

ПРОГНОСТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ РИЗИКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЮ У ЖІНОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ

I. К. Оріщак

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

У структурі жіночого безпліддя матковий чинник займає одне із провідних місць із частотою 25,20%–42,30%. Гіперпластичні процеси ендометрію (ГПЕ) у структурі гінекологічних захворювань становлять 15-40%, а у жінок репродуктивного віку – 24,0-62,0%.

Мета дослідження – вивчення предикторів ризику розвитку доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок репродуктивного віку для удосконалення превентивних підходів до тактики ведення цього контингенту пацієнток.

Матеріали та методи. Представлено результати аналітичного опрацювання медичної документації 860 пацієнток із матковим чинником субфертильності, підібраної методом суцільної вибірки. Для порівняння провели аналіз 100 форм медичної документації соматично здорових пацієнток.

Результати. Домінуючими є такі клінічні нозології: поліпоз ендометрію та гіперпластичні процеси (44,19%), аденоміоз (22,33%), множинна міома матки (10,47%), внутрішньоматкові синехії (14,19%). Матковий чинник був провідним щодо репродуктивних втрат та субфертильності (38,68%), частка первинної форми безпліддя становила 17,63%, вторинної форми – 43,68%, участь у програмах IVF відзначили 119 осіб (31,32%), причому у 21,85% були невдалі спроби. Вік пацієнток коливався від 20 до 45 років, а ГПЕ більш вагомо представлені у пізньому репродуктивному віці (60,00%) ($p < 0,05$). Встановлено ризику розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого тазу, аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз, міома матки, доброякісні пухлини та ретенційні утвори яєчників.

Висновки. Отримані результати демонструють зростання ризику гіперплазії ендометрію та поліпів із віком у 2,3 рази. Відзначено високу частку тривалого застосування внутрішньоматкових систем, а також незначне використання гормональних та бар'єрних методів контрацепції, що сприяло хронізації запальних захворювань органів репродуктивної системи. Представлено ризику розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого тазу, аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз, міома матки, доброякісні пухлини та ретенційні утвори яєчників. При аналізі структури соматичної захворюваності виявлено високу частку серцево-судинних захворювань, тиреопатії та порушення жиrowого обміну. У групі пацієнток із ГПЕ відзначено низьку частоту вагітностей поряд із високим відсотком мимовільних викиднів, замирання вагітностей та звиклого невиношування. Отримані результати дають змогу доповнити патогенетичну концепцію розвитку ГПЕ.

Ключові слова:

безпліддя, гіперплазія ендометрію, хронічний запальний процес органів малого тазу, метаболічний дисбаланс, фактори ризику.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №1 (79). С. 31-38.

DOI:10.24061/1727-4338.XX1.1.79.2022.07

E-mail: Irynahenyk@gmail.com

PROGNOSTIC RISK PREDICTORS OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES IN WOMEN WITH REDUCED REPRODUCTIVE POTENTIAL

I. K. Orishchak

In the structure of female infertility, the uterine factor ranges from 25.20% to 42.30%. In the structure of gynecological diseases, endometrium hyperplastic processes (EHP) are 15-40%, and in women of the reproductive age – 24.0-62.0%.

The aim of the research – to examine the risk predictors of the developing benign hyperproliferative pathology of the endometrium in women of the reproductive age to improve preventive approaches of management of this group of patients.

Material and Methods. The results of analytical processing of medical documentation of 860 patients with uterine factor of subfertility, selected by the method of continuous sampling, were presented. For comparison, 100 forms of medical records of somatically healthy patients were analyzed.

Results. Dominating influences are the following clinical nosologies: endometrial polyposis and hyperplastic processes (44.19%), adenomyosis (22.33%), multiple uterine

Key words:

infertility, endometrial hyperplasia, chronic pelvic inflammatory disease, metabolic imbalance, risk factors.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 1 (79). P. 31-38.

fibroids (10.47%), uterine synechia (14.19%). The uterine factor was the main factor in terms of reproductive losses and subfertility (38.68%), the incidence of the primary form of infertility was 17.63%, the secondary form (43.68%), the incidence in IVF programs was 119 cases (31.32%), in addition to that 21,85% had poor attempts. Patients ranged in age from 20 to 45 years, and endometrial hyperplasia processes (EHP) were more pronounced in late reproductive age (60.00%) ($p < 0.05$). The risks of EHP development in relation to such factors as chronic pelvic inflammatory disease, adenomyosis and external genital endometriosis, hysteromyoma, benign tumors and retention of ovaries have been determined.

Conclusions. *The results obtained show an increase in the risk of endometrial hyperplasia and polyps with age by 2.3 times. There is a high proportion of long-term use of intrauterine systems, as well as low use of hormonal and barrier methods of contraception, that contributed to the chronicity of inflammatory diseases of the reproductive system. The risks of EHP development concerning such factors as chronic pelvic inflammatory disease, adenomyosis and external genital endometriosis, hysteromyoma, benign tumors and retention of ovaries were presented. In the analysis of the structure of somatic morbidity, high share of cardiovascular diseases, thyroid disease and disorders of lipid exchange was revealed. In the group of patients with endometrial hyperplastic processes, a low proportion of pregnancies was noted, along with a high percentage of miscarriages, missed abortions and recurrent miscarriages. The obtained results allow to supplement the pathogenetic concept of the development of endometrial hyperplastic processes.*

Вступ

Слід відзначити, що у структурі жіночого безпліддя матковий чинник займає одне із провідних місць і частка його формується у межах від 25,20% до 42,30%, а у жінок із повторними невдалими спробами екстракорпорального запліднення внутрішньоматкова патологія виявляється у 45% випадків [1, 5, 7, 13]. Гіперпластичні процеси ендометрію (ГПЕ) у структурі гінекологічних захворювань становлять 15-40%, а у жінок репродуктивного віку—24,0-62,0%, у пацієнок пізнього репродуктивного і пременопаузального періодів – 50% [13, 14, 20, 25]. Саме в цьому віці різко збільшується кількість ановуляторних циклів, у результаті чого в нейроендокринній системі жінки формується стан хронічної «гіперестрогенії» [2, 12, 23]. Серед патологічних процесів у структурі внутрішньоматкової патології жінок цього віку переважає хронічний ендометрит (ХЕ), більше ніж у 2 рази перевищуючи розповсюдженість інших захворювань [12]. Після гістоскопічного лікування цієї патології при наявності попереднього безпліддя вагітність настає у 32-87% випадків [17]. Слід відзначити, що різноманітність маткової патології, зокрема гіперплазія ендометрію, поліпоз ендометрію (ПЕ), субмукозне розміщення лейоміоми, внутрішньоматкові синехії, аденоміоз, вроджена патологія матки та ХЕ, дають змогу формувати різні підходи та превентивні програми корекції репродуктивної функції.

На сьогодні зберігає свою актуальність концепція Я.В. Бохмана щодо двох патогенетичних варіантів ГПЕ, згідно з якою першим варіантом є традиційний гормонозалежний процес, який трапляється у 60-70% випадків та характеризується розвитком хронічної гіперестрогенемії у поєднанні з ендокринно-обмінними порушеннями [3, 6]. Другий варіант є гормоннезалежним та автономним, його частка становить 30-40%, і розвивається він на тлі атрофічних змін в ендометрії та яєчниках при відсутності обмінно-ендокринних порушень [3].

Серед дисгормональних станів, що ініціюють ГПЕ, слід відзначити тиреопатії та метаболічні розлади, які є модулюючими факторами у загальному контексті механізмів патологічної проліферації ендометрію [14, 16, 17, 21, 25]. Зокрема, Plataniotis G. et al., Burbos N. et al., вивчаючи епідеміологію ГПЕ, відзначили в анамнестичних даних наявність таких факторів ризику, як цукровий діабет, ожиріння та гіпертонічна хвороба [4, 15]. Скачков Н. Н. і співавт. вказують на взаємозв'язок ГПЕ з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю [19]. Патогенетичні моменти, які вносять ясність у формування таких наукових положень, базуються на тих наукових фактах, які вказують на можливість стимуляції інсуліном продукції андрогенів під дією інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), спричиняючи гіперплазію тека-клітин яєчників, і, як наслідок, гіперестрогенію [19], що зумовило включення у терапевтичні схеми антидіабетичних бігуанідів.

Авторами підтверджено, що комплекс ендокринно-обмінних порушень, властивих для ожиріння чи тиреопатії, не компенсований після лікування ГПЕ, створює передумови для рецидивів захворювання [8, 14, 17, 19, 21, 24, 25]. Авторами в ході численних досліджень сформовано концепцію метаболічного синдрому, згідно з якою ожиріння (передусім, андройдного типу), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози та інсулінорезистентність, а також активація системи гемостазу замикають ланки одного ланцюга обмінних порушень [7, 19, 21, 22, 26].

Не можна відкинути і вагому роль запальних процесів органів малого тазу, що зумовлюють зростання частки ХЕ, за даними різних авторів, до 70,0% [8], причому хронізація процесу, неадекватні терапевтичні опції та резистентність до лікувальних заходів зумовлюють зміну архітекtonіки тканини ендометрію, ішемію та порушення його рецептивності, що, без сумніву, впливає на процеси імплантації [6, 8, 17, 21].

Опубліковані в літературних джерелах дані щодо розвитку ГПЕ на фоні відсутності гормонального дисбалансу є підтвердженням існування інших, недостатньо вивчених механізмів формування патології ендометрію та локального порушення регуляції клітинної проліферації і місцевих змін тканинного обміну [6, 3, 17, 21]. Існуючі на сьогодні наукові дані «запальної теорії» ГПЕ базуються на здатності неспецифічних подразників ініціювати формування як вогнищевої, так і дифузної проліферації клітин епітелію та строми [3, 7, 17]. Інфекційно-запальні фактори руйнівно впливають на структуру та функції гормон-рецепторного апарату матки, сприяючи порушенню продукції біологічно активних речовин, що беруть участь у процесах проліферації та апоптозу, значною є роль системи клітинного та гуморального імунітету [3, 17]. Авторами вказано, що факторами активації проліферативної активності ендометрію є так звані маркери проліферативної активності [3, 17, 18]. Враховуючи, що запальні процеси, внутрішньоматкові інструментальні втручання, які, без сумніву, спричиняють депресію місцевих захисних механізмів та дисфункцію імунної системи, порушення тканинного метаболізму в ендометрії, розвиток гіпоксії та активують прозапальні реакції, також формують характеристику анамнестичного портрета пацієнток з ГПЕ, а тому не варто відкидати їх роль у генезі внутрішньоматкової патології [7, 17, 18].

Спільні риси порушення рецептивності ендометрію у випадку інфертильності, верифіковані при ХЕ та ГПЕ, а саме: зниження кількості розвинутих піноподій, ділянки відсутності піноподій, мозаїцизм їх розмірів, форми та стадії розвитку дали змогу припустити єдність патогенетичних механізмів формування цих патологічних станів [5, 7, 17, 18]. ПЕ, як локальна форма проліферативних порушень, нерідко пов'язаний із механічними травматичними впливами і запальним процесом порожнини матки [7, 10]. Його частка, за даними різних авторів, коливається від 16,0% до 25,0% у інфертильних пацієнток [7, 10]. Зокрема, дослідженнями, опублікованими в опрацьованих нами літературних джерелах, констатовано безпліддя у 47,0% пацієнток репродуктивного віку з наявністю ендометріальних поліпів, причому домінуючою була частка атрофічних ендометріальних (46,50%) та функціональних поліпів (31,10%), відсоток гіперпластичних поліпів становив 19,70%, аденоматозних та змішаних – від 2,10% до 0,60% відповідно [2, 5, 10, 21]. Авторами відзначено основні чинники ризику розвитку поліпів у репродуктивному віці, серед яких вагомими є екстрагенітальна патологія та супутні гінекологічні захворювання (лейоміома, синдром полікістозних яєчників, аденоміоз тощо) [5-7, 9, 18, 21].

Розглядаючи причини інфертильності, зумовленої матковим фактором, слід вказати на поєднання чинників, зокрема ХЕ з іншими формами маткового безпліддя (лейоміома, синехії, ГПЕ). При цьому слід відзначити найбільш вагому частку ХЕ (83,0%), тоді як ГПЕ та міома матки становили 29,0% та 25,0% відповідно, аденоміоз – 16,0%, інші форми верифіковано зі значно нижчою частотою (не більше 4%) [5, 7, 11, 17, 18].

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

В опрацьованій нами літературі недостатньо повно висвітлена роль запальних механізмів у патогенезі доброякісних гіперпластичних процесів матки, що створює труднощі оптимізації системного підходу до лікування та профілактики.

Мета дослідження

Вивчити предиктори ризику розвитку доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок репродуктивного віку для удосконалення превентивних підходів до тактики ведення досліджуваного контингенту пацієнток.

Матеріали та методи дослідження

У роботі представлено результати аналітичного опрацювання медичної документації 860 пацієнток із матковим чинником субфертильності (карта вагітної (форма 111/у), амбулаторна карта (форма 025/у-04), підібрані методом суцільної вибірки; лікування проходили у клінічних базах кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету у 2019-2021 рр., а саме: КНП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини», клініці репродуктивної медицини «Екстремед», що дало змогу встановити структуру та частоту ГПЕ у жінок репродуктивного віку, оцінити особливості параметрів репродуктивного здоров'я у цієї категорії пацієнток та визначити прогностичні предиктори їх розвитку. Для порівняння провели аналіз 100 форм медичної документації пацієнток, які рутинно профілактично оглядалися у названих лікувальних закладах. Оцінка анамнестичних даних проведена за спеціально розробленою картою-опитувальником, що складався зі 126 пунктів. Дослідження проведене відповідно до основних стандартів GCP (1996), Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, Декларації Гельсінської Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю суб'єктів людини (1964-2008). Дизайн проведеної роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 105/18 від 11.12.2018 року). Робота є фрагментом комплексної НДР «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській та гінекологічній патології» (Інв. № 02010758 № держреєстрації 0114U005593). Систематизація та корекція вихідної цифрової інформації та графічна візуалізація отриманих даних виконані у електронних таблицях Office Excel 2010. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою прикладної програми Microsoft Excel за допомогою пакету « STATISTICA – 6,0».

Результати та їх обговорення

Аналітичне опрацювання медичної документації дало змогу встановити в якості домінуючих наступні клінічні нозології: ПЕ та гіперпластичні процеси (380 спостережень – 44,19%), вагомою була частка

аденоміозу (192-22,33%) як ізольованого фактора, так і у поєднанні з міомою матки та ГПЕ, частка множинної міоми матки нараховувала 90 (10,47%), рідше відзначили субмукозне розташування міоматозних вузлів – 67 (7,79%), внутрішньоматкові синехії – 122 (14,19%), маткові перетинки та аномалії розвитку матки встановлено вкрай рідко – 18 (2,09%) та 11 (1,28%) відповідно. У цієї категорії пацієнок матковий чинник був провідним щодо репродуктивних втрат та субфертильності: репродуктивні втрати в анамнезі (звичайне невиношування, замирання вагітності) встановлено у 147 спостереженнях (38,68%), частка первинної форми безпліддя становила 67 (17,63%), вторинної форми 166 (43,68%), участь у програмах IVF відзначили 119 осіб (31,32%), у тому числі у кожному п'ятому випадку

були невдалі спроби IVF (26-21,85%). При цьому, маткова форма безпліддя поєднувалася із трубно-перитонеальним та трубним безпліддям у половині спостережень (274-51,89%), з ановуляторним станом – у кожному третьому випадку (183-34,66%), із чоловічим фактором – 89 (16,86%).

Оцінка вікового аспекту дала змогу відзначити зростання з віком частоти ГПЕ та ПЕ, що слід пов'язати з гормональною перебудовою у пременопаузальному віці, а також зі зростанням частки соматичних та метаболічних захворювань та їх коморбідності.

Вік пацієнок коливався від 20 до 45 років, а ГПЕ та ПЕ більш вагомо представлені у пізньому репродуктивному віці 228 осіб (60,00%) проти 152 (40,00%) у ранньому репродуктивному віці відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

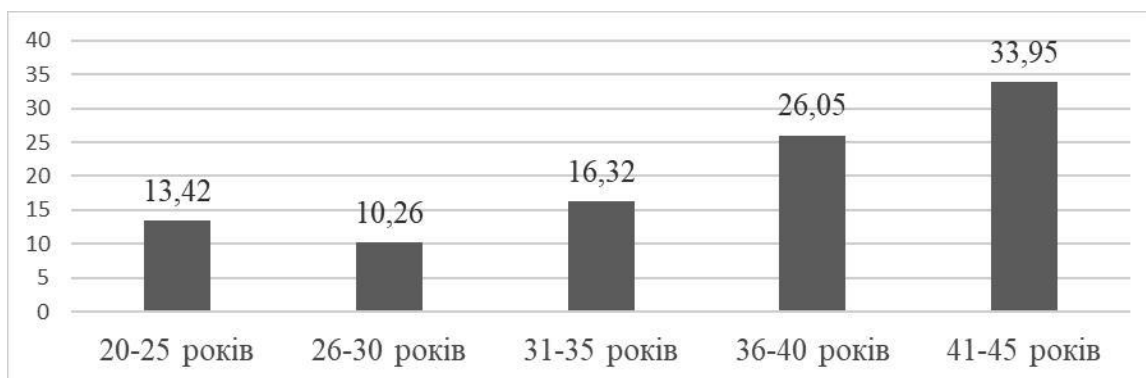


Рис. 1. Розподіл пацієнок із гіперплазією ендометрію та поліпозом за віком, $n=380$.

Отримані результати демонструють зростання ризику ГПЕ та ПЕ з віком у 2,3 рази ($OR=2,25$; 95% ДІ: (1,68-3,01); $p < 0,05$). Аналізуючи частку ГПЕ та ПЕ із врахуванням раннього та пізнього репродуктивного вікового фактора, слід вказати, що частка ГПЕ більш

вагомо представлена у пізньому репродуктивному віці (в 1,4 рази, $p < 0,05$), тоді як частка ПЕ є зрівняною в обох вікових категоріях із переважанням у пацієнок раннього репродуктивного віку як ПЕ, так і поєднання з ГПЕ (в 1,3 рази, $p < 0,05$) (рис. 2).

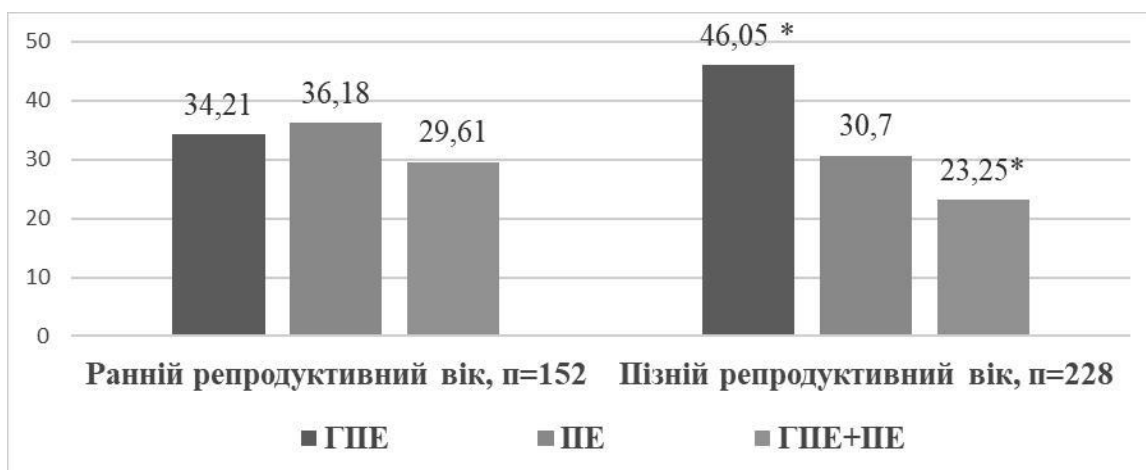


Рис. 2. Структура гіперплазії ендометрію з урахуванням раннього та пізнього репродуктивного віку, $n=380$.

Примітка. * – різниця достовірна відносно даних у ранньому репродуктивному віці, $p < 0,05$.

Оцінка особливостей менструального циклу (МЦ) дала змогу встановити наступне. Розлади МЦ відзначали 274 пацієнтки з ГПЕ (72,1%), у структурі переважали аномальні маткові кровотечі за типом дисменореї (міжменструальні кровомазання та кровомазання до і після менструальних днів) –

76 випадків (27,7%), гіперполіменореї – 82 (29,9%), пройоменореї – 38 (13,9%), гіпоменструального синдрому та аменореї – 19 (6,9%) та альгодисменореї – 46 (16,8%), передменструальний синдром – 79 (28,8%). Синдром хронічного тазового болю відзначили у кожній третій пацієнтки – 117 (30,8%), пізній вік

менархе та патологічний перебіг пубертату – у 97 спостереженнях (25,5%). У групі порівняння розлади МЦ виявлено у 16,0% спостереженнях.

Аналіз особливостей анамнезу продемонстрував вагому коморбідність гінекологічної патології у пацієнок з ГПЕ. Переважали хронічні запальні процеси органів малого тазу (порушення мікробіоти слизової (182-47,9%), цервіцити (164-43,2%), сальпінгофорити (212-55,8%)), гіперпластичні процеси репродуктивних органів (міома матки (53-13,9%), аденоміоз (136-35,8%), кісти яєчників (79-20,8%), СПКЯ (87-22,9%), дисгормональна мастопатія (141-37,1%)), генітальний ендометріоз (64-16,8%) тощо. З особливостей аналізу медичної документації групи порівняння слід вказати на домінування проявів доброякісної патології шийки матки (21,0%), незначний відсоток запальних процесів зовнішніх та внутрішніх статевих органів (17,0%), поодинокі вказівки на кісти яєчників, міому та аденоміоз (5,0%). Серед контрацептивних засобів, які використовували пацієнтки досліджуваного контингенту, високою була частка тривалого застосування внутрішньоматкових систем (102-26,8%), рідко застосовували гормональні та бар'єрні методи (61-16,1%), що, без сумніву, може сприяти хронізації запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Проведені статистичні обрахунки дали змогу представити ризики розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого тазу (OR=6,16; 95% CI: 3,52-10,78), аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз (OR=10,59; 95%: 4,21-26,67), міома матки (OR=3,07; 95%: 1,19-7,92), доброякісні пухлини та ретенційні утвори яєчників (OR=4,98; 95%: 1,96-1,67).

За даними аналізу амбулаторних карт практично у половині пацієнок відзначено високий індекс штучного переривання вагітності (81-21,3%), внутрішньоматкових втручань та діагностичних маніпуляцій (гістероскопія, роздільне діагностичне вишкрібання, гістросальпінгографія тощо) (102-26,8%). Трубно-перитонеальний чинник субфертильності зумовив зростання частки лапароскопічних втручань та роз'єднання злук у 87 спостереженнях (22,9%), практично у кожній десятій пацієнтки встановлено перенесені оперативні втручання на яєчниках та маткових трубах (12,6% та 10,3% відповідно), у кожній п'ятій – лапаротомічні операції стосовно гострої хірургічної патології. Слід підкреслити, що у кожному четвертому випадку (96-25,3%) спостерігали післяпологові або післяабортні ускладнення (затримка частин плацентарної тканини, субінволюція матки, ендометрит), у третині спостережень використано деструктивні методи лікування доброякісної патології шийки матки (діатермокоагуляція, кріодеструкція або радіохвильова деструкція) (129-33,9%). У групі порівняння відсоток гінекологічних операцій та діагностичних внутрішньоматкових втручань був утричі меншим (11,0%).

Статистичні обрахунки дали змогу відзначити збільшення у 2,2 раза ризику ГПЕ у випадку високої клінічної та експериментальної патології. 2022. Т.21, № 1 (79)

частки штучного переривання вагітності (OR=2,19; 95%: 1,11-4,29), у 3,3 раза – у разі внутрішньоматкових діагностичних та лікувальних втручань (OR=3,3; 95%: 1,59-6,81), у випадку лапаротомних чи лапароскопічних втручань – у 4,4 раза (OR=4,4; 95%: 2,28-8,53), післяпологові та післяабортні запальні процеси та деструкція тканини на шийці матки збільшували ризик перш за все локальної гіперплазії ендометрію та поліпів цервікального каналу і порожнини матки в 11,7 раза (OR=11,74; 95%: 6,07-22,70).

Аналітичне опрацювання медичної документації дало змогу відзначити високий індекс соматичних захворювань та їх коморбідність. У структурі вагому частку становили: артеріальна гіпертензія – 91 (23,9%), метаболічні порушення (надмірна маса, ожиріння) – 162 (42,6%), різні форми ендокринопатій, у тому числі патологія щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, первинний гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, дифузний нетоксичний зоб І-ІІ ступеня) – практично у половині спостережень 186 – (48,9%), запальні процеси органів дихання (ангіни, ГРЗ) – 25,8% (98), захворювання сечовидільної системи (пієлонефрит, цистит) – 27,1% (103), у кожній четвертій пацієнтки відзначено захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 99 (26,1%). Необхідно вказати, що частка соматичних нозологій та їх коморбідність зростали з віком в 1,7 раза щодо випадків артеріальної гіпертензії, метаболічних порушень, патології щитоподібної залози та захворювань сечовидільної системи ($p < 0,05$). У контрольній групі артеріальна гіпертензія діагностована у 9,0% спостережень, метаболічні порушення – у 11,0%, тиреопатії – у 6,0%, захворювання ШКТ – у 13,0%, а патологія сечовидільної системи – у 16,0% випадків.

Також слід підкреслити, що за результатами цього ретроспективного дослідження вагомою була частка метаболічних порушень (ожиріння різного ступеня вираженості (ІМТ=30,0-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) – 162 (42,6%). Проведена оцінка величини індексу маси тіла (ІМТ) констатувала нормальний ваго-ростовий коефіцієнт у кожній п'ятій пацієнтки (84-22,1%), недостатню масу тіла (ІМТ<18,5 $\text{кг}/\text{м}^2$) встановлено у 62 спостереженнях (16,3%), надмірну масу (ІМТ >25,0-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) – у 72 випадках (18,9%). У групі порівняння результати оцінки ваго-ростового коефіцієнта відповідали нормальним показникам у 92,0% випадків.

Статистичні обрахунки відношення шансів ризику дали змогу виділити найбільш вагомі чинники розвитку гіперплазії ендометрію, серед яких артеріальна гіпертензія (OR=3,18; 95%: 1,54-6,57), метаболічні порушення (надмірна маса та ожиріння) (OR=6,01; 95%: 3,11-11,61), тиреопатії (OR=15,02; 95%: 6,42-35,12), дещо меншою мірою – захворювання ШКТ та гепатобіліарної системи (OR=2,36; 95%: 1,26-4,41), а також запальні процеси сечовидільної системи (OR=1,95; 95%: 1,09-3,48).

Оцінюючи репродуктивну функцію жінок із ГПЕ, слід відзначити низький потенціал відтворення у цієї категорії пацієнок. Основна скарга, яка була

причиною звернення до лікаря, – це безпліддя (як первинне, так і вторинне) – у 112 випадках (29,5%), причому частка вторинної форми була найбільш вагомим і охоплювала дві третини досліджуваних (78-69,6%), вагітність, що не розвивається, мала місце у 64 пацієнток (16,8%), ранні та пізні мимовільні викидні – у 69 (18,2%), звикле невиношування – у 36 (9,5%), антенатальна загибель плода – у 14 (3,7%) випадків, дострокове розродження – у 72 осіб (18,9%), інструментальні внутрішньоматкові втручання з приводу штучного переривання вагітності – у 81 (21,3%).

Опрацювання даних медичної документації 1402 пацієнток з матковим фактором інфертильності та невиношуванням дало змогу відзначити серед гестаційних ускладнень власне ті, які чітко пов'язані з розвитком плацентарної дисфункції та її наслідками – ретрохоріальні гематоми (220-15,7%), синдром втрати плода (268-19,1%), синдром затримки розвитку плода (307-21,9%) та дистрес плода (369-26,3%), у третини випадків – преєклампсія різного ступеня тяжкості (523-37,3%), у меншому відсотковому відношенні констатовано післяпологові ускладнення, які супроводжувалися інструментальним втручанням, ручною ревізією порожнини матки та хірургічним гемостазом (170-12,1%).

Отримані результати дають змогу доповнити патогенетичну концепцію розвитку ГПЕ, основними моментами якої є наступні. Одним із провідних чинників ГПЕ є порушення гормонального фону, пов'язане із відносною або абсолютною гіперестрогенемією. Власне порушення збалансованого гормонального впливу статевих гормонів сприяє зміні росту та диференціації клітин ендометрію і розвитку гіперплазії. Розвиток ГПЕ тісно пов'язаний із наслідками обмінно-ендокринних змін в організмі жінки і цей хиткий баланс поєднаний із діяльністю всіх залоз внутрішньої секреції та такими патологічними станами, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет. При коморбідності проліферативної патології ендометрію одночасно відбувається ініціація запальних механізмів; як наслідок, цитокіновий стрес, порушення апоптозу та ростових факторів на тлі гормонального та метаболічного дисбалансу.

Отримані результати та подальші кроки наукового дослідження дали змогу класифікувати фактори ризику зниженого репродуктивного потенціалу у випадку внутрішньоматкового фактора інфертильності, що дає можливість оптимізувати формування групи ризику, виділити основні порушення параметрів репродуктивного здоров'я, створює передумови для розробки критеріїв прогнозування можливих репродуктивних невдач та удосконалення лікувально-профілактичних програм.

Висновки

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнток з порушеною репродуктивною функцією та ГПЕ дав змогу встановити певні особливості: зростання ризику гіперплазії ендометрію ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

та ПЕ з віком у 2,3 раза. Відзначено високу частку тривалого застосування внутрішньоматкових систем, а також незначне використання гормональних та бар'єрних методів контрацепції, що, без сумніву, може сприяти хронізації запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Проведені статистичні обрахунки дали можливість представити ризики розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого таза (OR=6,16; 95% CI: 3,52-10,78), аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз (OR=10,59; 95%: 4,21-26,67), міома матки (OR=3,07; 95%: 1,19-7,92), доброякісні пухлини та ретенційні утвори яєчників – (OR=4,98; 95%: 1,96-1,67). При аналізі структури соматичної захворюваності високою є частка серцево-судинних захворювань, тиреопатії та метаболічні порушення.

У групі пацієнток з ГПЕ відзначили низьку долю вагітностей поряд із високим відсотком мимовільних викиднів, завмирання вагітності та звиклого невиношування.

Перспективи подальших досліджень

Встановлені предиктори ризику розвитку доброякісної проліферативної патології ендометрію у жінок репродуктивного віку диктують нові передумови для удосконалення превентивних підходів до тактики ведення жінок зі зниженим репродуктивним потенціалом.

Список літератури

1. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. Review article. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-71. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009
2. Бабуринов ДВ, Унанян АЛ, Сидорова ИС, Кудрина ЕА, Ищенко АИ. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017;4(4):201-7. doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-201-207
3. Бохман ЯВ. Лекции по онкогинекологии. Москва: МИА; 2007. 302 с.
4. Burgos MS, Reuter CP, Burgos LT, Pohl NH, Pauli LTS, Horta JA, et al. Comparative analysis of blood pressure, obesity and heart-respiratory shape in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):788-93. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000046
5. Чехоева АН, Габараев ГМ, Бароева МД. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2019;4:41-9. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16483
6. Чернышова ЛА, Коломисц НВ, Юнусова ЕВ, Шаншапвили АЛ. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал.* 2015;1:5-12.
7. Чистякова ГН, Гришкина АА, Ремизова ИИ. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018;24(5):53-7. doi: 10.17116/repro20182405153
8. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative *Клінічна та експериментальна патологія.* 2022. Т.21, № 1 (79)

- therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1165-71. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563
9. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1327-31. doi: 10.1093/humrep/des042
 10. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22.
 11. Gün I, Öner Ö, Bodur S, Özdamar Ö, Atay V. Is adenomyosis associated with the risk of endometrial cancer? *Med Glas (Zenica).* 2012;9(2):268-72.
 12. Корниенко СМ. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде: что влияет на рецидивы. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2017;2:39-47. doi: 10.11603/1681-2786.2017.2.8106
 13. Озолиня ЛА, Патрушев ЛИ, Болдина ЁБ. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения. *Лечение и профилактика.* 2013;2(6):106-12.
 14. Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2015;2:123-7.
 15. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet].* 2010[cited 2022 Apr 11];21(Suppl 5): v41-5. Available from: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2939661-9> doi: 10.1093/annonc/mdq245
 16. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC, Tornquist D, Klinger EI, Borges TS, et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(5):493-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.005
 17. Шакирова ЕА, Артымук НВ. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1(1):20-5.
 18. Шарифулин ЭМ, Шарифулин МА, Сутурина ЛВ. Эндометриальные маркеры синдрома поликистоза яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(5 Ч 2):21-7. doi: 10.12737/article_5a3a0d6a897224.40594850
 19. Скачков НН. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом [диссертация]. Ростов-на-Дону; 2010. 166 с.
 20. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1307-17. doi: 10.1056/NEJMoa1502821
 21. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ. Прогностические факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2013;4:43-7.
 22. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2,3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1503840
 23. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;14(6):689. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175
 24. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet.* 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
 25. Завалко АФ, Котельникова НА. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье.* 2016;1:22-7.
 26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004

References

1. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. Review article. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-71. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009
2. Baburin DV, Unanyan AL, Sidorova IS, Kudrina EA, Ishchenko AI. Giperplasticheskie protsessy endometriya u zhenshchin perimenopauzal'nogo vozrasta: klinicheskie aspekty problemy [Hyperplastic processes of endometrium in women of perimenopausal age: clinical aspects of the problem]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2017;4(4):201-7. doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-201-207 (in Russian)
3. Bokhman Ya V. Lektsii po onkoginekologii [Lectures on oncogynecology]. Moscow: MIA; 2007. 302 p. (in Russian)
4. Burgos MS, Reuter CP, Burgos LT, Pohl HH, Pauli LTS, Horta JA, et al. Comparative analysis of blood pressure, obesity and heart-respiratory shape in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):788-93. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000046
5. Chekhoeva AN, Gabaraev GM, Baroeva MD. Kliniko-diagnosticheskie aspekty i lechebnaya taktika giperplasticheskikh protsessov endometriya s sovremennykh pozitsiy (obzor literatury) [Clinico-diagnostic aspects and treatment tactics of hyperplastic endometry processes with modern positions (literature review)]. *Journal of new medical technologies. cEdition.* 2019;4:41-9. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16483 (in Russian)
6. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Yunusova NV, Shanshashvili EV. Osobennosti gormonal'no-energeticheskogo obmena u bol'nykh s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometriya na fone metabolicheskogo sindroma [Hormonal and energetic changes in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2015;1:5-12. (in Russian)
7. Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II. Giperplaziya endometriya: klassifikatsiya, osobennosti patogeneza, diagnostika (obzor literatury) [Endometrial hyperplasia: classification, pathogenesis features, diagnosis (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2018;24(5):53-7. doi: 10.17116/repro20182405153 (in Russian)
8. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1165-71. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563
9. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1327-31. doi: 10.1093/humrep/des042
10. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22.
11. Gün I, Öner Ö, Bodur S, Özdamar Ö, Atay V. Is adenomyosis associated with the risk of endometrial cancer? *Med Glas (Zenica).* 2012;9(2):268-72.

12. Korniyenko SM. Giperplasticheskie protsessy endometriya u zhenshchin v pozdnem reproduktivnom i premenopauzal'nom periode: chto vliyaet na retsidivy [Hyperplastic processes of endometrium in women in the late reproductive and premenopausal period: what does influence the recurrences]. Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine. 2017;2:39-47. doi: 10.11603/1681-2786.2017.2.8106 (in Russian)
13. Ozoliny LA, Patrushev LI, Boldina EB. Sovremennye predstavleniya o patogeneze giperplasticheskikh protsessov endometriya i vozmozhnosti ikh lecheniya [Modern ideas about the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes and the possibility of their treatment]. Lechenie i profilaktika. 2013;2(6):106-12. (in Russian)
14. Pavlovskaya MA. Giperplaziya endometriya u zhenshchin fertil'nogo vozrasta: klinika, diagnostika, patogenez i vozmozhnosti terapii [Endometrial hyperplasia in women of reproductive age: clinical features, diagnosis, pathogenesis and treatment]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015;2:123-7. (in Russian)
15. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2010[cited 2022 Apr 11];21(Suppl 5): v41-5. Available from: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2939661-9> doi: 10.1093/annonc/mdq245
16. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC, Tornquist D, Klinger EI, Borges TS, et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. J Pediatr (Rio J). 2016;92(5):493-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.005
17. Shakirova EA, Artymuk NV. Faktory riska neeffektivnosti lecheniya i retsidiviruyushchego techeniya giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem [Risk factors of treatment failure and recurrent endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity]. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2016;1(1):20-5. (in Russian)
18. Sharifulin EM, Sharifulin MA, Suturina LV. Endometrial'nye markery sindroma polikistoza yaichnikov (obzor literatury) [Endometrial markers of polycystic ovary syndrome (literature review)]. Acta Biomedica Scientifica, 2017;2(5 Ch 2):21-7. doi: 10.12737/article_5a3a0d6a897224.40594850
19. Skachkov NN. Lechenie giperplasticheskikh protsessov endometriya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Treatment of endometrial hyperplastic processes in patients with metabolic syndrome] [dissertatsiya]. Rostov-na-Donu; 2010. 166 p. (in Russian)
20. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. N Engl J Med. 2015;373(14):1307-17. doi: 10.1056/NEJMoa1502821
21. Tkachenko LV, Sviridova NI. Prognosticheskie faktory riska razvitiya giperplasticheskikh protsessov endometriya v perimenopauzal'nom periode [Prognostic factors for the development of hyperplastic processes in perimenopause]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2013;4:43-7. (in Russian)
22. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2,3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. N Engl J Med. 2016;374(25):2430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1503840
23. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2016;14(6):689. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175
24. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet. 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
25. Zavalko AF, Kotel'nikova NA. Giperplaziya endometriya – patogeneticheskie aspekty, klassifikatsiya i rasprostranennost' patologii sredi patsientok reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury) [Endometrial hyperplasia – pathogenetic aspects, classification and prevalence of pathology among patients of reproductive age (literature review)]. Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e. 2016;1:22-7. (in Russian)
26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004

Відомості про автора:

Орещак І.К. – асистент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

Information about the autor:

Orishchak I. – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2022 р.

Рецензент – проф. Бербець А.М.

© Мабрук Бен Отмен, Ю.М. Нечитайло, Т.М. Міхєєва, Д.Ю. Нечитайло

