. 2).



Рис. 2. Ефективність лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі

При проведенні терапії структура гістологічних станів ендометрія була пред­ставлена атрофічним ендометрієм, ендометрієм проліферативного й секре­тор­ного типів, простою та комплексною НГЕ, які мали різну частоту в групах.

Через 3 місяці терапії ендометрій атрофічного типу в основній групі зареєстрований у 53,8 % жінок, в групі порівняння – у 48,1 %, частота виявлення ендометрія секреторного типу в основній групі була в 1,7 рази вищою (25,7 %), а проліферативного – в 1,9 рази нижчою (13,4 %), ніж у групі порівняння (р<0,05). У групі порівняння ПНГЕ виявлена в 7,4 %, тоді як в основній групі вона була наявна тільки в 3,8 % випадків (р<0,05), а частота КНГЕ в групах вірогідно не відрізнялася (р>0,05).

Після лікування атрофія ендометрія була виявлена у 74,5 % пацієнток основної групи та у 68,5 % жінок групи порівняння (р>0,05). Усунення ІР, імовірно, зменшило інтенсивність позагонадного утворення естрогенів, що в основній групі виявилося в підвищенні в 3,4 рази секреторної трансформації ендометрія до 19,2 % випадків та зниженні в 4,8 рази частоти ендометрія проліферативного типу — у 1,9 % (р<0,05). Основна група та група порівняння не відрізнялись ні за частотою ПНГЕ, яка виявлена у 5,9 і 5,5% жінок відповідно, ні за частотою КНГЕ (3,9 і 3,7%) (р>0,05).

Через 6 місяців після закінчення терапії ендометрій атрофічного типу виявлений у 35,1 % жінок у групі порівняння та у 38,4 % в основній групі (р>0,05). Ендометрій проліферативного типу в основній групі виявлений у 5,7 % пацієнток, що в 1,5 рази більше, ніж у групі порівняння (р<0,05). Варто підкреслити, що за 6 місяців спостереження після завершення терапії в групі порівняння ПНГЕ виявлена у 25,9 % жінок, що було в 3,3 рази більше за аналогічний показник основної групи, а КНГЕ виявлена у 12,9 % пацієнток, тобто вдвічі частіше, ніж у групі порівняння (р<0,05).

В цілому, ГЕ в основній групі рецидивувала через 3 місяці терапії в 5,8 % випадків, із 3-го по 6-й місяць терапії – у 9,9 %, за шість місяців спостереження після завершення терапії – у 13,8 %, що в сумі складає 29,9 % рецидивів. В групі порівняння ми одержали результати, які перевищували показники основної групи: через 3 та 6 місяців виявлено по 9,2 % рецидивів ГЕ, за шестимісячний період спостереження після закінчення терапії – 38,8 %, що в сумі складає 57,7 % рецидивів. Це демонструє зниження частоти рецидивів ГЕ на тлі застосування розробленої нами схеми в основній групі в 1,9 рази (рис. 2).

Таким чином, застосування науково обґрунтованої схеми лікування НГЕ у пацієнток із МС у пременопаузі, у якій поряд із традиційними препаратами використовували корекцію ІР, дало можливість знизити частоту рецидивування ГЕ та порушень менструального циклу та підвищити частоту відновлення нормального менструального циклу або аменореї.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації запропоноване нове вирішення актуальної задачі в гінекологічній практиці – лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі.

1. Встановлено, що ГЕ виявляється у 28,6 % жінок у пременопаузі, тоді як у жі­нок із МС, частота якого в пременопаузі дорівнює 36,6 %, ГЕ зустрічається в 1,5 рази частіше та складає 43,3 %. Показано, що ГЕ на тлі МС, незважаючи на про­ведену терапію, рецидивує у 1,7 рази частіше (55,8 %), ніж у пацієнток без МС.
2. Виявлено, що у хворих з ГЕ на тлі МС порівняно з пацієнтками без МС удвічі частіше спостерігається обтяжена спадковість щодо гіпертонічної хвороби (55,8 %) й ожиріння (41,1 %), вони в 2,6 рази частіше страждають на гіпертонічну хворобу 1-2 стадії (84,3 %), у 7,2 рази – на жовчнокам’яну хворобу (30,1 %), удвічі частіше – на варикозну хворобу (25,7 %), у 2,1 рази – на первинне безпліддя (46,5 %) та в 2,7 рази – на вторинне (34,8 %). Конституціональною особливістю жінок з ГЕ та МС є збільшення питомої ваги жирової тканини в абдомінальній ділянці вдвічі (до 48,9±3,1 %).
3. Вуглеводний обмін у жінок із ГЕ на тлі МС у пременопаузі характеризується збільшенням у 1,9 рази рівня інсуліну й у 2,6 рази індексу ІР НОМА. Ліпідний обмін відрізняє збільшення в 1,5 рази вмісту рівня тригліцеридів і зниження в 1,4 рази концентрації ЛПВЩ. Гормональний фон характеризується підвищен­ням рівня ФСГ удвічі, ЛГ – на 43,2 %, естрадіолу – на 60,5 %, вільного тестостерону – на 67,6 %; зниженням рівня прогестерону в 2,6 рази та концентрації ГЗСС утричі.
4. Установлено, що у жінок з ГЕ в пременопаузі залозисто-стромальний індекс ендометрія збільшений у 1,7 рази. ГЕ при МС у пременопаузі розвивається на тлі помірного ступеня зниження експресії РЕ в залозах, тяжкого ступеня зниження експресії РЕ в стромі, підвищення експресії РП у залозах, легкого ступеня зниження експресії РП у стромі, підвищення експресії РА в залозах і стромі. Проліферативний потенціал залозистої тканини при ГЕ в пременопаузі, оцінений за рівнем Ki‑67, при простій ГЕ у 3,2 рази, а при комплексній – у 4,5 рази вищий за норму, тоді як у стромі при обох типах ГЕ він не відрізняється від нормальних показників.
5. Найбільший відносний ризик (RR) рецидиву ГЕ мають жінки з ІМТ>27,5 кг/м2, із часткою жирової тканини в абдомінальній ділянці >45 %, індексом НОМА>2,9 у.о., IRS Ki‑67 у залозах >5 %, зі співвідношенням питомої ваги жирової тканини в абдомінальній і глютеофеморальній ділянках >1,15 у.о., рівнем прогестерону < 9 нг/мл, що підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв’язку між рецидивом ГЕ та величиною питомої ваги жирової тканини в абдомінальній ділянці (r=+0,426, p<0,05), індексом НОМА (r=+0,415, p<0,05), ІМТ (r=+0,406, p<0,05) та негативним кореляційним зв’язком рецидиву ГЕ з рівнем прогестерону (r=–0,324, p<0,05).
6. Застосування розробленої схеми лікування ГЕ на тлі МС у пременопаузі сприяє зменшенню маси жирової тканини в абдомінальній ділянці на 34,3 %, зниженню рівня гіпофізарних гормонів у 1,5 рази, естрадіолу – в 4,5 рази, прогестерону – на 22,4 %, вільного тестостерону – на 15,4 %, збільшенню концентрації ГЗСС удвічі. Зниження концентрації інсуліну вдвічі, індексу ІР НОМА в 2,3 рази, співвідношення ТГ/ЛПВЩ на 23,6 % свідчить про зниження ІР і метаболічної дисліпідемії. При цьому спостерігається зменшення залозисто-стромального коефіцієнту на 32,4 %, експресії РЕ в залозах – на 45,6 %, у стромі – на 17,2 %, РП у залозах – у 4,2 рази, у стромі – втричі, РА в стромі – на 20,1 %, у залозах на 42,1 % від вихідних значень. Проліферативна активність, оцінена за експресією маркера проліферації Ki‑67, знижується в 3,7 рази тільки в залозах.
7. Застосування науково обґрунтованої комплексної схеми лікування пацієнток з НГЕ та МС у пременопаузі, що включає корекцію ІР, дозволяє знизити частоту рецидивування ГЕ в 1,9 рази (з 57,7 до 29,9 %), знизити втричі частоту порушень менструального циклу (з 18,5 до 5,7 %), збільшити вдвічі частоту відновлення нормального менструального циклу (з 16,6 до 34,6 %) і в 1,4 рази – частоту настання аменореї (з 36,5 до 51,8 %).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки ризику виникнення або рецидивування неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) у жінок з МС в пременопаузі необхідно оцінити тип будови тіла шляхом вимірювання росту, зважування й обчислювання ІМТ, визначити характер відкладення жирової тканини шляхом вимірювання кола талії та стегон й обчислювання їхнього співвідношення, визначити питому вагу жирової тканини в абдомінальній і глютеофеморальній ділянках і розрахувати їхнє співвідношення при проведенні рентгенденситометрії.

2. При підтвердженні абдомінального типу відкладення жирової тканини необхідно:

* провести гормональне обстеження з визначенням рівня інсуліну;
* обчислити індекс інсулінорезистентністі НОМА;
* провести УЗД.

3. При наявності сонографічних ознак ГЕ при УЗД слід:

* виконати вишкрібання порожнини матки та гістологічне дослідження зішкрібка;
* оцінити функціональну активність ендометрія шляхом визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів і маркера проліферації Ki‑67.

4. При неатиповій ГЕ на тлі МС у пременопаузі з підвищенням вмісту маркера проліферації Ki‑67 на тлі збереженої експресії рецепторів стероїдних гормонів необхідно використовувати на протязі 6 місяців:

* агоніст ГнРГ бусерелін 900 мг на добу ендоназально;
* прогестаген дідрогестерон 20 мг на добу;
* піоглітазон 15 мг один раз на добу.

5. Для оцінки ефективності потрібно провести гістологічне дослідження ендометрія через 3 та 6 місяців від початку терапії.

6. Після завершення терапії жінки підлягають диспансерному спостереженню протягом року або до настання менопаузи з регулярним визначенням індексу ІР НОМА й УЗД органів малого тазу.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Борисов М.В., Квашенко В.П. Состояние углеводного обмена у женщин с гиперплазией эндометрия в пременопаузе // Вісник Харківського національ­ного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 720. – С. 30-34 (Обрав напрям, зібрав матеріал, його проаналізував, зробив висновки).
2. Борисов М.В., Квашенко В.П., Сцецевич Д.Ю. Оценка композиционного соста­ва тела женщин в пременопаузе с доброкачественной гиперплазией эндо­метрия методом рентгеновской абсорбциометрии // Медико-социальные про­блемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 100-102 (Опрацював матеріал, сформулював і обґрунтував висновки).
3. Квашенко В.П., Борисов М.В., Постолюк И.Г. Морфологическая структура и морфометрические характеристики эндометрия при гиперпластических про­цессах у женщин с метаболическим синдромом в пременопаузе // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 89-92 (Зібрав і проаналізував матеріал, сформулював й обґрунтував висновки).
4. Квашенко В.П., Борисов М.В. Влияние метаболического синдрома на форми­рование клинической картины неатипической гиперплазии эндометрия в пре­менопаузе // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 158-162 (Зібрав й опрацював матеріал, обґрунтував висновки).
5. Квашенко В.П., Борисов М.В. Клиническая картина неатипической гипер­плазии эндометрия в пременопаузе у пациенток с метаболическим синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. – 2007. – Т. 12, № 3, 4. – С. 20-24 (Зібрав і проаналізував матеріал, сформулював й обґрунтував висновки).
6. Квашенко В.П., Борисов М.В. Сонографическая характеристика гиперплазии эндометрия в пременопаузе у женщин с метаболическим синдромом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 343-346 (Обрав тему дослідження, зібрав і проаналізував матеріал).
7. Квашенко В.П., Борисов М.В. Состояние некоторых показателей липидного обмена у женщин с гиперпролиферативными процессами в пременопаузе // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтер­мед, 2006. – С. 327-330 (Опрацював матеріал, зробив висновки).
8. Квашенко В.П., Борисов М.В. Вплив корекції інсулінорезистентності на наслідки лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 5. – С. 85-88 (Зібрав і проаналізував матеріал, обґрунтував висновки).
9. Спосіб профілактики рецидиву гіперпластичних процесів у жінок з гіпер­пла­зією ендометрія в пременопаузі. Деклараційний патент № 21019 МПК (2007) А61В 17/42 / В.П. Квашенко, М.В. Борисов. – Заявка № u 2006 10027 від 19.09.2006, опубл. 15.02.2007. – Бюл. № 2 (Співавтор винаходу, виконав патентний пошук, взяв участь у розробці, зробив та обґрунтував висновки).
10. Золотухін М.С., Щербіна Н.В., Бутіна Л.І., Солоп М.І., Плоткіна Л.А., Борисов М.В. Морфологічна діагностика захворювань та патологічних станів в гінекології: Методичні рекомендації. – Донецьк, 2004. – 24 с. (Проаналізував матеріал, здійснив його статистичну обробку).
11. Золотухін М.С., Бутіна Л.І., Солоп М.І., Плоткіна Л.А., Борисов М.В. Морфо­логічна діагностика захворювань і патологічних станів у гінекології // Медици­на залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 94-101 (Проаналізував матеріал, провів дискусію, обґрунтував висновки).
12. Золотухин Н.С., Бутина Л.А., Солоп Н.И., Плоткина Л.А., Борисов М.В. Морфологическая диагностика заболеваний эндометрия // Новости медицины и фармации. – Донецк, 2004. – № 7. – С. 34-37 (Проаналізував матеріал, взяв участь у дискусії, обґрунтував висновки).
13. Золотухин Н.С., Борисов М.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндо­метрия у женщин в пременопаузе // 1st Euro-Asian Congress «The events of the year in gynecology and obstetrics»: Book of absrakt. – S.-Petersburg, 2004. – Vol. 2. – P. 57 (Зібрав і проаналізував матеріал, обґрунтував висновки).

**АНОТАЦІЯ**

**Борисов М.В. Лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2008.

Робота присвячена лікуванню неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі. При вивченні особливостей клінічної картини, характеру розподілу жирової тканини, вуглеводного та ліпідного обмінів, гормонального фону, гістологічної будови ендометрія, експресії рецепторів до стероїдних гормонів і маркера проліферації Кі-67 розроблена та впроваджена в практику комплексна схема лікування неатипової гіперплазії ендометрія в пременопаузі, у якій традиційна терапія проведена на фоні корекції інсулінорезистентності.

Гіперплазію ендометрія на фоні метаболічного синдрому у жінок в пременопаузі розглянуто як комплекс порушень проліферації ендометрія, що виникає внаслідок зниження чутливості тканин до інсуліну на фоні змін вуглеводного й ліпідного обмінів, гормональних порушень, абдомінального типу розподілу жирової тканини з наступними змінами рецепторного апарату, посиленням проліферативної активності ендометрія, і супроводжується порушеннями менструального циклу.

Після застосування розробленої схеми частота рецидивування ГЕ знизилася в 1,9 рази, порушень менструального циклу знизилася у 3 рази, відновлення нормального менструального циклу зросла вдвічі, настання аменореї підвищилась в 1,4 рази.

**Ключові слова:** пременопауза, метаболічний синдром, неатипова гіперплазія ендометрія, інсулінорезистентність, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

**Борисов М.В. Лечение неатипической гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в пременопаузе. –** Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого Национального медицинского университета им. М.Горького МЗ Украины, Донецк, 2007.

Диссертационная работа посвящена актуальной задаче акушерства и гинекологии – лечению неатипической гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в пременопаузе. У женщин в пременопаузе установлена частота метаболического синдрома, гиперплазии эндометрия совместно и в отдельности, распространенность гиперплазии эндометрия среди пациенток с метаболическим синдромом и удельный вес женщин с метаболи­ческим синдромом среди пациенток с патологией эндометрия. Дополнены данные о характере течения патологии неатипической гиперплазии эндометрия в пременопаузе, установлена степень и характер влияния метаболического синдрома на эти процессы Доказано, что метаболический синдром является фактором риска возникновения неатипической гиперплазии эндометрия в пременопаузе.

Предложено рассматривать гиперплазию эндометрия на фоне метаболического синдрома у женщин в пременопаузе как комплекс нарушений пролиферации эндометрия, который возникает в результате снижения чувствительности тканей к инсулину на фоне изменений углеводного, липидного обменов, гормонального фона, абдоминального типа распределения жировой ткани с последующими изменениями рецепторного аппарата, усилением пролиферативной активности эндометрия, и сопровождается нарушениями менструального цикла.

Разработаны дополнительные диагностические подходы в оценке наруше­ний углеводного и липидного обменов, характера распределения жировой ткани, состояния эндометрия у женщин в пременопаузе с метаболическим синдромом. Приведены результаты использования биэнергетической рентген­денситометрии для определения удельного веса жировой ткани как фактора риска рецидива эндометрия, и количественная характеристика повышенного про­ли­феративного потенциала эндометрия, оцененная путем определения концентра­ции маркера пролиферации Ki‑67 в строме и железах эндометрия. Показано, что у женщин в пременопаузе существуют общие механизмы развития метаболиче­ского синдрома и неатипической гиперплазии эндометрия. Путем проведения корреляционного анализа расширены представления о значении общих звеньев этих процессов в формирование клинической картины, влиянии на эффективность терапии и частоту рецидивирования гиперплазии эндометрия у женщин пременопаузаль­ного возраста. На основании изучения особенностей клинической картины, характера распределения жировой ткани, углеводного и липидного обменов, гормонального фона, гистологического строения эндометрия, экспрессии рецеп­торов к стероидным гормонам и маркера пролиферации Кі-67 разработана и внедрена в практику комплексная схема лечения неатипической гиперплазии эндометрия на фоне метаболического синдрома в пременопаузе с использованием для коррекции инсулинорезистентности глитазонов, что позволило улучшить результаты лечения и снизить частоту рецидивов неатипической гиперплазии эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом в пременопаузе в 1,9 раза, снизить встречаемость нарушений менструального цикла – в три раза, увеличить частоту восстановления нормального менструального цикла в два раза, повысить частоту аменореи в 1,4 раза. В ходе работы продемонстрирована безопасность и высокая эффективность предложенного метода.

**Ключевые слова:** пременопауза, метаболический синдром, неатипическая гиперплазия эндометрия, инсулинорезистентость, лечение.

**summary**

**Borisov M.V. Non-atypical endometrium hyperplasia treatment in women with metabolic syndrome in premenopause. – Manuscript.**

The thesis for submitting an academic degree of candidate of medical science, specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Scientific Research Institute for Medical problems of Family at Donetsk National Medical University named after M. Gorky of MPH of Ukraine. – Donetsk, 2007.

The thesis is devoted to the non-atypical endometrium hyperplasia treatment in women with metabolic syndrome in premenopause. On the basis of study of the clinical picture peculiarities, the way of adipose tissue distribution, carbohydrate and lipid metabolism, hormonal background, histological structure of endometrium, receptor expression to steroid hormones and proliferation marker Кі-67 complex scheme of non-atypical endometrium hyperplasia treatment in premenopause is worked out and put into practice.

Endometrium hyperplasia on the background of the metabolic syndrome in women in premenopause should be considered as a complex endometrium proliferation disturbances, which appear as the result of tissue susceptibility decreasing to insulin on the background of disorders in carbohydrate, lipid metabolisms, hormonal background, abdominal type adipose tissue distribution with following the receptor mechanism changes, increasing of endometrium proliferation activity, and is followed by menstrual cycle disturbances. In connection with abovementioned the scheme treatment was worked out, where the traditional therapy was done on the background insulin resistance correction.

On the background of the treatment done the frequency of endometrium hyperplasia relapses was decreased by 1,9 times, menstrual cycle disturbances were decreased by three times, the frequency of normal menstrual cycle restoration was increased up two times, the frequency of menopause increased by 1,4 times.

**Key words:** premenopause, metabolic syndrome, non-atypical endometrium hyperplasia, insulin resistance, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

А/Г — співвідношення маси жирової тканини в абдомінальній і глютеофеморальній ділянках

## АО — абдомінальне ожиріння

## ГІ — гіперінсулінемія

ГЗСС — глобулін, який зв’язує статеві стероїди

ГЕ — гіперплазія ендометрія

ГнРГ — гонадотропін релізинг гормону

ДГЕА-С — дегідроепіандростендіон-сульфат

ЗГЕ — залозиста гіперплазія ендометрія

ЗКГЕ — залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія

ІМТ — індекс маси тіла

## ІР — інсулінорезистентність

КНГЕ — комплексна неатипова гіперплазія ендометрія

ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності

МС — метаболічний синдром

## НГЕ — неатипова гіперплазія ендометрія

### КС — коло стегон

КТ — коло талії

ПНГЕ — проста неатипова гіперплазія ендометрія

РА — рецептори до андрогенів

РП — рецептори до прогестерону

## РЕ — рецептори до естрадіолу

## ТГ — тригліцериди

## ЕМК — ендометріально-матковий коефіцієнт

IRS — індекс імунореактивності рецепторів до естрогенів та прогестерону

НОМА — Homeostasis Model As­sessment (індекс інсулінорезистентності)

HSCORE — індекс імунореактивності рецепторів до андрогенів

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>