

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-007.61-036.1-037-07-08-084-053.8

ПАВЛОВСКАЯ
Мария Андреевна

**ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Гутикова Людмила Витольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Герасимович Георгий Игнатьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, академик Белорусской АМН, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Занько Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Защита состоится «14» октября 2015 года в 12⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» сентября 2015 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у женщин детородного возраста является потенциальной причиной снижения репродуктивного потенциала. Частота этой патологии не имеет тенденции к снижению и достигает 17,5% у этой категории женщин. Возникновение повторных эпизодов ГЭ (44,1–64,7%) и онконастороженность (до 45,1%) являются решающими факторами в выборе органоуносящих операций, лишая пациентов возможности реализации репродуктивной функции [Дивакова Т.С., Медведская С.Е. 2006, Герасимович Г.И., 2008, Можейко Л.Ф., Кириллова Е.Н., 2008, Lee T.S., 2011].

Сложность и неоднородность патогенеза ГЭ и разнообразие мнений относительно его отдельных звеньев создают затруднения в назначении патогенетически обоснованной терапии [Арестова И.М., 2013, Татарчук Т.Ф., 2013, Morotti M., 2010]. На сегодняшний день до конца не ясны механизмы неэффективности гормонального лечения отдельных пациентов с ГЭ, а также – причины возникновения рецидивов заболевания. Поэтому применение только традиционного гормонального лечения, действующего на системном уровне, в ряде случаев не обеспечивает должного эффекта [Пересада О.А., 2009, Занько С.Н., Лысенко О.В., 2013, Mutter G.L., 2007, Daud S., Jalil S.S., Griffin M., 2011].

Нечувствительность клеток-мишеней к гормональной терапии при ГЭ во многих случаях обусловлена переключением клеточной регуляции на гормон-независимые и рецепторные механизмы [Сидорова И.С., 2008, Дикарева Л.В., 2013, Радзинский В.Е., 2013, Curry T.E., Osteen K.G., 2009, Salman M.C., 2010]. Поэтому исследование на молекулярном уровне маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного статуса и оксидативного стресса для определения степени дисрегуляции клеточного цикла и интенсивности пролиферативных процессов эндометрия позволит усовершенствовать тактику ведения пациентов, а разработка на этой основе новых методов прогнозирования, коррекции и профилактики ГЭ будет способствовать предотвращению рецидивирования патологии, сохранению репродуктивного здоровья женщин и улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнялась в рамках следующих государственных научно-технических программ: «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (№ гос. регистрации 20112400, 2011-2013 гг.); «Оценка основных закономерностей метаболических нарушений в условиях хронического окислительного стресса и разработка новых методов их диагностики и коррекции» (№ гос. регистрации 20143171, 2013-2015 гг.); «Оценка состояния

репродуктивного здоровья женщин в условиях гормонального и метаболического дисбаланса» (№ гос. регистрации 20132051, 2013-2017 гг.).

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований – охране репродуктивного здоровья женщины.

Цель исследования: повышение качества диагностики, лечения и объективизация прогноза рецидивирования гиперплазии эндометрия на основании определения маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного и оксидативного статуса у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Установить значимые факторы риска в возникновении гиперплазии эндометрия и развитии повторных эпизодов заболевания у женщин репродуктивного возраста.

2. Определить особенности гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста на основе оценки уровня гормонов, рецепторов эстрогенов и прогестерона и показателей оксидативного стресса.

3. Установить роль маркера пролиферации Ki-67, матриксной металлопротеиназы-9, циклина D1 в возникновении и рецидивировании гиперплазии эндометрия.

4. Разработать и внедрить новый способ прогнозирования рецидива гиперплазии эндометрия, основанный на исследовании показателей, участвующих в регуляции тканевого ремоделирования эндометрия у женщин, для снижения частоты возникновения повторных эпизодов патологии.

5. Разработать и внедрить систему мероприятий для противорецидивной дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и оценить ее клиническую и экономическую эффективность.

Объект исследования: 196 женщин репродуктивного возраста: 42 пациента с впервые выявленной простой ГЭ; 14 женщин с рецидивирующей простой ГЭ; 32 пациента с впервые выявленной сложной ГЭ; 10 женщин с рецидивирующей сложной ГЭ; 62 пациента с прогнозируемым риском рецидива ГЭ; 36 практически здоровых женщин.

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных (определение уровней стероидных гормонов в сыворотке крови; первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и активности компонентов антиоксидантной системы (АОС) в эритроцитарной массе; оценка экспрессии прогестероновых (ПР) и эстрогеновых (ЭР) рецепторов, маркера пролиферации Ki67, матриксной металлопротеиназы (ММП-9), циклина D1) и инструментальных

(ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, гистероскопия, выскабливание слизистой оболочки матки) исследований.

Научная новизна. Установлены новые значимые факторы риска в возникновении гиперплазии эндометрия и развитии повторных эпизодов заболевания у женщин репродуктивного возраста. Впервые проведено комплексное исследование общих закономерностей патогенеза гиперплазии эндометрия и иницирующих механизмов развития этой патологии у женщин репродуктивного возраста на клеточном, органном и системном уровнях. Впервые выполнена оценка биомолекулярных маркеров, характеризующих развитие пролиферативного процесса при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, во взаимосвязи с характеристикой рецепторно-метаболических нарушений при этой патологии - состояния прооксидантно-антиоксидантного статуса и гормонального гомеостаза с оценкой экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при этой патологии. Новыми являются данные, характеризующие степень активации индуцированного апоптоза клеток эндометрия при возникновении десинхронизации работы регуляторов клеточного цикла. Впервые обнаружена взаимосвязь экспрессии матриксной металлопротеиназы-9, циклина D1 и показателя пролиферации Ki-67 с эпителиально-стромальными особенностями эндометрия и его рецепторного статуса. Установлена роль циклина D1 в развитии и рецидивировании гиперплазии эндометрия. Новый диагностический метод, основанный на определении циклина D1 и соотношения диеновые конъюгаты/каталаза, позволяет с высокой степенью чувствительности и точности прогнозировать риск развития рецидива гиперплазии эндометрия. Новой является разработанная комплексная система противорецидивной дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста зависит от наличия экстрагенитальных заболеваний, паритета беременности и родов, кюретажа полости матки в анамнезе, социального статуса и урбанизации. Морфологический вариант гиперплазии эндометрия определяет клинические проявления патологии: у пациентов с простой формой заболевания чаще встречаются длительные задержки менструаций, сменяющихся обильными длительными менструациями и ациклическими маточными кровотечениями, для женщин со сложной формой патологии характерны мено- и метроррагии. Патогномоничные симптомы, указывающие на риск рецидивирования процесса, отсутствуют.

2. Патогенетические механизмы изменения тканевого обмена при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста определяются

характером рецепторных и метаболических нарушений не только в эндометрии, но и в целом организме. Рецепторный статус характеризуется изменением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов без значительных гормональных сдвигов, а метаболический дисбаланс проявляется увеличением в плазме крови содержания продуктов ПОЛ, что сопровождается снижением мощности антиоксидантной защиты. Рецепторно-метаболический дисбаланс при гиперплазии эндометрия усугубляется от простой формы патологии к сложной с наибольшей выраженностью при повторных эпизодах заболевания.

3. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста обусловлена изменением регуляции нормальной прогрессии клеточного цикла, что сопровождается нарушением пролиферативной активности эндометрия. Степень активности процессов тканевого ремоделирования отражает профиль экспрессии матриксной металлопротеиназы-9, усиленную пролиферативную активность – ядерный антиген Ki-67, а уровень пролиферативной автономии – белок циклин D1.

4. Рецидивирование гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста связано с усилением экспрессии циклина D1 в эндометрии и степенью выраженности нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме. Разработанный метод прогнозирования возникновения повторных эпизодов заболевания является высокоинформативным и позволяет сформировать группы риска по развитию рецидива гиперплазии эндометрия.

5. Применение разработанной системы мероприятий для дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, основанной на регуляции клеточного метаболизма тканевой перестройки эндометрия и представленной патогенетическими средствами (дидрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, комбинированное лекарственное средство, содержащее силимарин и биен) использование которых осуществляется по рекомендуемым схемам, характеризуется положительным клиническим эффектом, проявляющимся снижением частоты возникновения рецидива патологии. Разработанный метод коррекции имеет высокую клиническую и экономическую эффективность.

Личный вклад соискателя. Автором диссертации разработана первичная учетная документация, проведены патентно-информационный поиск и изучение литературы по теме диссертации. Отбор пациентов для исследования и клиническое наблюдение, забор биологического материала, подготовка проб для лабораторных исследований осуществлялись автором самостоятельно. В проведении ряда лабораторных исследований соискателю оказывали помощь сотрудники научно-исследовательской части учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»,

учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница», участие которых отражено в ряде совместных публикаций [6, 10, 12, 13, 15-17, 19, 20, 22, 28]. Диссертантом лично выполнены клинический анализ историй болезни; обработка, теоретическое обобщение и интерпретация полученных результатов; формирование компьютерной базы данных; подготовка публикаций; оформление диссертационной работы; статистическая обработка данных. Научный руководитель оказывал помощь в выборе темы диссертации, разработке стратегии исследований, постановке цели и задач, обобщении и трактовке полученных результатов. По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы докладов, в которых отражены особенности экспрессии молекулярных маркеров, состояние гормонального и прооксидантно-антиоксидантного гомеостазов у обследованных женщин с ГЭ [1, 6, 7, 12, 16, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 27], возможности диагностики [5, 14, 19, 21] и коррекции [2, 5, 9, 13, 18, 19], а также патогенетические аспекты патологии [5, 11, 10, 14, 15, 25] – вклад соискателя 85%. Разработана и утверждена 1 инструкция по применению [28] – вклад соискателя 85%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2013-2015), научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2013), конференции студентов и молодых ученых (Гродно, 2013), The 10th Congress of the European Society of Gynecology (Square-Brussels meeting centre, 2013), XII международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2014), V международной научно-практической конференции «Современные подходы к продвижению здоровья» (Гомель, 2014), конференции молодых учёных «Современные достижения молодых учёных в медицине» (Гродно, 2014), 15-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в 21 веке» (Киров, 2014), научно-практической конференции «Вопросы экспериментальной и клинической физиологии» (Гродно, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2014), 16th World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, 2014), 7th Albert Netter Days of the European Society of Gynecology (Capri, 2014).

Внедрение предложенного метода противорецидивной коррекции ГЭ у женщин репродуктивного возраста подтверждено 12 актами о внедрении в учреждениях здравоохранения Гродненской, Гомельской, Витебской и Брестской областей.

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано: 5 статей в рецензируемых журналах (2 – в единоличном авторстве), соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 3,63 авторских листа (145001 печатных знаков), 15 материалов научных конференций, 4 тезисов докладов и 3 статьи в научных журналах (3,02 авторских листа). Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения и библиографического списка, включающего 311 работ (193 на русском и 118 на иностранных языках) и 27 публикаций соискателя. Объем диссертации составляет 166 страниц, включая 115 страниц основного текста. Работа содержит 10 таблиц, 27 рисунков, 3 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включались пациенты репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным диагнозом ГЭ, при отсутствии гормональной терапии за последние 3 месяца. Критерии исключения: злокачественные опухоли; сочетанные доброкачественные заболевания матки, являющиеся показанием к гистерэктомии; тяжелые экстрагенитальные заболевания и инфекционные процессы мочеполовой системы. Обследованы 196 женщин за период 2012-2015 гг., находившихся на лечении в отделении гинекологии учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №4 г. Гродно». Основная группа (n=160) разделена на 3 группы. Первая – 56 пациентов с простой ГЭ: впервые выявленная (1в группа, n=42) и рецидивирующая (1р группа, n=14). Вторая группа (n=42) - женщины со сложной ГЭ: впервые выявленная (2в группа, n=32) и рецидивирующая (2р группа, n=10). Третья группа (n=62) - пациенты с ГЭ и прогнозируемым риском рецидива: 1 подгруппа – получавшие традиционное лечение (n=31): 1а (простая ГЭ, n=21) и 1б (сложная ГЭ, n=10) подгруппами и 2 подгруппа (n=31): 2а (простая ГЭ, n=21) и 2б (сложная ГЭ, n=10) подгруппы, которым была назначена оптимизированная терапия. Контрольная группа - 36 пациентов без патологии эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах эндометрия, помещенных на стекла, покрытые поли-L-лизинном. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к ММП-9 и циклину D1 ("LabVision", США). Использовали

моноклональные антитела к α -ЭР (клон SP1, разведение 1:200), ПР (клон YR85, разведение 1:350), Ki-67 (клон MIB-1). Применяли стрептавидин-биотиновую систему детекции KP-500. На спектрофотометре «СФ-46» (Россия) определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитарной массе, уровни α -токоферола, восстановленного глутатиона, церулоплазмина, нитрат/нитритов и активности каталазы оценивали на спектрофлуориметре «Solar» SM 2203 (Беларусь). Содержание гормонов (дигидроэпиандростерон (ДГЭА), прогестерон, тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и пролактин) в плазме крови определяли с использованием иммуноферментного анализатора «AxSYM» (2004 г., США). УЗИ органов малого таза проводили на аппарате Acuson x500.

Материал диссертации обработан на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel» с предварительной проверкой соответствия оцениваемых показателей на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения и критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. В случаях нормального распределения использовали критерий Стьюдента, а в случае, отличном от нормального – Mann-Whitney U-test для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 (Chi-square, Chi-square Yates corrected). Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену. Для более глубокой интерпретации данных использован метод дискриминантного анализа.

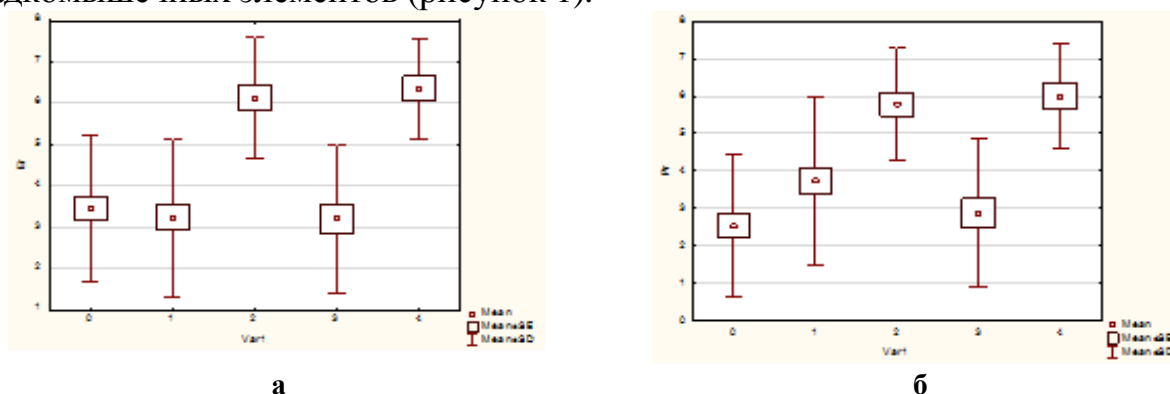
Клиническая характеристика обследованных женщин.

Обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту ($27,93 \pm 5,52$ лет, $29,79 \pm 4,87$ лет, $28,56 \pm 5,38$ лет, $30,7 \pm 4,64$ лет, $27,02 \pm 5,42$ лет и $27,33 \pm 4,93$ лет в 1в, 1р, 2в, 2р и контрольной группах, соответственно ($p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,2278$)). Регулярный менструальный цикл отмечен у 100% женщин без патологии эндометрия, в группе с простой ГЭ - у 57,1%, со сложной ГЭ - у 37,2% ($p < 0,05$). Дисменорею в 3 и 8 раз чаще имели женщины первой и второй групп по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Практически у всех пациентов с ГЭ одновременно выявлялись 2-3 жалобы. У пациентов с простой ГЭ (1в и 1р групп) зарегистрировано появление длительных задержек менструаций, сменяющихся обильными длительными менструациями и ациклическими маточными кровотечениями ($\chi^2_{\text{к-1в}}=55,95$, $p_{\text{к-1в}}=0,000$, $\chi^2_{\text{к-1р}}=27,93$, $p_{\text{к-1р}}=0,000$, $\chi^2_{\text{1в-1р}}=1,36$, $p_{\text{1в-1р}}=0,2435$, $\chi^2_{\text{1в-2в}}=13,28$, $p_{\text{1в-2в}}=0,0003$, $\chi^2_{\text{1в-2р}}=13,25$, $p_{\text{1в-2р}}=0,0003$, $\chi^2_{\text{1р-2в}}=2,65$, $p_{\text{1р-2в}}=0,1037$, $\chi^2_{\text{1р-2р}}=3,70$, $p_{\text{1р-2р}}=0,0543$). Женщины со сложной ГЭ

(2в и 2р групп) практически с равной частотой предъявляли жалобы на мено- и метроррагии и опсоменорею ($\chi^2_{к-2в}=36,59$, $p_{к-2в}=0,000$, $\chi^2_{к-2р}=34,86$, $p_{к-2р}=0,000$, $\chi^2_{2в-2р}=0,47$, $p_{2в-2р}=0,4918$, $\chi^2_{1в-2в}=1,04$, $p_{1в-2в}=0,3078$, $\chi^2_{1в-2р}=1,78$, $p_{1в-2р}=0,1818$, $\chi^2_{1р-2в}=4,38$, $p_{1р-2в}=0,0363$, $\chi^2_{1р-2р}=4,61$, $p_{1р-2р}=0,0318$). ГЭ развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний у 64,3% при простой ГЭ и 76,2% – при сложной ГЭ ($p<0,05$), два и более заболевания были у каждой второй женщины со сложной (52,4%). Двое родов в анамнезе у пациентов 1в группы был на 24,2% больше, чем в контрольной и на 15,2% меньше, чем во 2р ($p<0,05$). У обследованных женщин второй группы в анамнезе чаще встречалось наличие вакуум-аспираций и самопроизвольных выкидышей, по сравнению с пациентами первой и контрольной групп ($p>0,05$).

Маркеры гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Статистически значимых различий уровней ДГЭА, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ЛГ, ФСГ и пролактина в сыворотке крови пациентов обследованных групп в сравнении с группой контроля не выявлено и их концентрации находились в пределах референтных значений ($p>0,05$).

Оценка рецепторного статуса эндометрия у обследованных женщин показала стойкое ядерное окрашивание ядер желез эндометрия, клеток стромы и гладкомышечных элементов (рисунок 1).



0 – контрольная группа, 1 – 1в группа, 2 - 2в группа, 3 – 1р группа, 4 – 2р группа

Рисунок 1. - Экспрессия ЭР (а) и ПР (б) в ткани эндометрия при ГЭ.

Иммунопероксидазная реакция. x400

У женщин группы контроля и пациентов с рецидивирующей простой и сложной ГЭ существуют достоверно значимые различия в экспрессии ЭР. Аналогичные результаты были получены при анализе экспрессии рецепторов прогестерона. В 1в группе выявлено, что экспрессия ПР превышала экспрессию ЭР со статистически значимой разницей как в железах ($12,8\pm0,7$ против $8,5\pm1,2$, $p=0,004$), так и в строме ($12,2\pm0,6$ против $7,2\pm0,5$, $p=0,0007$). Во 2в группе статистически значимых различий не выявлено при тенденции к увеличению ПР относительно ЭР в строме ($8,2\pm2,0$ против $4,5\pm0,7$, $p=0,07$). Количество позитивных ЭР в железах и стромальном компоненте не имело статистически значимых различий в 1в и 2в группах, подобно уровню ПР. Практически у

половины женщин в обеих группах имело место нерегулярное распределение метки ЭР и/или ПР, вплоть до их полного исчезновения. При этом наибольшее число «рецептор-негативных» зон (70%) приходилось на ЭР в обеих группах в сравнении с ПР. Состояние ЭР в строме эндометрия было аналогично описанным выше в эпителии желез в обеих подгруппах сравниваемых групп, а уровень ПР не имел статистически значимой разницы с группой контроля. Выявлено, что экспрессия ПР превышала экспрессию ЭР как в эпителии желез ($p=0,004$; $p=0,034$), так и клетках стромы эндометрия ($p=0,001$; $p=0,013$) в 1в, 1р и 2в, 2р группах, соответственно. Соотношение ЭР/ПР снижалось относительно группы контроля (1,0) до 0,5 в железах и 0,4 в строме при простой ГЭ; 0,7 и 0,75 в железах и строме при сложной. При сложной ГЭ соотношение ЭР/ПР было выше, чем при простой, что объясняется снижением содержания двух типов рецепторов.

В плазме крови пациентов основной группы по сравнению с практически здоровыми зарегистрировано более высокое содержание ДК, МДА (на 31,8% и 28,6% соответственно), особенно при сложной ГЭ (119,7% и 85,7%), что свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ. Напряжение системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в эритроцитарной массе у женщин 1р, 2в и 2р группах проявлялось достоверным снижением активности каталазы по сравнению с группой контроля: активность каталазы у пациентов с простой впервые выявленной ГЭ составила 21,77 ммоль H_2O_2 /мин/гНб, а у женщин со сложной впервые выявленной ГЭ - 20,81 ммоль H_2O_2 /мин/гНб, в то время, как в группе женщин с рецидивирующей сложной ГЭ - 20,51 ммоль H_2O_2 /мин/гНб.

По нашим данным, коэффициент корреляции Спирмена составил $R = -0,2721$, $p=0,0017$. То есть полученные нами результаты свидетельствуют о том, что, чем больше значение каталазы, тем меньше значение ДК. При расчете соотношения каталаза/ДК в группах обследованных пациентов установлены статистически значимые различия, указывающие на риск возникновения рецидива ГЭ. Значения соотношения каталаза/ДК < 20 сопровождается рецидивом ГЭ и характерно для женщин 1р и 2р групп, а для пациентов контрольной, 1в и 2в групп это соотношение составило ≥ 20 .

Выявлено, что пролиферация эпителия желез эндометрия значительно выше пролиферации клеток стромы ($p < 0,05$). Уровень экспрессии маркера пролиферации белка Ki-67 в эпителии желез эндометрия поздней фазы пролиферации составил $67,73 \pm 3,2\%$. В строме нормального эндометрия экспрессия Ki-67 равна $21,2 \pm 1,08\%$. При этом эпителиально-стромальный индекс пролиферации по маркеру Ki-67 (ЭСИ Ki-67) равен 6,71. Минимальные значения ЭСИ Ki-67 при простой ГЭ (0,73) отражают превышение стромальной экспрессии ($17 \pm 0,8\%$) над эпителиальной ($13,26 \pm 0,8\%$) и выражаются в преобладании стромального компонента в эндометрии над эпителиальным. Этот показатель в 9 раз отличается от значений ЭСИ Ki-67 нормального

эндометрия поздней стадии пролиферации (6,73). Увеличение значения ЭСИ Ki-67 при прогрессировании процесса от простой ГЭ к сложной (2,46) проявляется в увеличении эпителиального компонента.

Установлено, что уровень экспрессии ММП-9 при ГЭ составил $3,6 \pm 1,0$ балла, что достоверно отличалось от данного показателя в неизменном эндометрии ($1,3 \pm 0,7$ балла; $p < 0,05$). При сложной ГЭ отмечалась тенденция к увеличению содержания ММП-9 по сравнению с простой ГЭ ($3,8 \pm 0,7$ и $3,5 \pm 0,9$ балла, соответственно), а при рецидиве ГЭ достоверных различий мы не получили ($p > 0,05$). При определении содержания циклина D1 при ГЭ выявлено повышение его экспрессии по сравнению с показателями в эндометрии в стадии пролиферации ($p < 0,05$): в образцах ткани с ГЭ - $3,8 \pm 0,6$ балла, в неизменном эндометрии - $2,2 \pm 0,4$ балла. По нашим данным, экспрессия циклина D1 составляла $3,6 \pm 0,5$ и $4,1 \pm 0,2$ балла при простой и сложной ГЭ соответственно. Однако экспрессия этого белка в ткани эндометрия при рецидивирующей ГЭ составила в среднем $4,1 \pm 1,1$ балла: при простой ГЭ $4,0 \pm 1,2$ балла, при сложной $4,3 \pm 0,5$ балла.

В ходе проведения дискриминантного анализа шаговым способом установлено, что наибольшее значение в прогнозировании риска рецидива ГЭ принадлежит циклину D1 и соотношению каталаза/ДК (значение кумулятивной доли объясненной дисперсии составило 96,7%). Полученные данные позволили представить на плоскости различия между группами обследованных пациентов (рисунок 2).

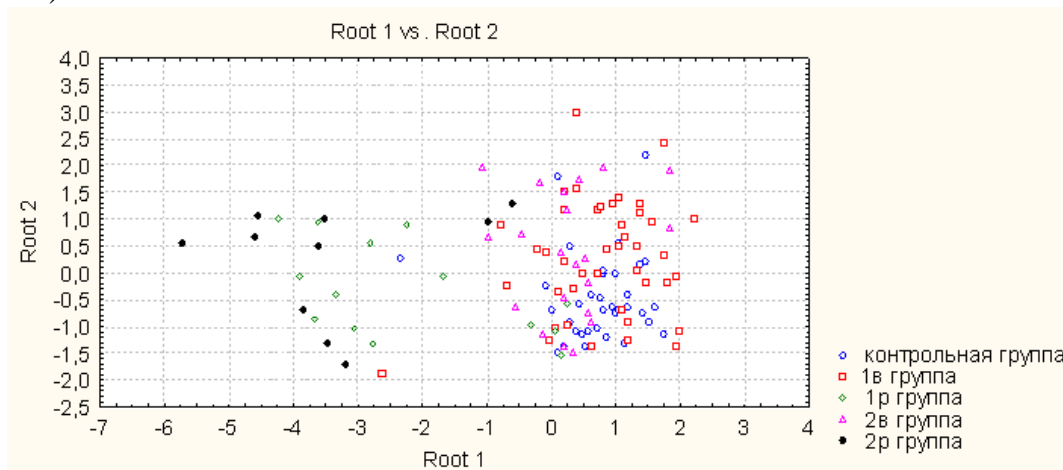


Рисунок 2. – Расположение на плоскости при линейном дискриминантном анализе уровней ДК и активности каталазы в плазме крови у обследованных пациентов

На основании результатов дискриминантного анализа и оценки диаграммы рассеяния выявлено, что обследованные пациенты с рецидивом ГЭ имеют отличия от женщин с простой или сложной ГЭ. Наибольший вклад в эти отличия вносят экспрессия циклина D1 и соотношение каталаза/ДК. Низкие уровни прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и повышение экспрессии

циклина D1 сочетаются с клиническими проявлениями рецидивирующей ГЭ. Следовательно, если уровень экспрессии циклина D1 в неизменном эндометрии $\geq 2,6$ балла, а его повышение свидетельствует о неблагоприятном исходе лечения ГЭ и риске рецидива заболевания.

Оптимизация дифференцированной гормональной и метаболической терапии у пациентов репродуктивного возраста с ГЭ. Разработанное нами оптимизированное лечение заключалось в выборе варианта лечения в соответствии с результатами оценки прооксидантно-антиоксидантного статуса и иммуногистохимического исследования (2 подгруппа). При гистологическом варианте простой ГЭ, высоком или среднем иммуногистохимическом индексе (ИГИ), правильном распределении, соотношении каталаза/ДК ≥ 20 и экспрессии циклина D1 $< 2,6$ баллов проводилась терапия дидрогестероном по 10 мг 2 раза в сутки с 5 по 25 день цикла в течение 6 месяцев. При гистологическом варианте простой ГЭ, низком ИГИ, дефектах распределения, а также сложной ГЭ, соотношении каталаза/ДК ≥ 20 и экспрессии циклина D1 $< 2,6$ баллов проводилась терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГНГ) 1 инъекция в месяц в течение 3 месяцев в режиме регрессионно-стабилизирующей методики. При соотношении каталаза/ДК < 20 при любом варианте ГЭ и повышении экспрессии циклина D1 $> 2,6$ баллов дополнительно к гормональной терапии назначался комплексный препарат отечественного производства, содержащий силимарин - 55 мг и биен - 30 мг по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев.

После применения оптимизированной коррекции ГЭ уровень ДК и каталазы в плазме крови у женщин имел достоверные различия по сравнению с показателями до лечения: во второй подгруппе до и после лечения p ДК Wilcoxon в 2а=0,0440, а в группе 2б p ДК Wilcoxon в 1а=0,0233 и p каталаза Wilcoxon в 2а=0,0179, p каталаза Wilcoxon в 2б=0,0431. Проведенный контроль излеченности показал, что во 2а и 2б группах толщина эндометрия согласно УЗИ находилась в пределах нормы и составила $0,48 \pm 0,13$ см и $0,42 \pm 0,19$ см, соответственно. Женщины группы 2а в 42,9% (9) после окончания курса лечения ГЭ запланировали беременность. На этапе прегравидарной подготовки им был рекомендован прием дидрогестерона с 16 по 25 день цикла 3 месяца. У пациентов этой группы наступила желанная беременность, которая в 100% случаев завершилась срочными родами и рождением детей весом $3465,69 \pm 90,48$ г и с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Пациенты 2б группы в 60% случаев не планировали беременность и им была предложена левоноргестрел-содержащая система (ЛНГ-ВМС) на 5 лет. Использование разработанной схемы противорецидивной дифференцированной коррекции позволило снизить частоту рецидивирования ГЭ на 32,25% по сравнению с применением традиционных схем коррекции (рисунок 6).

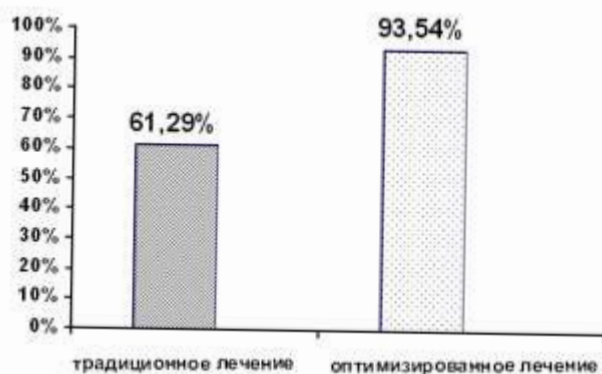


Рисунок 3. - Клиническая эффективность традиционного и оптимизированного лечения ГЭ

Применение разработанного комплексного патогенетического лечения является фармакоэкономически целесообразным с высоким коэффициентом эффективности 1,73. При использовании предложенной методики экономический эффект в целом по Республике Беларусь может составить 34918 млн. руб. Патогенетические аспекты развития ГЭ и пути этиотропной терапии выявленных нарушений обобщены и представлены на схеме.

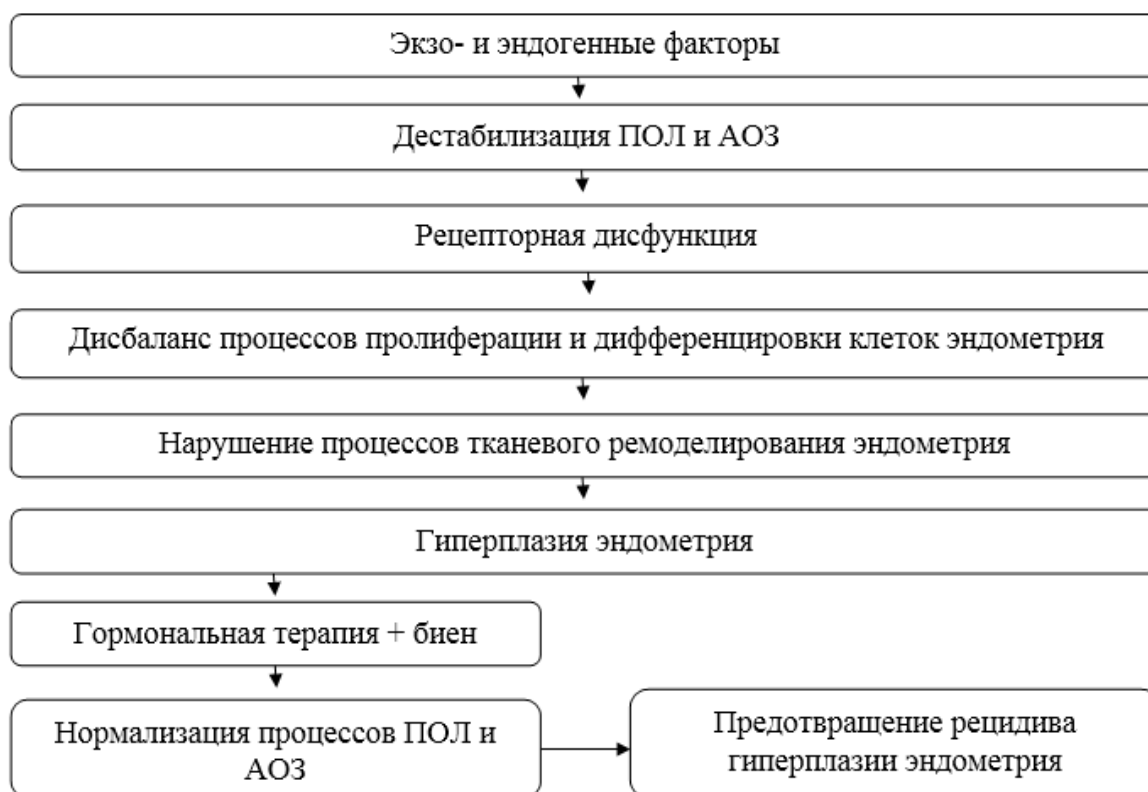


Рисунок 4. – Схема отдельных звеньев патогенеза ГЭ и пути коррекции

Таким образом, разработанная дифференцированная коррекция ГЭ у женщин репродуктивного возраста способствовала нормализации процессов тканевого ремоделирования, минимизации рецидива патологии, сохранению репродуктивного здоровья и улучшению фертильности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гиперплазия эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста чаще встречается у повторнобеременных и повторнородящих замужних женщин ($p < 0,05$), проживающих в городе: при простой впервые возникшей гиперплазии эндометрия в 90,5% случаев ($\chi^2_{к-1в} = 2,40$, $p_{к-1в} = 0,1213$, $\chi^2_{1в-1п} = 0,07$, $p_{1в-1п} = 0,7867$, $\chi^2_{1в-2в} = 2,19$, $p_{1в-2в} = 0,1390$, $\chi^2_{1в-2п} = 0,48$, $p_{1в-2п} = 0,4875$), при простой рецидивирующей форме – в 92,9% ($\chi^2_{к-1п} = 1,55$, $p_{к-1п} = 0,2127$, $\chi^2_{1п-2в} = 0,47$, $p_{1п-2в} = 0,2252$, $\chi^2_{1п-2п} = 0,57$, $p_{1п-2п} = 0,4486$), при сложной впервые возникшей – в 78,1% случаев ($\chi^2_{к-2в} = 0,0$, $p_{к-2в} = 0,9725$, $\chi^2_{2в-2п} = 0,02$, $p_{2в-2п} = 0,8996$), при сложной рецидивирующей – в 80% случаев ($\chi^2_{к-2п} = 0,02$, $p_{1в-2в} = 0,8802$). Хроническая экстрагенитальная патология встречается у 64,3% женщин с простой гиперплазией эндометрия и у 76,2% – со сложной ($p < 0,05$), два и более заболевания – у каждой второй женщины со сложной (52,4%). Риск рецидива патологии увеличивается у курящих на 23,7% ($p < 0,05$). Клинические проявления гиперплазии эндометрия определяются морфологическим вариантом патологии: у пациентов с простой формой заболевания чаще встречаются длительные задержки менструаций, сменяющихся обильными длительными менструациями и ациклическими маточными кровотечениями в 87,5% случаев ($\chi^2_{к-1в} = 55,95$, $p_{к-1в} = 0,000$, $\chi^2_{к-1п} = 27,93$, $p_{к-1п} = 0,000$, $\chi^2_{1в-1п} = 1,36$, $p_{1в-1п} = 0,2435$, $\chi^2_{1в-2в} = 13,28$, $p_{1в-2в} = 0,0003$, $\chi^2_{1в-2п} = 13,25$, $p_{1в-2п} = 0,0003$, $\chi^2_{1п-2в} = 2,65$, $p_{1п-2в} = 0,1037$, $\chi^2_{1п-2п} = 3,70$, $p_{1п-2п} = 0,0543$), для женщин со сложной формой патологии характерны мено- и метроррагии в 71,4% случаев ($\chi^2_{к-2в} = 36,59$, $p_{к-2в} = 0,000$, $\chi^2_{к-2п} = 34,86$, $p_{к-2п} = 0,000$, $\chi^2_{2в-2п} = 0,47$, $p_{2в-2п} = 0,4918$, $\chi^2_{1в-2в} = 1,04$, $p_{1в-2в} = 0,3078$, $\chi^2_{1в-2п} = 1,78$, $p_{1в-2п} = 0,1818$, $\chi^2_{1п-2в} = 4,38$, $p_{1п-2в} = 0,0363$, $\chi^2_{1п-2п} = 4,61$, $p_{1п-2п} = 0,0318$). Клинические признаки гиперплазии эндометрия не определяют риск рецидива патологии [5, 9, 10, 14, 22, 25].

2. Гиперплазия эндометрия обусловлена дезорганизацией тканевого обмена в эндометрии на фоне изменения рецепции, вариабельностью распределения и изменением соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Количество женщин с высоким иммуногистохимическим индексом (11-15 баллов) прогестероновых рецепторов в железах и строме составляет 71,4% и 56,25%; 66,7% и 46,8% при простой и сложной гиперплазии эндометрия соответственно, в то время как процент женщин с высоким индексом эстрогеновых рецепторов в железах и строме – 33,3% и 34,3%; 28,5% и 28,1% ($p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем для прогестероновых рецепторов). Количество пациентов с низким индексом прогестероновых рецепторов (1-5 баллов) в железах и строме составляет 7,1% и 12,5%; 11,9% и 9,3% при простой и сложной гиперплазии эндометрия соответственно, в то время как частота пациентов с низким индексом эстрогеновых рецепторов - 16,7% и 12,3%; 19,1% и 15,65% в железах и строме при простой и сложной гиперплазии эндометрия соответственно ($p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем для прогестероновых

рецепторов). При простой и сложной гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста экспрессия прогестероновых рецепторов превышает экспрессию эстрогеновых рецепторов как в эпителии желез ($p=0,004$; $p=0,034$), так и клетках стромы эндометрия ($p=0,001$; $p=0,013$), что не сопровождается выраженными гормональными сдвигами. Рецепторные нарушения сочетаются с метаболическими, что подтверждается увеличением в плазме крови женщин с простой и сложной гиперплазией эндометрия уровней малонового диальдегида в 1,2 и 1,4 раза и диеновых конъюгатов в 1,1 и 1,7 раза, снижением активности каталазы в эритроцитарной массе в 1,1 и 1,2 раза соответственно (p Mann-Whitney $<0,05$) [1, 7, 11, 16, 19, 20, 23].

3. Гиперплазия эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста характеризуется изменением эпителиально-стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке матки с ростом доли эпителиального компонента и уменьшением площади просвета эндометриальных желез в динамике от простой гиперплазии эндометрия (S эпителия= $13,23\pm 0,6\%$; S просвета= $12,89\pm 0,6\%$) к комплексной (S эпителия= $26,61\pm 1,2\%$; S просвета= $15,2\pm 0,5\%$), причем соотношение между эпителиальным и стромальными компонентами у практически здоровых женщин на 0,11 ниже, чем при гиперплазии эндометрия. В основе увеличения пролиферативной активности желез лежит рост экспрессии маркера Ki-67 ($21,2\pm 1,08\%$ у здоровых, $38,36\pm 1,2\%$ и $45,91\pm 1,97$ при простой и сложной гиперплазии эндометрия; $45,96\pm 1,37\%$ и $69,71\pm 2,29\%$ при повторных эпизодах простой и комплексной гиперплазии эндометрия; $p<0,05$), а эпителиально-стромальный индекс Ki-67 при гиперплазии эндометрия в 3-9 раз ниже значений в нормальной эндометрии. Степень активности тканевой перестройки отражает профиль экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в зависимости от уровня экспрессии эстрогенов ($N=41,67159$, $p<0,05$) и прогестерона ($N=23,13097$, $p<0,05$). Увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы в 3 раза при гиперплазии эндометрия происходит на фоне повышения экспрессии циклина D1 в 1,5-2 раза, что свидетельствует о нарушении циклических процессов роста и деградациии эндометрия [3, 6, 24].

4. Рецидивирующие формы простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии развиваются вследствие увеличения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при простой ($N_{\text{Kruskal-Wallis}}=55,39400$, $p<0,05$) и сложной ($N_{\text{Kruskal-Wallis}}=46,24588$, $p<0,05$) формах патологии, выраженного нарушения регуляции клеточного цикла, проявляющейся двукратным увеличением экспрессии циклина D1 ($p<0,05$), что сопровождается максимально выраженными изменениями процессов липопероксидации: увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (в 2,4 и 2,8 раза - уровня диеновых конъюгатов, в 1,3 и 2,2 раза – содержания

малонового диальдегида, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) и снижением мощности антиоксидантной защиты (падение активности каталазы в 1,2 раза, супероксиддисмутаза в 1,3 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) у женщин с простой и сложной ГЭ соответственно по сравнению с практически здоровыми [2, 15, 23].

5. Риск развития повторных эпизодов гиперплазии эндометрия без атипии отражает прооксидантно-антиоксидантный статус крови женщин и степень индукции нормальной прогрессии клеточного цикла. Изменение соотношения каталаза в эритроцитарной массе/диеновые конъюгаты в плазме крови во взаимосвязи с усилением экспрессии циклина D1 определяют 96,7% мощности признаков, которые вносят наибольший вклад в развитие рецидива гиперплазии эндометрия. Биохимические показатели (соотношение ДК/каталаза < 20) и показатель экспрессии циклина D1 $\leq 2,6$ баллов являются информативными критериями, позволяющими с высокой степенью прогностической точности (76,1%), чувствительности (82,8%) и специфичности (63,8%) обеспечить возможность прогнозирования возникновения повторных эпизодов гиперплазии эндометрия [5, 8, 18, 25].

6. Применение дифференцированного комплексного метода противорецидивной коррекции гиперплазии эндометрия в соответствии с результатами определения иммуногистохимического индекса эндометрия и регистрацией прогностических маркеров риска возникновения повторных эпизодов заболевания у женщин репродуктивного возраста, включающее использование препаратов, нормализующих гормонально-метаболический гомеостаз и регулирующих процессы пролиферации и рецепции эндометриальной ткани (дидрогестерон, аГНГ, комплексный препарат, содержащий биен и силимарин), приводит к увеличению мощности системы антиоксидантной защиты, что проявляется повышением активности каталазы на 14%, и сопровождается снижением процессов липопероксидации с падением уровня ДК в 1,3 раза ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$). Разработанный комплекс мероприятий оптимизирует органосохраняющее лечение пациентов, способствует купированию кровотечений, обеспечивает полноценное формирование нормальной структуры эндометрия, оптимизацию функционирования менструального цикла, что приводит к снижению частоты рецидива гиперплазии эндометрия на 32,25%, улучшению фертильности и реализации репродуктивной функции на 42,9% по сравнению с применением традиционных схем лечения. Использование разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на профилактику развития рецидива гиперплазии эндометрия, является клинически эффективным (93,54%) и фармакоэкономически целесообразным вследствие достижения суммарного экономического эффекта по Республике Беларусь в размере 34918 млн. руб [4, 5, 8, 12, 13, 17, 21, 26, 27, 28, Приложение 3].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У женщин репродуктивного возраста при подозрении на гиперплазию эндометрия необходимо выполнять гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с гистологической верификацией диагноза (простая или сложная гиперплазия эндометрия), определением иммуногистохимического индекса (индекс метки эстрогеновых и прогестероновых рецепторов), экспрессии белка циклина D1 и концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови и каталазы в эритроцитарной массе [28].

2. При гистологическом варианте простой гиперплазии эндометрия, высоком или среднем иммуногистохимическом индексе, правильном распределении эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, экспрессии циклина $D1 \leq 2,6$ балла, соотношении каталаза/ДК ≥ 20 рекомендуется проводить терапию дидрогестероном по 10 мг 2 раза в сутки с 5 по 25 день цикла в течение 6 месяцев [28].

3. При гистологическом варианте простой гиперплазии эндометрия, низком иммуногистохимическом индексе, дефектах распределения рецепторов, а также сложной гиперплазии эндометрия, соотношении каталаза/ДК ≥ 20 , экспрессии циклина $D1 \leq 2,6$ балла, необходимо проводить терапию аГНГ 1 инъекция в месяц в течение 3 месяцев в режиме регрессионно-стабилизирующей методики [28].

4. При соотношении каталаза/ДК < 20 , экспрессии циклина $D1 \leq 2,6$ балла, любом варианте гиперплазии эндометрия дополнительно к гормональной терапии для профилактики рецидива целесообразно назначать комплексный препарат отечественного производства, содержащий биен и силимарин, по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев [28].

5. Клинико-лабораторную оценку эффективности лечения целесообразно проводить через 3 месяца от начала терапии (оценка жалоб, ультразвуковое исследование эндометрия на 4-8 день менструального цикла, об эффективности проведенной терапии свидетельствует толщина эндометрия 0,3-0,6 см). При наличии репродуктивных планов у женщины назначается дидрогестерон с 16 по 25 день цикла на протяжении 3 циклов, при отсутствии таковых – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система на 5 лет [28].

6. В случае отсутствия положительной динамики клинической симптоматики или наличия эхоскопических признаков патологии эндометрия необходимо выполнить патоморфологическое исследование слизистой оболочки матки, после чего, в зависимости от полученного результата, рассмотреть другие варианты лечения. Критериями эффективности терапевтического воздействия является отсутствие ультразвуковых признаков гиперпластического процесса [28].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Paulouskaya, M. Processes of tissue remodeling in hyperplasia of endometrium of women of reproductive age / M. Paulouskaya, L. Hutsikava // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*, Roma – November-December, 2014 – P. 546-548.

2. Павловская, М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: иммуноморфологические особенности патологии / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // *Медицинские новости*. – 2015. - № 5. – С. 70-73.

3. Павловская, М. А. Иммуногистохимическое исследование матриксной металлопротеиназы 9 и циклина D1 в гиперплазированной эндометрии женщин репродуктивного возраста / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // *Новости медико-биологических наук*. – 2015. - № 4. – С.38-42.

4. Павловская, М. А. Современный взгляд на проблему лечения гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2015. – № 3. – С.32-39.

5. Павловская, М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М. А. Павловская // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. - № 2(50). – С. 123-127.

Материалы международных и республиканских конференций

6. Гутикова, Л. В. Обоснование разработки новых маркеров биологических жидкостей для диагностики гиперплазии эндометрия / Л. В. Гутикова, М. А. Павловская, М. Г. Величко // *Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г.* / УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; редкол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – Ч. 1. – С. 214-216.

7. Павловская, М. А. Проксидантно-антиоксидантный гомеостаз у женщин репродуктивного возраста при гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская // *Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание*. – М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2013. – Специальный выпуск № 2. – С. 71–74.

8. Гутикова, Л.В. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Л.В. Гутикова, М.А. Павловская, М. Г. Величко // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник науч. трудов*. – Минск, 2013. – Выпуск 6. – С. 314-319.

9. Жаркова, Т. А. Частота встречаемости гиперплазии эндометрия и сочетание этой патологии с заболеваниями органов репродуктивной системы / Т. А. Жаркова, Е. А. Ремша, М. А. Павловская // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апреля 2013 г. / УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – С. 157.

10. Клиника гиперплазии эндометрия у женщин разных возрастных групп / Т. А. Жаркова, Е. А. Ремша, М. А. Павловская // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апреля 2014 г. / УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 169-170.

11. Гормональный статус женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, М. Г. Величко, Т. С. Милош, Т. В. Янушко / Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 23 января 2014 г. // УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 180-181.

12. Павловская, М. А. Гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте: направления терапии / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, Т. В. Янушко, Т. А. Колесникова // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XII международной конференции, Минск, 11-12 апреля 2014. – Минск: Издательский центр БГУ, 2014. – С. 219-221.

13. Павловская, М. А. Менеджмент гиперплазии эндометрия для оптимизации репродуктивной функции / М. А. Павловская // Молодежь и медицинская наука в 21 веке материалы 15-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Киров, 16-18 апреля 2014. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2014. – С. 77-79.

14. Гутикова, Л. В. Гиперплазия эндометрия как социально-значимое заболевание / Л. В. Гутикова, М. А. Павловская, В. Л. Зверко, М. Г. Величко, Т. В. Янушко // Современные подходы к продвижению здоровья: материалы V международной научно-практической конференции, Гомель, 15-16 мая 2014. – Гомель: ГомГМУ, 2014. – Выпуск 5. – С. 89-91.

15. Павловская, М. А. Оксидативный стресс как индуктор рецидивирования гиперплазии эндометрия у женщин детородного возраста / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, М. Г. Величко // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии: сборник научных трудов, посвященный 100-летию со дня рождения Аринчина Н. И. / В. В. Зинчук (отв. ред.). – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 239-242.

16. Павловская, М. А. Развитие окислительного стресса при гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, И. Э. Гуляй, М. Г. Величко // Кислород и свободные радикалы: материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. В.В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 166-169.

17. Павловская, М. А. Новые подходы к коррекции дисфункции эндотелия у женщин с гиперплазией эндометрия / М.А. Павловская, Л. В. Гутикова, Т. В. Янушко, М. Г. Величко // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сборник научных статей / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. общей гигиены и экологии; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – Вып. 4. – С. 236-240.

18. Павловская, М. А. Метод прогнозирования рецидива гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и подходы к терапии / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, И. Э. Гуляй, М. Г. Величко, Т. А. Колесникова // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2015 г. / В. А. Снежицкий (отв. ред.). – Гродно: ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 96-98.

19. Павловская, М. А. Антиоксидантный статус у женщин репродуктивного возраста при гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик, М. Г. Величко // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2015 г. / В. А. Снежицкий (отв. ред.). – Гродно: ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 98-100.

20. Кухарчик, Ю. В. Биохимические маркеры прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия / Ю. В. Кухарчик, М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Том 11. – № 1 (56). – С. 6-9.

Тезисы докладов

21. Paulouskaya, M. Tactics of maintaining of patients with hyperplasia of endometrium at reproductive age / M. Paulouskaya, L. Hutsikava // 10-th Congress Of the European Society of Gynecology Congrès de la Société Européenne de Gynécologie, Square-Brussels, 18-21 September 2013. – Brussels, 2013. – S. 795.

22. Paulouskaya, M. Generative function in women of late reproductive age with endometrium hyper plastic processes / M. Paulouskaya, L. Hutikova // 16th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 5-8 March 2014. – Firenze, 2014. – S. 1738.

23. Paulouskaya, M. Features of the hormonal status of women of reproductive age with hyperplasia of endometrium / M. Paulouskaya, L. Hutikava // 16th World

Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 5-8 March 2014. – Firenze, 2014. – S. 1739.

24. Paulouskaya, M. Assessment of activity of components of extracellular matrix in hyperplasia of endometrium at women of reproductive age / M. Paulouskaya, L. Hutsikava // 7th Albert Netter Days of the European Society of Gynecology, Capri, 9-11 October 2014. – Capri, 2014. – S. 30-31.

Другие публикации

25. Павловская, М. А. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3 (67). – С. 28–34.

26. Павловская, М. А. Оптимизация дифференцированной гормональной и метаболической терапии у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик, М. Г. Величко // Medicus, Волгоград. – 2015. - № 2 (2). – С. 20-23.

27. Павловская, М. А. Патогенетическое обоснование необходимости включения негормональных средств в терапию гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // Символ науки, Уфа – 2015. - №3. – С. 201-205.

Инструкция по применению

28. Метод противорецидивной дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста: инструкция по применению № 117-1114: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2014 / Л. В. Гутикова, М. А. Павловская, Ю. В. Кухарчик, В. В. Зинчук; разработ.: УО «Гродненский государственный медицинский университет». – Гродно, 2014. – 7 с.

РЭЗІЮМЭ

Паўлоўская Марыя Андрэеўна

Гіперплазія эндаметрыя ў жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту: дыягностыка, лячэнне і прафілактыка рэцыдывіравання

Ключавыя словы: гіперплазія эндаметрыя, прагестэронавыя і эстрагенавыя рэцэптары, Ki67, ММП-9, цыклін D1, гармоны, перакіснае акісленне ліпідаў, лячэнне, дыягностыка, прафілактыка.

Мэта даследавання: павышэнне якасці дыягностыкі, лячэння і аб'ектывізацыі прагнозу рэцыдывіравання гіперплазіі эндаметрыя без атыпіі, зыходзячы з вызначэння маркераў апаптозу, поліферацыі, рэцэпторнага і аксідатыўнага статусу ў жанчын рэпрадукцыйнага ўзросту.

Аб'ект даследавання: 196 жанчын рэпрадукцыйнага ўзросту.

Метады даследавання: клінічна-лабараторныя, гістахімічныя, спектрафотаметрычныя, інструментальныя, імунаферментныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: мікраскоп Carl Zeiss Axio Imager A1 (ЗША); спектрафотаметр «СФ-46» (Расія), «Solar» PV1251С (Беларусь); імунаферментны аналізатар «АхSYM» (ЗША).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Вызначаны групы рызыкі па рэцыдывіравання гіперплазіі эндаметрыя ў рэпрадукцыйным узросце: другі раз цяжарныя і другі раз замужнія жанчыны ($p < 0,05$), якія жывуць у горадзе са змененымі біяхімічнымі паказальнікамі крыві (адпаведнасць ДК/каталаза < 20) і паказальнікам экспрэсіі цыкліну $D1 \leq 2,6$ балаў у эндаметрыі. Выяўленыя змяненні дазваляюць з высокай ступенню прагнастычнай дакладнасці (76,1%), адчувальнасці (82,8%) і спецыфічнасці (63,8%) забяспечыць магчымасць прагназавання ўзнікнення паўторных эпیزодаў гіперплазіі эндаметрыя. Распрацаваны новы метады дыферэнцаванай карэкцыі гіперплазіі эндаметрыя, які садзейнічае павышэнню магчымасці сістэмы антыаксідантнай аховы, купіраванню крывацёкаў, паўнаватаснаму фармаванню нармальнай структуры эндаметрыя і аптымізацыі функцыянавання менструальнага цыкла.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Распрацаваныя і ўкаранёныя ў практычную ахову здароўя метады дыягностыкі і лячэння гіперплазіі эндаметрыя дазваляюць сфармаваць групы рызыкі і своечасова правесці рацыянальную эфектыўную карэкцыю для забеспячэння прафілактыкі рэцыдывіравання паталогіі.

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Павловская Мария Андреевна

Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение и профилактика рецидивирования

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, Ki67, ММП-9, циклин D1, гормоны, перекисное окисление липидов, лечение, диагностика, профилактика.

Цель исследования: повышение качества диагностики, лечения и объективизация прогноза рецидивирования гиперплазии эндометрия на основании определения маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного и оксидативного статуса у женщин репродуктивного возраста.

Объект исследования: 196 женщин репродуктивного возраста.

Методы исследования: клиничко-лабораторные, гистохимические, спектрофотометрические, инструментальные, иммуноферментные, статистические.

Использованная аппаратура: микроскоп Carl Zeiss Axio Imager A1 (США); спектрофотометр «СФ-46» (Россия), «Solar» PV1251С (Беларусь); иммуноферментный анализатор «АхSYM» (США).

Полученные результаты и их новизна. Определены группы риска по рецидивированию гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте: повторнобеременные и повторнородящие замужние женщины ($p < 0,05$), проживающих в городе с измененными биохимическими показателями крови (соотношение ДК/каталаза < 20) и показателем экспрессии циклина D1 $\leq 2,6$ баллов в эндометрии. Установленные изменения позволяют с высокой степенью прогностической точности (76,1%), чувствительности (82,8%) и специфичности (63,8%) обеспечить возможность прогнозирования возникновения повторных эпизодов гиперплазии эндометрия. Разработан новый метод дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия, способствующий повышению мощности системы антиоксидантной защиты, купированию кровотечений, полноценному формированию нормальной структуры эндометрия и оптимизации функционирования менструального цикла

Рекомендации по использованию. Разработанные и внедренные в практическое здравоохранение методы диагностики и лечения гиперплазии эндометрия позволяют сформировать группы риска и своевременно провести рациональную эффективную коррекцию для обеспечения профилактики рецидивирования патологии.

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Pavlovskaya Maria Andreevna

Hyperplasia of endometrium of women of reproductive age: diagnostics, treatment and prevention of recurrence

Key words: hyperplasia of endometrium, progesterone and estrogen receptors, Ki67, MMP-9, cyclin D1, hormones, lipid peroxidation, treatment, diagnostics and prevention.

Research objective: improvement of quality of diagnostics, treatment and objectivization of the prognosis of recurrence of hyperplasia of endometrium without atypia on the basis of definition of markers of apoptosis, proliferation, receptor and oxidative status of women of reproductive age.

Research object: 196 women of reproductive age.

Research methods: clinical and laboratory, histochemical, spectrophotometric, instrumental, immunofluorescent, statistical.

Used equipment: microscope Carl Zeiss Axio Imager A1 (USA); SF-46 spectrophotometer (Russia), "Solar" PV1251C (Belarus); immunofluorescent analyzer AxSYM (USA).

Results and their novelty. The groups of risk for recurrence of endometrial hyperplasia of reproductive age are determined: iteratively pregnant and secundipara married women ($p < 0.05$), living in the city with altered biochemical parameters of the blood (ratio of DC/catalase < 20) and index of the expression of cyclin D1 $\leq 2,6$ points in endometrium. The established changes allow with high degree of predictive accuracy (76,1%), sensitivity (82,8%) and specificity (63,8%) to provide possibility of prediction of emergence of repeated episodes of hyperplasia of endometrium. The new method of the differentiated correction of hyperplasia of endometrium promoting increase of power of system of antioxidant protection, relief of bleeding, full formation of normal structure of endometrium and optimization of functioning of a menstrual cycle was developed.

Recommendations for use. Developed and implemented in practical public health methods for diagnostics and treatment of endometrial hyperplasia allow to form risk groups and promptly carry out rational effective correction for the prevention of recurrence of disease.

Scope: obstetrics and gynecology.

Научное издание

ПАВЛОВСКАЯ
Мария Андреевна

**ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 10.09.2015.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 80 экз. Заказ 170.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.