

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет
Медичний інститут
Кафедра акушерства та гінекології

ЦИНДРЕНКО НАТАЛІЯ ЛЕОНІДІВНА
УДК: 618.14-007.61-018-07-085:577.171.6(043.3)

**ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІЯ
ЕСТРОГЕНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЖІНОК З
ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ**

14.01.01- Акушерство та гінекологія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства та гінекології
Сміян С. А.

Суми 2018

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	3
Вступ. Актуальність теми.....	4
Розділ 1. Огляд літератури	
1.1 Поняття про гіперплазію ендометрія.....	8
1.2 Етіологія та патогенез гіперплазії ендометрія.....	8
1.3 Класифікація гіперплазії ендометрія.....	12
1.4 Клінічна картина гіперплазії ендометрія.....	13
1.5 Методи діагностики гіперплазії ендометрія.....	15
1.6 Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрія.....	18
Розділ 2. Об'єкт та методи дослідження.....	25
Розділ 3. Стан рецепторів естрогенів та прогестерону у жінок з гіперплазією ендометрія.....	28
Розділ 4. Аналіз та обговорення отриманих результатів.....	33
Висновки.....	36
Практичні рекомендації.....	38
Список використаної літератури.....	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГЕ – атипова гіперплазія ендометрія
аГнРГ – агоніст гонадотропін релізінг-гормону
АДА – аденозіндезаміназа
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕ – гіперплазія ендометрія
ГнРГ – гонатотропін релізінг гормони
ЕЕ – етинілестрадіол
ЕМС – ендометріально-маткове співвідношення
ЕР – естрогенові рецептори
ІПФР-1 – інсуліноподібний фактор росту
ЛНГ-ВМК – левоноргестрелвмісний внутрішньоматковий контрацептив
МЦ – менструальний цикл
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
ПР – прогестеронові рецептори
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
ТФ – тимідинфосфорилаза
ЦНС – центральна нервова система
УЗД – ультразвукова діагностика
EIN – ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (Endometrial Intraepithelia Neoplasia)
EH – ендометріальна гіперплазія (Endometrial Hyperplasia)
RE – рецептор естрогена (Estrogen Receptor)
RP – рецептор прогестерона (Receptor of Progesterone)

ВСТУП

Актуальність теми

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена насамперед високим ризиком їх малігнізації та проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу, дисфункціональними матковими кровотечами, анемізацією жінок [5]. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) посідає значне місце у структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку і є однією з найбільш частих причин їх госпіталізації до гінекологічного стаціонару (10-18%).

Гіперпластичні процеси ендометрія майже в 40% випадків спричиняють рак тіла матки. Частота аденокарциноми ендометрія, яка посідає перше місце серед злоякісних пухлин статевих органів, залишається високою, і має тенденцію до значного зростання в більшості країн світу, у тому числі і в Україні [27].

Гіперпластичні процеси ендометрія в структурі гінекологічної захворюваності займають 25–40%. До 75% всіх випадків ГЕ припадає на перименопаузальний період, адже в цьому віці значно збільшується кількість ановуляторних циклів, що призводить до формування стану «хронічної» гіперестрогенії у жінок. Але не зважаючи на високу частоту зустрічності ГЕ в перименопаузальному періоді, спостерігається неухильна тенденція до «омолодження» захворювання, що дозволяє віднести його не тільки до медичної, а й до соціальної проблеми нашого часу [12, 15].

Висока частота рецидивів ГЕ, можливість їх малігнізації потребують подальшого вдосконалення та пошуку нових підходів до діагностики й лікування даної патології. Зважаючи на те, що чутливість до гормональної терапії і прогноз перебігу ГЕ у жінок багато в чому визначається станом рецепторного апарату, який залежить від клінічної стадії і ступеня гістологічного диференціювання ендометрія, дослідження особливостей стану

рецепторів естрогенів та прогестерону ендометрія при ГЕ має велике практичне значення.

Мета дослідження: оптимізація підбіру метода лікування жінок з гіперплазією ендометрія залежно від стану рецепторного апарата ендометрія.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічні прояви гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.
2. Охарактеризувати результати гістологічного дослідження ендометрія.
3. Охарактеризувати стан рецепторного апарату ендометрія при гіперплазії ендометрія. Встановити динаміку змін рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії у жінок з рецидивуючою гіперплазією.
4. Розробити рекомендації щодо вибору методу лікування гіперпластичних процесів ендометрія в залежності від стану його рецепторного апарату.

Об'єкт дослідження: жінки репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія.

Предмет дослідження:

1. Рецепторний апарат ендометрія при гіперплазії ендометрія.
2. Клінічна картина у жінок з гіперплазією ендометрія.

Методи дослідження:

1. Клінічна характеристика жінок репродуктивного віку.
2. Визначення рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії.
3. Аналітико-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна роботи

Започатковано в м. Суми введення в комплексне обстеження жінок з гіперплазією ендометрія імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії для обрання ефективного лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Доведено, що визначення рівня рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії може використовуватися для визначення препаратів для лікування гіперплазії ендометрія та моніторингу ефективності лікування.

Практичне значення дослідження

Визначення рецепторів естрогенів та прогестерону в ендометрії у жінок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія може бути використано в роботі акушерів-гінекологів, сімейних лікарів у якості додаткових критеріїв для вибору гормонального лікування та оцінки його ефективності.

Особистий внесок здобувача

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології і КЗ СОР ОКПЦ та КУ «Сумський міський клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії»; гістологічні та гістохімічні дослідження – на кафедрі патологічної анатомії. Основний обсяг досліджень виконано особисто автором, у тому числі:

1. Виконано інформаційний пошук, проведений аналіз та систематизація новітньої наукової літератури на дану тему.
2. Самостійно проведено формування груп хворих.
3. Проведено вишкрібання стінок порожнини матки.
4. Виконано статистичну обробку, інтерпретацію й узагальнення отриманих результатів дослідження.
5. Сформульовано висновки. Створені практичні рекомендації.

Апробація отриманих результатів дослідження

Магістерська робота обговорювалася на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Суми 2016,2017), науковому семінарі на кафедрі акушерства та гінекології (2017).

Результати дослідження використовуються в навчальному та лікувальному процесах на кафедрі акушерства та гінекології, КЗ СОР ОКПЦ і КУ «Сумський міський клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії».

Обсяг і структура роботи

Робота подана на 47 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та використаних методів дослідження, характеристики виконаних власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури (80 джерел, викладених на 9 сторінках).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Поняття про гіперплазію ендометрія

Гіперплазія ендометрія (ГЕ)– це патологічний стан ендометрія, що характеризується надлишковоювогневою чи дифузною проліферацією залозистого і стромального компонентів ендометрія з переважним ураженням залозистих структур.

Діагноз «гіперплазія ендометрія» ставиться лише на основі даних гістологічного дослідження зішкребу ендометрія з використанням діагностичних критеріїв ВООЗ (2004), в основі яких лежить оцінка стану епітеліального й стромального компонентів ендометрія.

1.2 Етіологія та патогенез гіперплазії ендометрія

Гіперпластичні процеси ендометрія є результатом порушення гормонального балансу в результаті порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, що призводить до порушення фолікуло- та стероїдогенезу в яєчниках [7, 8].

Основні фактори розвитку ГЕ [33, 34, 35, 36]:

- Ановуляція (з персистенцією фолікула й гіперестрогенією) і дефіцит прогестерона;
- Порушення роботи рецепторного апарата ендометрія;
- Порушення процесів проліферації ендометрія;
- Пригнічення процесів апоптозу в ендометрії.

Провідне місце в патогенезі ГЕ займає відносна чи абсолютна гіперестрогенія, що виникає на фоні дефіциту антиестрогенового впливу прогестерону [6, 24, 25, 38, 41].

Причинами гіперестрогенії можуть бути:

1. Надлишкова периферична конверсія андрогенів в естрогени при ожирінні, особливо вісцеральному.
2. Наявність гормонопродукуєчих структур в яєчнику (текоматоз, гранульозоклітинна, стромальноклітинна пухлини).
3. Гіперплазія кори наднирників.
4. Патологія печінки з порушенням інактиваційної та білковосинтетичної функцій (зниження глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, що призводить до збільшення біологічно активної, так званої «вільної», фракції стероїдних гормонів). Це хронічні холецистити, гепатити, дискінезія жовчовивідних шляхів.
5. Патологічні або вікові зміни центральної регуляції репродуктивної функції, що призводять до НЛФ або ановуляції.
6. Гіперінсулінемія (при цукровому діабеті), що призводить до гіперплазії і стимуляції строми яєчників [49].
7. Неправильне використання гормональних препаратів (естрогени, антиестрогени).

Порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модуляторами дії естрогенів, обумовлює формування ГЕ.

Фактор ризику проліферативних змін ендометрія – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), при якому відмічають хронічну ановуляцію, що поєднується з гіперандрогенією, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Інсулін стимулює синтез андрогенів та естрадіолу в яєчниках, збільшує в крові кількість вільних фракцій статевих стероїдів, знижує рівень білка, що зв'язує їх [71].

Ожиріння розглядають як незалежний фактор ризику розвитку ГЕ в кількох аспектах. По-перше, як джерело ендogenous синтезу естрогенів

(ужировій тканині відбувається ароматизація андростендіона в естрон, а естрон активно перетворюється в естрадіол). По-друге, як комплекс метаболічних порушень, що створюють потенційні умови для розвитку пухлин [31, 32, 57].

Ендометрій – це орган-мішень для статевих гормонів через наявність в ньому специфічних рецепторів. Збалансований гормональний вплив через цитоплазматичні та ядерні рецептори забезпечують фізіологічні циклічні перетворення слизової оболонки матки. Порушення гормонального гомеостазу жінки може призвести до зміни росту та диференціювання клітинних елементів ендометрія, що призведе до розвитку ГЕ [17, 18, 39].

Модель гормонорецепторної взаємодії складається з кількох етапів. Вільні фракції статевих стероїдів шляхом дифузії надходять в гормоночутливу клітину, де взаємодіють зі специфічними лігандзв'язуючими доменами рецепторів. Рецептор, активований лігандом (естрадіолом, прогестероном) взаємодіє зі специфічними ділянками ДНК в промоторній зоні генів, відповідальних за гормональну відповідь, що призводить до продукції мРНК. Таким чином, гормон модулює функціональну активність клітини [52, 53, 63].

Встановлено, що естрадіол стимулює синтез рецепторів до прогестерону та естрадіолу. Експресія гестагенових рецепторів при цьому збільшується, а прогестерон пригнічує цей процес. Рецепторний статус ендометрія залежить від віку жінки. Так, в постменопаузі відмічено зниження концентрації стероїдних рецепторів пропорційно тривалості періода пост менопаузи [61, 62, 73, 76].

Естрогени не є канцерогенами в класичному значенні цього слова, вони не пошкоджують ДНК. Естрогени стимулюють поділ клітин, збільшуючи кількість проліферуючих клітин, тобто вони стимулюють уже запущені стадії канцерогенеза [60, 69, 72].

Не втрачає своєї актуальності теорія Я. В. Бохмана про два патогенетичні варіанти проліферативних процесів ендометрія [4].

Перший варіант – гормонозалежний – характеризується хронічною гіперестрогенією і порушеннями жирового й вуглеводного обмінів. Зустрічається у 60-70% випадків патології ендометрія. Характеризується

матковими кровотечами, пізнім настанням менопаузи, поєднанням гіперплазії з пухлинами яєчників, аденоміозом. Супроводжується обмінними порушеннями у вигляді ожиріння, гіперліпідемії і цукрового діабету.

Другий варіант – автономний – ендокринно-обмінні порушення виражені нечітко або взагалі відсутні. Зустрічається у 30-40% хворих. Характерне поєднання фіброза строми яєчників й атрофії ендометрія, на фоні якої можливе виявлення поліпів, атипової гіперплазії чи раку, часто без клінічних проявів[4].

В регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь також біологічні аміни, що виробляються клітинами АПУД-системи. В злоякісних нейроендокринних пухлинах виявлено багатократне збільшення їх концентрації [70].

У патогенезі передпухлинних процесів ендометрія велику роль займає порушення імунної системи. Спостерігається зниження кількості й функціональної активності Т-лімфоцитів, периферичних В-клітин, відмічається лімфопенія [36, 63].

Наявні переконливі дані про роль запальних процесів ендометрія в генезі ГЕ. Тривалі морфологічні й функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки при хронічному ендометриті обумовлюють можливість патологічної аферентації в структури ЦНС, що регулюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарної системи. Порушення в ній ведуть до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формування ановуляції з абсолютною чи відносною гіперестрогенією і, як наслідок, ГЕ [29].

В регуляції процесів тканинного гомеостазу і патогенезі проліферативних захворювань важлива роль належить не тільки посиленню процесів клітинної проліферації, але й порушенню регуляції клітинної гибелі. Резистентність клітин ендометрія до апоптозу призводить до накопичення змінених та надлишково проліферуючих клітин. Це характерна риса непластичних змін ендометрія [40, 45, 49, 60, 66].

Виникненню ГЕ сприяє спадкова обтяженість (міома матки, рак статевих органів і молочної залози, гіпертонічна хвороба та інші захворювання),

пошкоджуючий вплив під час внутрішньоутробного періоду, захворювання в період статевого дозрівання і сполучені з ними розлади менструальної і репродуктивної функції.

1.3 Класифікація гіперплазії ендометрія

Нині Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала наступну класифікацію:

1. Гіперплазія без атипії: проста і комплексна (складна).
2. Атипова гіперплазія: проста і комплексна (складна).

Численні дослідження останніх років довели, що проста і комплексна неатипові ГЕ є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, тоді як атипова ГЕ являє собою прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. З урахуванням цього був запропонований термін «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial Intraepithelial Neoplasia), яку варто розглядати як передрак.

Відповідно до основаної на такому підході EIN-класифікації також виділяють просту і комплексну неатипові ГЕ, що інтерпретуються як ендометріальна гіперплазія (Endometrial Hyperplasia, EH), яка є результатом естрогенної стимуляції.

В основу EIN-номенклатури було покладено наступні принципи:

- передраки мають бути виділені в окрему діагностичну категорію, що відрізняються від захворювань, які можуть бути пов'язані з доброякісним ефектом впливу гормонів;
- термін EIN запропонований на основі доказів про те, що передраки ендометрія є моноклональними й непластичними, часто поєднуючись з іншими передраками жіночих статевих органів;
- діагностика передраку ендометрія здійснюється шляхом введення гістологічних діагностичних критеріїв EIN;

- ендометрій, в якому відсутні зміни, які визначаються як діагностичні критерії EIN, і при цьому наявні вторинні ознаки обумовлені гіперестрогенією, оцінюють як ендометріальна гіперплазія;
- невизначені випадки залишаються у будь-якій системі класифікації [42].

1.4 Клінічна картина гіперплазії ендометрія

Основні клінічні прояви GE – маткові кровотечі, частіше ациклічні, контактні кров'янисті виділення, рідше – менорагії. В репродуктивному віці кровотечі проходять по типу менометрорагії, у пременопаузальному – ациклічні кровотечі, у постменопаузі – у вигляді кров'янистих виділень різної інтенсивності, частіше мажучого характеру.

Враховуючи, що патогенетичну основу GE складає ановуляція, провідним симптомом хворих репродуктивного віку вважають непліддя, як правило первинне.

Я. В. Бохман (1989) виділив два клінічних варіанти GE [4]:

Перший (гормонозалежний) варіант. Спостерігається у 60-70% хворих з GE, характеризуються вираженою гіперестрогенією і метаболічними порушеннями (особливо жирового та вуглеводного обмінів). У хворих відмічаються ановуляторні маткові кровотечі, непліддя, прояви склерополікістозу яєчників (синдром Штейна-Левенталя), міома матки (при ожирінні та цукровому діабеті). Поряд з GE виявляють поліпи, а також збільшені, дегенеративні яєчники за рахунок гіперплазії тека-клітин.

Другий (автономний) варіант. Зустрічається у 30-40% хворих. Ендокринні порушення не виражені або відсутні. GE в поєднанні з поліпами розвивається на фоні атрофічних процесів ендометрія разом з фіброзом стромы яєчників. При цьому виражені прояви імуносупресії.

Відмічається гіпоестрогенія, підвищення рівня кортизола і зниження вмісту клітинних рецепторів в ендометрії при вираженій депресії Т-лімфоцитів [4].

Скарги хворих з гіперпластичними процесами ендометрія можна розділити на три групи:

- 1) пов'язані з порушенням менструальної функції (кров'янисті виділення зі статевих шляхів);
- 2) обумовлені больовим синдромом або контактними кров'янистими виділеннями;
- 3) викликані обмінними або ендокринними порушеннями.

Головним клінічним проявом всіх варіантів ГЕ є дисфункціональні маткові кровотечі. В репродуктивному віці хворі скаржаться на кров'янисті виділення зі статевих шляхів в міжменструальний період. У період менопаузального переходу (пременопауза) жінок турбують нерегулярні менструації з наступними кровомазаннями (при поліпозі) або кровотечею (при залозистій ГЕ й аденоматозі). В менопаузі хворі відмічають мізерні, короткочасні або тривалі кров'янисті виділення. Інколи хворих турбують помірно виражені болі внизу живота і контактні кровотечі [8, 21, 32].

Скарги, обумовлені обмінними й ендокринними порушеннями, особливо часто пред'являють хворі аденоматозом. Найбільш характерними для них є скарги на головний біль, надлишкову прибавку маси тіла, патологічне оволосіння, порушення сна, періодично виникаючу спрагу, рожеві стрії, знижену працездатність, дратівливість.

Із екстрагенітальних захворювань часто відмічаються ожиріння, артеріальна гіпертензія, хвороби печінки. Часто ГЕ супроводжує дисгормональна гіперплазія молочних залоз [3, 28].

У 10-30% випадків ГЕ протікає безсимптомно, що слугує передумовою для пізньої діагностики передрака та рака ендометрія.

1.5 Методи діагностики гіперплазії ендометрія

Алгоритм діагностики:

1. Скарги хворої (кров'яністі виділення зі статевих шляхів, больовий синдром, обмінні та/або ендокринні порушення).
2. Анамнез життя (порушення жирового та вуглеводного обмінів, гіпертензія, хвороби печінки).
3. Гінекологічний анамнез (порушення МЦ з кровотечами, непліддя, міома матки, СПКЯ, мастопатія).
4. Гінекологічний огляд.
5. Мазки з піхви; культуральний метод дослідження виділень з піхви.
6. Визначення гормонального статусу репродуктивної системи (гонадотропні гормони, естрогени, прогестерон, пролактин, гормони щитовидної залози і наднирників).
7. Гістологічне дослідження зішкребу ендометрія. Вишкрібання ендометрія варто проводити напередодні очікуваної менструації (за 7 днів) або в її перші години. Особливо ретельно необхідно видалити слизову у ділянці дна матки і її трубних кутів.
8. Гістероскопія проводиться як до вишкрібання – для уточнення характеру патологічної трансформації ендометрія, так і після нього – з метою контролю за ретельністю виконаної операції [1, 37].

Проста гіперплазія: ендометрій нерівномірно потовщений, має складчасту будову; основа складок широка, вершина тонка з нерівними краями, колір складок від блідо-рожевого до яскраво-червоного. Характерна ознака «підводних рослин» - хвилеподібні рухи слизової оболонки при зміні тиску в порожнині матки під час її розтягнення рідкими середовищами. Висота слизової

10-15 мм. Судинний малюнок різко виражений. Вивідні протоки трубчастих залоз чітко візуалізуються, розташовані рівномірно. Вічка маткових труб вільні.

Кістозна форма залозистої ГЕ: наявність множинних кістозних порожнин, розташованих в проекції поверхневих кровоносних судин слизової, що мають різну товщину (феномен «пастки»). Діаметр кістозних структур 2-3 мм.

Поліпоподібна форма ГЕ: поява множинних поліпоподібних розростань (шаровидні структури на широкій основі) блідо-рожевого чи синюшно-багрового кольору, що звисають у просвіт порожнини матки. Величина їх коливається від кількох міліметрів до 1-1,5 см. Вічка маткових труб не ідентифікуються. Вивідні протоки залоз не визначаються. Судинний малюнок різко виражений.

Поліпи, покриті функціональним шаром, мають гладку поверхню і блідо-рожевий колір. Розташовуються в ділянці дна і трубних кутів матки.

Залозисті й залозисто-фіброзні поліпи блідо-рожевого або блідо-сірого кольору, розташовуються в ділянці дна і кутів матки, різко виражений судинний малюнок (розширені периферичні судини).

Фіброзні поліпи: округлі або овальні утворення, блідо-рожевого або блідо-жовтого кольору, з гладкою поверхнею і широкою основою. Судинний малюнок не ідентифікується. Розміри поліпів 15 мм, як правило, вони поодинокі.

Поліпи з вогнищевим аденоматозом мають таку ж ендоскопічну картину, що й залозисті або залозисто-фіброзні.

Аденоматозні поліпи: тьмяно-сірі утворення величиною 5-30 мм з нерівною поверхнею. Інколи поверхня має багрово-синюшний колір (локальне порушення кровообігу) або виражений судинний малюнок (численні розширені капіляри).

Рак ендометрія: папіломатозні розростання сірого або брудно-сірого кольору з ділянками крововилива та некроза. Судинний малюнок посилений. При збільшенні об'єму рідини, що вводиться тканина легко розпадається, кровоточить і кришиться [8, 37].

9. УЗД із застосуванням трансвагінального датчика.

При підозрі на ГЕ особлива увага приділяється вивченню серединного маткового еха (М-еха) – відображення від ендометрія і стінок порожнини матки. Оцінюють його форму, контури і внутрішню будову. Визначають величину передньо-заднього розміру М-еха. У репродуктивному періоді максимальне значення передньо-заднього розміру незміненого М-еха спостерігається в період розквіту жовтого тіла (секреторна фаза МЦ) і коливається в межах 10-16 мм. Основним критерієм ГЕ в репродуктивному періоді є збільшення його товщини у 2 фазі МЦ більше 16-18 мм, а в постменопаузі – більше 5 мм [58, 65, 74].

При ГЕ у зоні розташування М-еха виявляються овальні утворення, збільшені в передньо-задньому напрямку з однорідною структурою і підвищеною ехо-щільністю (1 тип ехограм). Для 2 типу ехограм характерна поява рівних потовщених (до 4-7 мм) контурів ендометрія з низьким рівнем звукопровідності, що обмежують гомогенну зону з меншим хвильовим імпульсом [48].

УЗД поліпів ендометрія: всередині розширеної порожнини матки візуалізується округле або овальне утворення з рівними контурами і високою ехо-щільністю. М-ехо з вираженим поліморфізмом.

При наявності маткової кровотечі межа між контурами ендометрія і поліпом посилюється і визначається на сканограмах у вигляді ехонегативного обідка – акустичної тіні, що відображає скопичення крові. Диференційно-діагностичний критерій поліпів ендометрія – відсутність деформації М-еха.

Патогномонічною УЗ ознакою ГЕ є рівний контур М-еха, потовщення передньо-заднього розміру вище вікової норми, негомогенна структура М-еха, або підвищена ехощільність, наявність ехонегативних включень.

10. Радіоізотопне обстеження матки. Суть методу полягає в оцінці ступеня поглинення тканинами радіоактивного препарату в залежності від активності проліферативних процесів. Інтенсивність поглинання радіоактивного препарату тканинами при ГЕ вища, ніж при нормальному ендометрії, а при АГЕ вища, ніж при залозисто-кістозній ГЕ. Частіше використовується радіоактивний фосфор, накопичення якого в матці підвищується в наступній послідовності: 2 фаза нормального МЦ – доброякісні форми ГЕ – аденоматоз – рак.
11. Визначення активності ферментів нуклеотидного обміну. В сироватці крові визначають ферменти нуклеотидного обміну: тимідинфосфорилазу (ТФ), аденозиндезаміназу (АДА). Максимальне збільшення ТФ (в 1,9 рази) й АДА (в 3,5 рази) відмічається при аденоматозній гіперплазії. При залозисто-кістозній ГЕ рівень активності ТФ перевищує нормальний в 1,4 рази. Рівень активності АДА найбільший при аденоматозних змінах ендометрія, при поліпах він нижчий в 1,4 рази, при залозисто-кістозній гіперплазії – в 1,6 рази [50, 70].

1.6 Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрія

Діагностика та лікування гіперпластичних процесів ендометрію регламентується наказом МОЗ України від 31.12.2004 № 676, але у практичній роботі вибір оптимального методу лікування гормонозалежної патології ендометрію є дуже складним. На сьогодні гормональна терапія як самостійний метод або в комплексній терапії не втратила своєї значущості і

має широке застосування, проте вона має багато протипоказань, ускладнень та рецидивів до 2,5-39,2%. У 25-40% ГЕ є резистентною до гормональної терапії, що в більшості випадків закінчується видаленням матки [2].

У зв'язку з великою кількістю рецидивів при лікуванні ГЕ пошук нових етіопатогенетичних шляхів корекції цієї патології є одним з важливих завдань сучасної гінекології, особливо в аспекті профілактики онкогінекологічних захворювань[30].

Лікування ГЕ проводиться з урахуванням багатьох факторів: віку хворої, причин ГЕ, характеру даної патології, гістологічної структури, клінічних проявів, протипоказань до того чи іншого методу лікування, переносимості лікувальних препаратів, супутніх екстрагенітальних і гінекологічних захворювань

Основу лікувальних заходів при ГЕ складає терапія, направлена на усунення патологічного стимула, що сприяв розвитку захворювання. Традиційно для лікування ГЕ використовується гормональна терапія (прогестагени, антипрогестини, агоністи гонадоліберина та ін.). Однак у ряді випадків дана терапія виявляється неефективною і приводить до рецидиву захворювання.

Нині для лікування ГЕ використовується медикаментозна та немедикаментозна терапія, оперативні й консервативні методи лікування. Медикаментозне лікування є патогенетично обґрунтованим і направлене на зниження впливу на тканину естрогенів.

Об'єднанням по гінекологічній онкології (SGO) запропоновані наступні принципи ведення хворих з ГЕ без атипії й ендометріальною інтраепітеліальною неоплазією.

При ГЕ пацієнткам рекомендована гормональна й симптоматична терапія [64, 67, 68].

Консервативне лікування АГЕ може бути запропоноване пацієнткам, що бажають зберегти фертильність або мають протипоказання для

хірургічного лікування. Мета терапії у пацієток, які бажають зберегти репродуктивну функцію, - лікування захворювання, профілактика інвазивної аденокарциноми. Мета лікування пацієток з протипоказанням до хірургічного лікування – зниження ризику розвитку рака ендометрія.

Лікування залежить від патоморфологічної характеристики ендометрія, віку пацієнтки, супутньої гінекологічної й екстрагенітальної патології.

При виборі тактики лікування в репродуктивному віці важливо вирішити питання про збереження потенційної фертильності.

Ведення пацієток з ГЕ складається з кількох етапів:

- I. Діагностичне фракційне вишкрібання стінок порожнини матки та цервікального каналу з наступним гістологічним дослідженням отриманого матеріалу.
- II. Гормонотерапія, направлена на зниження проліферації ендометрія.
- III. Раціоналізація гормонального статусу.
- IV. Диспансерний нагляд.

Гормональна терапія направлена на відновлення балансу між апоптозом і проліферацією, зниження експресії прозапальних факторів, відновлення кореляційних зв'язків, які притаманні незміненому ендометрію у стадії проліферації [51, 53, 56].

Гормонотерапію проводять протягом 6 міс. Через 3 та 6 міс проводять повторні вишкрібання стінок порожнини матки та цервікального каналу з наступним гістологічним дослідженням зішкребу.

Для лікування простої ГЕ застосовуються прогестини. Режим дозування залежить від віку пацієнтки. У репродуктивному періоді – дідрогестерон 10 мг 2 рази на добу з 16 по 25 день МЦ. У перименопаузальному віці показано застосування прогестинів з 5 по 25 день МЦ (по 10 мг дідрогестерону 2 рази на добу або 200-300 мг мікронізованого прогестерону 2 рази на добу)[20, 47, 63, 78].

Також застосовують номегестрола ацетат, норетістерону ацетат, медроксипрогестерону ацетат.

При атиповій ГЕ віддають перевагу безперервному режиму застосування прогестагенів. Застосовують гідроксипрогестерону капроат протягом 6 міс: 2 міс по 500 мг 3 рази на тиждень в/м; 2 міс по 500 мг 2 рази на тиждень; 2 міс по 500 мг 1 раз на тиждень.

Під впливом гестагенів в ендометрії послідовно відбувається гальмування проліферативної активності за рахунок пригнічення чутливості його рецепторів до естрогенів й зменшення кількості ППФР-1 в тканинах слизової матки, секреторна трансформація слизової, децидуальна реакція стромы, а при подальшому використанні – атрофічні зміни залоз і стромы. Вибір препарату залежить від віку пацієнтки й морфологічного стану ендометрія [69, 76, 77].

При атиповій ГЕ у репродуктивному віці, а також при рецидивуючій гіперплазії показано застосування агоністів ГнРГ [19, 43, 44].

Серед аГнРГ застосовують в першу чергу гозерелін 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 діб.

Агоністи ГнРГ створюють тимчасову медикаментозну менопаузу за рахунок блокади продукції гонадотропних гормонів гіпофіза, зниження синтезу естрогенів і прогестерону, виникнення керуємої гіпогормонемії. На фоні естроген- і прогестеронового дефіциту відбувається пригнічення проліферативної активності клітин ендометрія. Вони чинять також і апоптозстимулюючу дію, тоді як гестагени таких властивостей не мають [70].

Також використовують:

- бусерелін 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 діб;
- трипторелін 3,75 мг внутрішньом'язово кожні 28 діб або 11,25 мг 1 раз в 90 діб;
- лейпрорелін – по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 діб.

Перевагою аГнРГ є відсутність прогестагенних й андрогенних ефектів. Препарати можуть застосовуватися при супутній патології: мастопатії, дисліпідеміях, гіперкоагуляції, полікістозному оваріальному синдромі. Однак тривале застосування аГнРГ обмежене побічними естроген дефіцитними ефектами (вегето-судинні, психоемоційні, метаболічні розлади, остеопороз).

Особливістю першої стадії дії аГнРГ є тимчасове (протягом 10-14 діб) збільшення концентрації естрадіола в плазмі крові жінки з наступним тривалим пригніченням його секреції яєчниками до рівня, що відповідає постменопаузальному періоду (≤ 50 пг/мл). Цей стан гіпогонадізму у жінок репродуктивного віку повністю зворотній і нормальна гормональна діяльність яєчників відновлюється не пізніше ніж через 4 міс [19, 66].

Add-back терапія (терапія прикриття) застосовується для нівелювання побічних естроген дефіцитних ефектів аГнРГ. Ця терапія полягає у призначенні КОК одночасно з аГнРГ, що послаблює або виключає вегето-судинні, психоемоційні й метаболічні розлади, які часто спостерігаються при лікуванні аГнРГ.

Левоноргестрелвмісний внутрішньоматковий контрацептив (ЛНГ-ВМК) – левоноргестрелу властиві антиестрогенний та антигонадотропний ефекти, в результаті чого формується його антипроліферативний вплив на ендометрій. Тому ЛНГ-ВМК може використовуватися після завершення курсу системної гормонотерапії для попередження рецидивів ГЕ, особливо у жінок середнього і пізнього репродуктивного віку [46, 55, 60, 72]. Механізм зниження менструальної крововтрати обумовлений атрофією ендометрія, зменшенням його васкуляризації, зниженням рівня простагландинів та інгібуванням фібринолітичної активності.

Антагоністи ГнРГ блокують рецептори ГнРГ на мембрані гонадотропних клітин гіпофіза. Ці препарати спричиняють негайну блокаду секреції ФСГ й ЛГ гіпофізом, що обумовлює значне зниження синтезу яєчниками естрогенів та прогестерону. Використовують:

- оргалутран – по 0,25 мг на добу, підшкірно;
- цитротид – по 0,25 мг на добу, підшкірно.

Антигонадотропні препарати – похідні тестостерона, пригнічують продукцію гіпофізом гонадотропних гормонів, пригнічують активність яєчників, гальмують овуляцію, сприяють зменшенню гіперплазії ендометрія:

- гестринон – має антигонадотропну, антиестрогенну, антигестагенну й антиандроенну дії; призначають по 2,5 мг 2 рази на добу;
- даназол – по 200-400 мг на добу безперервно протягом 4-6 місяців; застосування даного препарату обмежено через виражений андроенний вплив.

Застосування даних препаратів має значні побічні естрогендефіцитні ефекти (зменшення молочних залоз, емоціональна лабільність, диспареунія, збільшення маси тіла, гірсутизм, акне).

З метою оптимізації гормонального балансу проводиться відновлення двохфазного МЦ у жінок репродуктивного віку чи стійкої менопаузи в клімактеричному періоді.

Монофазні низько- і мікродозовані КОК, що містять прогестагени з максимальною антипроліферативною дією – дезогестрел, гестоген, дієногест, левоноргестрел [9]:

- Новинет (дезогестрел 0,15мг, ЕЕ – 0,02мг);
- Мерсілон (дезогестрел 0,15мг, ЕЕ – 0,02мг);
- Марвелон (дезогестрел 0,15мг, ЕЕ – 0,03мг);
- Ригевідон (левоноргестрел – 0,15мг, ЕЕ – 0,03мг);
- Мінізистон (левоноргестрел – 0,125мг, ЕЕ – 0,03мг);
- Фемоден (гестоден 0,075мг, ЕЕ – 0,03мг);
- Ліндінет (гестоден 0,075мг, ЕЕ – 0,02мг);
- Логест (гестоден 0,075мг, ЕЕ – 0,02мг);
- Жанін (дієногест – 2мг, ЕЕ – 0,03мг).

При лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в пременопаузальному періоді, які мають надлишкову масу тіла, варто віддавати перевагу ЛНГ-ВМК, що нівелює проліферативний ефект естрогенів на ендометрій, не дає негативного впливу на параметри ліпідного спектру крові і не сприяє збільшенню маси тіла жінки [54, 75, 79, 80].

У пременопаузі можливе припинення МЦ аГнРГ у поєднанні гестагенами (6 міс) або препаратами чоловічих статевих гормонів:

- метилтестостерон – по 10-15 мг на добу, 3-4 міс;
- тестостерона пропіонат – по 20-25 мг на добу, 3-4 міс;
- сустанон-250 – по 1 мл 1 раз на місяць, 3-4 міс.

Під час тривалої гормонотерапії доцільно призначати гепатопротектори, гіпосенсебілізуючі засоби, вітаміни.

Враховуючи наявність хронічної анемії пацієнткам з гіперпластичними процесами ендометрія з лікувально-профілактичною метою призначають переважно пероральні препарати двохвалентного заліза.

У разі неефективності консервативної терапії гіперпластичних процесів ендометрія необхідно проводити оперативне лікування.

При атиповій ГЕ в пременопаузі доцільно виконати екстирпацію матки без додатків, а в постменопазі – пангістеректомію. Але при тяжкій поєднаній соматичній патології можливе використання внутрішньоматкового втручання – абляції ендометрія – при незацікавленості пацієнтки в збереженні менструальної функції, а також при відсутності ефективності від гормонотерапії або наявності абсолютних протипоказань до останньої.

Абляція ендометрія проводиться гістероскопічно за допомогою струмів високої частоти, використовуючи при цьому ефект розтину, обвуглювання й висушування [10, 11].

Диспансерний нагляд за жінками з гіперпластичними процесами ендометрія проводиться протягом 5 років у разі ефективності проведеної гормонотерапії, і протягом 6 місяців після хірургічного лікування.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана в Сумському державному університеті медичному інституті на кафедрі акушерства та гінекології (завідувач кафедри – професор, д.м.н. Бойко В.І.).

Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань нами було обстежено 40 жінок репродуктивного та перименопаузального періодів з ГЕ, які знаходилися на лікуванні у гінекологічних відділеннях КЗ СОР ОКПЦ та КУ «Сумський міський клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії». Середній вік обстежуваних жінок становив 39,6 років (від 30 до 49 років). Усі пацієнтки були обстежені відповідно до стандартів, затверджених наказами МОЗ України (загальноклінічні аналізи крові й сечі, бактеріологічне дослідження мазків, ультрасонографія органів малого таза, біопсія ендометрія, морфологічне дослідження ендометрія).

Загальна характеристика хворих

Всі жінки з ГЕ були розподілені на 2 групи. Хворі обох груп не відрізнялися за віковими та антропометричними показниками, наявністю соматичних і гінекологічних захворювань, клінічними та лабораторними даними. Більшість пацієток обох груп були у пізньому репродуктивному віці (75%).

В анамнезі у 30% жінок відмічались хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів, у 35% - ожиріння, у 30% - гіпертонічна хвороба, у 25% - патологія шлунково-кишкового тракту, у 15% - захворювання нирок. При цьому у 2/3 випадків мала місце поєднана соматична патологія.

При вивченні гінекологічного анамнезу встановлено, що основними проявами ГЕ у 60% жінок були порушення МЦ у вигляді мено- та метрорагії, у 25% - олігоменореї, у 15% - дисменореї. Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів були: лейоміома матки у 18 жінок (45%), аденоміоз – у 24 жінок (60%). У 20 жінок (50%) діагностовано ерозію шийки матки, у 14 (35%) – хронічні запальні захворювання додатків, у 4 жінок (10%) - дисгормональну гіперплазію молочних залоз. В усіх жінок були вагітності та пологи.

До I групи (дослідна група) ввійшло 20 жінок з ГЕ, у яких було вивчено експресію рецепторів у тканинах ендометрію за методом імуногістохімічного маркування рецепторних молекул естрогену (ЕР) і прогестерону (ПР). Жінки даної групи в залежності від стану рецепторного апарату ендометрія були розподілені на підгрупи А і Б. Підгрупа А – 16 (80%) жінок із сильнопозитивною реакцією до рецепторів естрогену. Підгрупа Б – 4 (20%) жінки із сильнопозитивною реакцією до рецепторів прогестерону. Жінки даної групи отримували лікування в залежності від стану рецепторного апарату ендометрія.

II група (група порівняння) склала 20 жінок, яким не проводилося імуногістохімічне дослідження ендометрія. Жінки цієї групи отримували стандартну терапію гестагенними препаратами.

Рівень вмісту рецепторів до естрогену та прогестерону встановлювали методом гістологічного розрахунку H-Scores за формулою: $S=1a+2b+3c$, де:

a - % слабопофарбованих ядер клітин;

b - % помірнопофарбованих ядер клітин;

c - % сильнопофарбованих ядер клітин.

Інтерпретація:

0-10 балів – негативна реакція;

11-100 балів – слабопозитивна реакція;

101-200 балів – помірнопозитивна реакція;

201-300 балів – сильнопозитивна реакція.

Показаннями до госпіталізації в гінекологічний стаціонар були менометрорагія, олігоменорея, дисменорея. Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів були лейоміома матки у 18 жінок (45%), аденоміоз – у 24 жінок (60%).

Досліджувані пацієнтки до поступлення в стаціонар гормональну терапію не отримували.

Усім хворим проводилося діагностичне фракційне вишкрібання стінок 27ильно позитив каналу та порожнини матки з наступним гістологічним дослідженням зішкребу.

Як критерій ефективності лікування оцінювали наявність рецидивів ГЕ протягом року після лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних комп'ютерних програм Excel.

РОЗДІЛ 3

СТАН РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

З метою вивчення рецепторного апарату ендометрія у жінок з гіперплазією ендометрія проведено дослідження 40 жінок, які перебували на лікуванні у гінекологічних відділеннях КЗ СОР ОКПЦ та КУ «Сумський міський клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії» протягом 2015-2018 років.

Всім досліджуваним у гінекологічному стаціонарі було проведено роздільне вишкрібання стінок церві кального каналу та порожнини матки.

Досліджувані пацієнтки з гіперплазією ендометрія були розподілені на 2 групи:

- До I групи (дослідної групи) ввійшло 20 жінок з ГЕ, у яких було вивчено експресію рецепторів у тканинах ендометрію за методом імуногістохімічного маркування рецепторних молекул естрогену (ЕР) і прогестерону (ПР);
- До II групи (групи порівняння) ввійшло 20 жінок, яким не проводилося імуногістохімічне дослідження ендометрія.

Результати гістологічного дослідження представлені в таблиці 3.1.

За результатами гістологічного дослідження у хворих I групи залозиста ГЕ виявлена у 12 (60%) випадках, залозисто-кістозна – у 5 (25%) випадках, залозиста ГЕ з вогнищевим аденоматозом – у 3 (15%) випадках.

**Результати гістологічного дослідження зішкребів з порожнини матки
у жінок з ГЕ**

	Група I		Група II	
	Кількість жінок	Відсотки	Кількість жінок	Відсотки
Залозиста ГЕ	12	60%	13	65%
Залозисто-кістозна ГЕ	5	25%	5	25%
Залозиста ГЕ з вогнищевим аденоматозом	3	15%	2	10%

За даними імуногістохімічного дослідження зішкребів з порожнини матки жінок дослідної групи сильнопозитивна реакція до рецепторів естрогену спостерігалася у 16 (80%) жінок – підгрупа А. Сильнопозитивна реакція до рецепторів прогестерону спостерігалася у 4 (20%) випадках – підгрупа Б.

Детальна характеристика рецепторного апарату ендометрія за результатами імуногістохімічного дослідження у жінок дослідної групи наведена у таблицях 3.2. і 3.3.

Таблиця 3.2

**Експресія рецепторів естрогену та прогестерону
у досліджуваній підгрупі А**

Підгрупа А				
	Рецептор	Реакція	Бали	Кількість жінок
Епітеліальний компонент	Рецептор естрогена (клон SP1) Thermo	сильнопозитивна	265 балів (+/-156)	16
	Рецептор прогестерона (клон SP2) Thermo	помірнопозитивна	140 балів (+/-106)	12
		слабопозитивна	80 балів (+/56)	3
		негативна	10 балів	1
Стромальний компонент	Рецептор естрогена (клон SP1) Thermo	сильнопозитивна	225 балів (+/-106)	16
	Рецептор прогестерона (клон SP2) Thermo	помірнопозитивна	130 балів (+/-106)	11
		слабопозитивна	90 балів (+/-106)	4
		негативна	5 балів	1

Таблиця 3.3

**Експресія рецепторів естрогену та прогестерону
у досліджуваній підгрупі Б**

Підгрупа Б				
	Рецептор	Реакція	Бали	Кількість жінок
Епітеліальний компонент	Рецептор естрогена (клон SP1) Thermo	помірнопозитивна	150 балів (+/-106)	2
		слабопозитивна	80 балів	1
		негативна	5 балів	1
	Рецептор прогестерона (клон SP2) Thermo	сильнопозитивна	260 балів (+/-106)	4
Стромальний компонент	Рецептор естрогена (клон SP1) Thermo	помірнопозитивна	140 балів (+106)	2
		слабопозитивна	90 балів (+/-56)	2
		негативна	-	-
	Рецептор прогестерона (клон SP2) Thermo	сильнопозитивна	240 балів (+/-156)	4

При переважанні ЕР (підгрупа А) препаратом вибору був аГнРГ гозерелін –3,6 мг підшкірно 1 раз у 28 днів. Тривалість лікування – 3 міс.

При переважанні ПР (підгрупа Б) для лікування застосовували синтетичний аналог прогестерону – дідрогестерон 20 мг на добу з 5 по 25 день МЦ протягом 3 місяців.

За результатами гістологічного дослідження у хворих II групи залозиста гіперплазія виявлена у 13 жінок (65%), залозисто-кістозна – у 5 жінок (25%), залозиста ГЕ з вогнищевим аденоматозом – у 2 жінок (10%). Дослідження стану рецепторного апарату ендометрія не проводилося. Хворі отримували стандартну терапію гестагенами – дідрогестерон 20 мг з 5 по 25 день МЦ протягом 3 місяців.

Після проведеної гормональної терапії у жінок досліджуваної групи, у яких зберігалися клінічні та ультразвукові ознаки ГЕ було проведено контрольні вишкрібання з наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням рецепторного апарату ендометрія.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хворі обох груп не відрізнялися за віковими та антропометричними показниками, наявністю соматичних і гінекологічних захворювань, клінічними та лабораторними даними. Більшість пацієток обох груп були у пізньому репродуктивному віці (75%).

В анамнезі у 35% жінок відмічалось ожиріння, у 30% жінок – хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів, у 30% - гіпертонічна хвороба, у 25% - патологія шлунково-кишкового тракту, у 15% - захворювання нирок. При цьому у 2/3 випадків мала місце поєднана соматична патологія.

При вивченні гінекологічного анамнезу встановлено, що основними проявами ГЕ у 60% жінок були порушення МЦ у вигляді мено- та метрорагії, у 25% - олігоменореї, у 15% - дисменореї. Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів були лейоміома матки у 18 жінок (45%), аденоміоз – у 24 жінок (60%). У 20 жінок (50%) діагностовано ерозію шийки матки, у 14 (35%) - хронічні запальні захворювання додатків, у 4 жінок (10%) – дисгормональну гіперплазію молочних залоз. В усіх жінок були вагітності та пологи.

Для оцінки ефективності диференційованої терапії хворих на ГЕ нами в динаміці проведено порівняльний аналіз у групах спостереження.

Клінічно через 3 міс від початку лікування у 17 хворих дослідної групи (85%), які отримували лікування залежно від рецепторного апарату ендометрія, розвинулася аменорея, а за даними УЗД та гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки – спостерігалася повна атрофія ендометрія, що стало підставою для закінчення лікування.

У 3 жінок (15%) даної групи проведене лікування виявилось неефективним. Збереглися клінічні, ультразвукові, гістологічні ознаки ГЕ. Цим жінкам були проведені контрольні вишкрібання порожнини матки з наступним

гістологічним та імуногістохімічним дослідженнями. Аналіз результатів гістологічного дослідження в динаміці показав, що до проведення гормональної терапії у 2 жінок була залозиста ГЕ з вогнищевим аденоматозом, а після проведеної гормонотерапії спостерігалася залозисто-кістозна ГЕ з посиленою стромальною реакцією. В 1 жінки до лікування була залозисто-кістозна ГЕ, після лікування – залозиста ГЕ.

Результати порівняння даних імуногістохімічного дослідження в динаміці наведено у таблиці 4.1.

Цим жінкам було призначено ще на 3 місяці аГнРГ гозерелін - 3,6 мг підшкірно 1 раз у 28 днів для досягнення стійкого ефекту. Після проведення призначеного повторного лікування було проведено контрольні вишкрібання з наступним морфологічним дослідженням. Клінічних, ультразвукових та гістологічних проявів ГЕ не було.

Деяка інша клінічна картина та динаміка перебігу захворювання спостерігалася у жінок групи порівняння: через 3 міс від початку лікування у 10 жінок (50%) спостерігалися ознаки ГЕ. Продовжувалося кровомазання, за даними УЗД – М-Ехо від 5 до 16 мм, неоднорідність ендометрія; за даними гістологічного дослідження – ГЕ.

Відстежуючи віддалені результати через 12 місяців від початку лікування хворих з ГЕ було встановлено, що диференційована тактика ведення залежно від стану рецепторного апарату ендометрію була виправданою, оскільки це дозволило значно знизити частоту рецидивів ГЕ порівняно із загальноприйнятими схемами лікування.

Отримані результати дослідження співпадають і доповнюють дані Доброхотової Ю. Є., Литвинової Н. А., Саприкіної Л. В. [12, 13, 14, 15, 16] і вказують на необхідність подальшого дослідження стану рецепторного апарату ендометрія у жінок з гіперплазією ендометрія з метою оптимізації вибору гормонотерапії.

Таблиця 4.1

Результати імуногістохімічного дослідження в динаміці

	Рецепторний апарат							
	До лікування				Після лікування			
	Рецептор	Реакція	Бали	Кількість жінок	Рецептор	Реакція	Бали	Кількість жінок
Епітеліальний компонент	RE (клон SP1) Thermo	сильно позитивна	270 балів (+/- 156)	3	RE (клон SP1) Thermo	сильно позитивна	250 балів (+/- 36)	3
	RP (клон SP2) Thermo	помірно позитивна	150 балів (+/- 106)	3	RP (клон SP2) Thermo	помірно позитивна	145 балів	1
						слабопозитивна	85 балів	2
Стромальний компонент	RE (клон SP1) Thermo	сильно позитивна	210 балів (+/- 5 балів)	3	RE (клон SP1) Thermo	сильно позитивна	220 балів (+/- 56)	3
	RP (клон SP2) Thermo	помірно позитивна	155 балів (+/- 15 балів)	3	RP (клон SP2) Thermo	помірно позитивна	110 балів	1
						слабопозитивна	75 балів	1
						негативна	5 балів	1

ВИСНОВКИ

1. Розвитку гіперплазії ендометрія сприяє наявність поєднаної хронічної соматичної патології у жінок (в анамнезі у 35% жінок відмічалось ожиріння, у 30% -хвороби верхніх дихальних шляхів, у 30% - гіпертонічна хвороба, у 25% - патологія шлунково-кишкового тракту, у 15% - хвороби нирок та ін.) та гінекологічних захворювань (аденоміоз спостерігався у 60% жінок, лейоміома матки – у 45% жінок, ерозії шийки матки – у 50% жінок, хронічні запальні процеси додатків матки – у 35% жінок, дисгормональна гіперплазія молочних залоз – у 10% жінок).
2. Основними проявами гіперплазії ендометрія були порушення менструального циклу у вигляді менорагії та метрорагії (60% жінок), олігоменореї (25% жінок), дисменореї (15% жінок).
3. За результатами гістологічного дослідження у хворих I групи залозиста GE виявлена у 12 (60%) випадках, залозисто-кістозна – у 5 (25%) випадках, залозиста GE з вогнищевим аденоматозом – у 3 (15%) випадках. За результатами гістологічного дослідження у хворих II групи залозиста гіперплазія виявлена у 13 жінок (65%), залозисто-кістозна – у 5 жінок (25%), залозиста GE з вогнищевим аденоматозом – у 2 жінок (10%).
4. У хворих з гіперплазією ендометрія мають місце виражені ознаки порушень стану рецепторного апарату, а саме підвищення рецепторів естрогену в епітелії залоз і стромальних елементах (сильнопозитивна реакція до рецепторів естрогену спостерігалася у 16 жінок (80%) дослідної підгрупи А; сильнопозитивна реакція до рецепторів прогестерону – у 4 жінок (20%) дослідної підгрупи Б). При рецидивуючих формах гіперплазії ендометрія спостерігається мозаїчність картини рецепторної чутливості ендометрія.
5. Для підвищення ефективності лікування жінок з гіперплазією ендометрія необхідно застосовувати диференційовану тактику ведення з урахуванням стану рецепторного апарату ендометрія та експресії рецепторів до

стероїдних гормонів. При виявленні сильнопозитивної реакції до рецепторів естрогену необхідно призначати агоністи гонадотропін-релізінг-гормону. А при виявленні сильнопозитивної реакції до рецепторів прогестерону доцільне призначення прогестинів.

6. Збільшення відсотка хворих зі зменшенням рецепторів прогестерону при гіперплазії ендометрія обумовлює факт неефективності гормональної терапії гестагенами у цієї категорії хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам з матковими кровотечами з діагностичною метою необхідно поряд із морфологічним дослідженням ендометрію проводити його імуногістохімічне дослідження рецепторного апарату.
2. У пацієнок з гіперплазією ендометрія при виявленні сильнопозитивної реакції до рецепторів естрогену необхідно призначати агоністи гонадотропін-релізінг-гормону.
3. У пацієнок з гіперплазією ендометрія при виявленні сильнопозитивної реакції до рецепторів прогестерону доцільне призначення прогестинів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Принципы гистероскопической хирургии (гистерорезектоскопии). В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении, мониторинге женских болезней. — М., 2010. — С. 484-501.
2. Безрукова Н.И., Пестрикова Т.Ю., Беликов В.А. Способ лечения гиперпластических процессов эндометрия, 2011.- Патент РФ № 2214823.
3. Болиева Г.У. Доброкачественные заболевания молочных желез при гиперпластических процессах эндо- и миометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук — Душанбе, 2008. — 16 с.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии.— СПб.: Фолиант, 2012. — 542 с.
5. Воробьева Л. И. Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки / Л. И. Воробьева : материалы III научно-практической конференции . – К. 2009. – С. 5-9.
6. Герасимов А.В. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком тела матки. Молекулярноэпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 29 с.
7. Гинекология по Эмилю Новаку / Под ред. Дж. Берека, И. Адаши и П. Хиллард. Пер. с англ. — М.: Практика, 2012. — 896 с.
8. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1072 с.
9. Горбунова Е.Е. Эффективность комбинированных оральных контрацептивов в терапии простой гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Пермь, 2008. — 22 с.
10. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Сапрыкина Л.В. Эндохирургические методы лечения предраковых состояний эндометрия // Лечебное дело. — 2010 - № 2. - С. 66-69.

11. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Задонская Ю.Н. и др. Лечение гиперплазий эндометрия у больных миомой матки после эмболизации маточных артерий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 9. — № 6. — С. 25—30.
12. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Сапрыкина Л.В. и др. Гормональный баланс и рецепторный статус у пациенток с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия после эмболизации маточных артерий // Акушерство и гинекология. — 2012. - №4. - С. 46-50.
13. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Задонская Ю.Э. и др. Показатели иммуногистохимии как критерий эффективности применения препарата на основе дидрогестерона в лечении гиперплазии эндометрия у больных миомой матки в постэмболизационном периоде // Проблемы репродукции. — 2011 - №6. - С. 32-36.
14. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 88 с. : ил.
15. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста // Фарматека. — 2009-№ 12. - С. 81-84.
16. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Литвинова Н.В., Задонская Ю.Н. Использование агонистов гонадотропных релизинг-гормонов при лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия в пременопаузе // Акушерство, гинекология, репродукция. - 2011. - Т. 5. - № 1. — С. 15-17.
17. Задонская Ю.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 25 с.
18. Ибрагимова Д.М. Состояние эндометрия у больных миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий в репродуктивном возрасте: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2012. — 22 с.
19. Кайдарова Д.Р., Локшин В.Н. Опыт применения агонистов гонадотропин-релизинг-гормона у больных с атипической гиперплазией эндометрия //

- Проблемы репродукции. — 2009. — № 3.
20. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др. Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 5. - С. 70-74.
21. Лихачев В. К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей / В. К. Лихачев. – М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2013. –С. 379-406.
22. Лукач А.А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами (патогенез, клиника, диагностика): Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2010. — 43 с.
23. Лысенко О.В., Занько С.Н. Цитокины и sFas-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия // Проблемы репродукции. — 2010. — №5. -С. 31-35.
24. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: МИА, 2011. — 247 с.
25. Мкртумян А.М., Чагай Н.Б. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // Проблемы репродукции. — 2008. — № 5.— С. 55-59.
26. Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
27. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М.: МИА, 2009. — 136 с.
28. Особливості комбінованої терапії поєднання гіперпластичних процесів ендометрію і дисгормональних захворювань молочних залоз / Г. І. Резніченко, С. М. Пащенко, В. Ю. Потебня // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения – 2008. – Т. 144, Ч III. – С. 215-218.
29. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления

- об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 5. - № 3. - С. 51-59.
30. Романовский О.Ю. Оптимизация диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2008. — 23 с.
31. Сапрыкина Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузальном возрасте // Казанская наука. 2010 - Вып. 2. - № 9. - С. 400-402.
32. Сапрыкина Л.В. Состояние липидного обмена у пациенток при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник РГМУ (спецвыпуск). — 2013. — №2.-С. 51-53.
33. Сапрыкина Л.В. Факторы риска возникновения гиперплазии эндометрия в пременопаузе // Вестник РГМУ. — 2012. — № 1. — С. 71.
34. Сапрыкина Л.В. Хроническая инфекция в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вестник РГМУ (спецвыпуск). — 2013. — № 1. — С. 24-25.
35. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э. Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения// Лечебное дело. — 2011. — № 3. — С. 4-8.
36. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. и др. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при гиперпластических процессах эндометрия в пременопаузе // Проблемы репродукции. - 2013. - № 2. - С. 95-98.
37. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А. и др. Информативность неинвазивных и малоинвазивных методов исследования в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у пациенток перименопаузального возраста // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2014. — № 4. — С. 72-76.

38. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 347 с.
39. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции// Проблемы репродукции. - 2011. - № 3. - С. 31-37.
40. Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Акушерство и гинекология. —2010. — № 9. — С. 55—56.
41. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К., 2008. – 304 с.
42. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Тутченко Т. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – №5. – С. 7 – 13.
43. Чайка В. К. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. К. Чайка, Ю. А. Малова, И. Г. Постолук // Здоровье женщины. – 2008 . - №3 (31). – С. 79-83.
44. Чайка В. К. Прогнозирование рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. К. Чайка, Т. И. Холодняк, Г. Д. Мисуна // Медицинско-социальные проблемы семьи. – 2008. – Т. 8, №2. – С. 103-108.
45. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. - 2012. - Т. 5. - № 1. - С. 9-15.
46. Чернуха Г.Е., Могиревская О.А., Шигорева Т.В. и др. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2010-№4.- С. 56-62.
47. Шапиевский Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2009. — 25 с.
48. Щеглова Е.А. Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов

- эндометрия у женщин различных возрастных периодов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 27 с.
49. Якокутова М.В. Ведение женщин группы риска по развитию гиперплазии эндометрия в климактерии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. - 24 с.
50. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* — 2012. — Vol. 19. — N. 5. - P. 562-571.
51. Bese T., Vural A., Ozturk M. et al. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia // *International Journal of Gynecological Cancer.* — 2016. — Issue 2. — P. 809-813.
52. Brosens J.J., Gellersen B. Death or survival — progesterone-dependent cell fate decisions in the human endometrial stroma // *J. Of Molec. Endocr.* — 2008. — N. 36. - P. 389-398.
53. Brun J.L., Descat E., Boubli B., Dallay D. Endometrial hyperplasia: A review // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* - 2016. - Vol. 35. - N. 6. - P. 542-550.
54. Buttini M.J., Jordan S.J., Webb P.M. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: An Australian study and systematic review // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2012 — Vol. 49. — Issue 3. — P. 316-322.
55. Chen Y.L., Wang K.L., Chen M.Y. et al. Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia: a retrospective observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology Group // *J. Gynecol. Oncol.* — 2013. — Vol. 24. — No 1. - P. 14-20.
56. Cornitescu F.I., Tanase F., Simionescu C. et al. Clinical, histopathological and therapeutic considerations in non-neoplastic abnormal uterine bleeding in menopause transition // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2011 - Vol. 52. - N. 3. - P. 759-765.

57. Cowey S., Hardy R.W. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 169. - N. 5.- P. 1505-1522.
58. Djurdjevic S., Stojanovic S., Kopitovic V. Diagnostic value of endosonography scoring systems in the detection of ovarian and endometrial carcinoma // *J. BUON.* - 2009.- Vol. 14. - N. 1. - P. 97-102.
59. El Behery M.M., Saleh H.S., Ibrahiem M.A. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dy- drogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia // *Reprod. Sci.* — 2015. Vol. 22. — N. 3.— P. 329-334.
60. Gameiro C., Romao F. Changes in the immune system during menopause and aging // *Front. Biosci. (Elite Ed).* - 2010. - Vol. 1.— N. 2.- P. 1299-1303.
61. Haabeth O.A., Bogen B., Corthay A. A model for cancer-suppressive inflammation // *Oncoimmunology.* — 2011-Vol. 1. — N. 7.-P. 1146-1155.
62. Ishikawa M., Nakayama K., Yeasmin S. et al. NAC1, a potential stem cell pluripotency factor expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // *Int. J. Oncol.* — 2010. — Vol. 36. - N. 5. - P. 1097-1103.
63. Kim J.J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer // *Semin. Reprod. Med.* — 2008 - Vol. 28. - N. 1. - P. 81-90.
64. Kofodziejczak M., Knapp P., Kuzmicki M., Knapp P. Current possibilities of examination and preservative treatment in endometrial hyperplasia // *Ginekol. Pol.* - 2011. - Vol. 82. - N. 7. - P. 514-519.
65. La Sala G. B., Blasil, Gallinelli A. et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study // *Minerva Ginecol.*—2011. — Vol. 63.-N. 5.-P. 421-427.
66. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M.C. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids // *Cochrain syst. rev.* - 2011. - DOI: 10.1002/14651858.CD000547
67. Otify M., Fuller J., Ross J. Endometrial pathology in the postmenopausal

- woman — an evidence based approach to management // *The Obstetrician & Gynaecologist*. — 2015. — Vol. 17. — Issue 1. — P. 29—38.
68. Peggs K.S., Quezada S.A. PD-1 blockade: promoting endogenous anti-tumor immunity // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* — 2012. — Vol. 12. — N. 10. — P. 1279-1282.
69. Reed S.D., Newton K.M., Garcia R.L. et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy // *Obstet Gynecol.* - 2010. - Vol. 116. - N. 2. - Pt 1. - P. 365-373.
70. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. - Vol. 200. - Issue 6. - P. 678 e1-678 e6.
71. Rudnicka E., Wierzba W., Radowicki S. Evaluation of endometrial histologic morphology in patients with polycystic ovary syndrome // *Ginekol. Pol.* — 2008 - Vol. 80. - N. 2. - P. 103-106.
72. Sckisel G.D., Murphy W.J. Specificity may be overrated in cancer immunotherapy: Getting to know the nonspecific side of memory T Cells // *Oncoimmunology*. —2010 - Vol. 1.- N. 7. - P. 1208-1210.
73. Sowter M.C., Lethaby A., Singla A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
74. Sweet M.G., Schmidt-Dalton T.A., Weiss P.M., Madsen K.P. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women // *Am. Fam. Physician.* - 2012. - Vol. 85. - N. 1. - P. 35-43.
75. Varma R., Soneja H., Bhatia K., Ganesan R., Rollason T., Clark T.J. et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia — a longterm follow-up study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2008. - Vol. 139. - P. 169-175.
76. Vereide A.B., Kaino T., Sager G. et al. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human

- endometrial hyperplasia // *Gynecol. Oncol.* - 2012. - P. 214-223.
77. Waksmaniński B., Dudkiewicz J., Dąbrowski S. Function of insulin-like growth factor (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-I) in pathological proliferation of endometrium // *Wiad. Lek.* — 2011. — Vol. 54. — P. 656-661.
78. Wheeler D.T., Bristow R.E., Kurman R.J. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2009. - Vol. 31. - P. 988-998.
79. Yanoh K., Hirai Y., Sakamoto A. et al. New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology // *Acta. Cytol.* - 2012. - Vol. 56. - N. 3. - P. 233-241.
80. Zak H., Baranowski W. Cryoablation of endometrium in the treatment of pathological metrorrhagia // *Pol. Merkur. Lekarski.* - 2015. - Vol. 19. - N. 113. - P. 716-718.

