

## АНОТАЦІЯ

*Земляна Н.А.* Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу. – Кваліфікована наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина» (22 охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021 рік.

Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021 рік.

Дисертація присвячена вдосконаленню методів діагностики та розробці способів прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу.

Дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі було обстежено 147 жінок з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою з лейоміомою матки або без неї у віці від 24 до 65 років (в середньому –  $42,3 \pm 1,23$  років). Пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від конкретної форми патології ендометрія. У першу групу увійшли 54 хворих на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік  $41,6 \pm 1,31$  років). Другу групу склали 67 пацієток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік  $40,9 \pm 1,34$  років). Групи були розподілені на підгрупи в залежності від наявності лейоміоми матки. У третю групу увійшли 26 пацієток з аденокарциномою ендометрія (середній вік  $43,59 \pm 1,43$  років). Групу контролю склали 20 осіб без гінекологічної патології.

Встановлено, що у жінок з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з наступними коморбідними станами: поліп цервікального каналу ( $p < 0,05$ ), синдром полікістозу яєчників ( $p < 0,05$ ), залізодефіцитна анемія ( $p < 0,05$ ) та кардіальна патологія ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження свідчать про те, що у хворих з КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з наступними коморбідними станами: аденоміоз

( $p < 0,05$ ), поліп цервікального каналу ( $p < 0,05$ ), синдром полікістозу яєчників ( $p < 0,05$ ), залізодефіцитна анемія ( $p < 0,05$ ), кардіальна патологія ( $p < 0,05$ ) та патологія нервової системи ( $p < 0,05$ ).

При проведенні імуноферментного аналізу виявлено, що у хворих на КГБА спостерігалось достовірне збільшення рівня маркера проліферації (Ki-67) ( $p < 0,05$ ), ендотеліального фактора росту судин (VEGF-A) ( $p < 0,05$ ), сурвівіну ( $p < 0,05$ ) та індукуючого проліферацію ліганда (APRIL) ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові порівняно з пацієнтами з ПГБА. Хворі з ПГБА та лейоміомою матки порівняно з жінками з ПГБА без лейоміоми матки мали достовірно вищий рівень VEGF-A в сироватці крові ( $p < 0,05$ ).

За даними проведеного дослідження, у жінок з КГБА та лейоміомою матки порівняно з хворими на КГБА без лейоміоми матки виявляється достовірне збільшення рівня VEGF-A ( $p < 0,05$ ) та APRIL ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові. При цьому, жінки з АК мали достовірно більш високі рівні VEGF-A ( $p < 0,05$ ) та APRIL ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові порівняно з групами ПГБА та КГБА.

Кореляційний аналіз показав, що рівень Ki-67 в сироватці крові позитивно корелює з товщиною ендометрія ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), віком ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) та тривалістю анамнезу ГПЕ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Рівень VEGF-A в сироватці крові позитивно корелює з тривалістю анамнезу ГПЕ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та діаметром міоматозного вузла ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Рівень сурвівіну в сироватці крові позитивно корелює з тривалістю анамнезу ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), товщиною ендометрія ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) та тривалістю анамнезу ГПЕ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

На другому етапі проведена оцінка предикторної значущості клініко-анамнестичних та молекулярно-біологічних показників. Для цього за пацієнтками з ПГБА (48 пацієнток) та КГБА (73 пацієнтки), залученими у дослідження, проводилось спостереження протягом року. Через 3 місяці, 6 років та 12 місяців після залучення у дослідження всім пацієнткам проводилось повторне УЗД органів малого тазу з метою виявлення рецидиву

ГПЕ. При проведенні повторного УЗД органів малого тазу визначали товщину ендометрія та неоднорідність тканини з переважанням гіперехогенних включень діаметром 0,1–0,3 см для оцінки настання рецидивів.

Встановлено, що достовірними клініко-анамнестичними предикторами рецидивування патологічного процесу протягом року серед генітальної патології у пацієток з ГПЕ та супутньої лейоміомою матки є наявність аденоміозу (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27;  $p<0,05$ ) та хронічного ендометриту (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84;  $p<0,05$ ). Серед соматичної коморбідної патології достовірними предикторами виникнення рецидивів є наявність ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52;  $p<0,05$ ), кардіальної патології (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48;  $p<0,05$ ) та патології молочних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57;  $p<0,05$ ).

За даними проведеного дослідження достовірними імуноферментними прогностичними маркерами виникнення рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60;  $p<0,05$ ) та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04;  $p<0,05$ ).

Встановлено, що в репродуктивному віці значущими предикторами виникнення рецидивів у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 140,5 пг/мл (ВШ=6,75; ДІ=1,48–20,91;  $p<0,05$ ) та APRIL вище 79,8 пг/мл (ВШ=5,47; ДІ=1,18–43,4;  $p<0,05$ ). В перименопаузальному та постменопаузальному віці достовірними предикторами рецидивуючого перебігу ГПЕ стали збільшення рівня Ki-67 в сироватці крові вище 0,97 нг/мл (ВШ=4,56; ДІ=1,29–16,02;  $p<0,05$ ).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше виявлено, що у пацієток з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня VEGF-A в сироватці крові. Доведено, що при КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Вперше проведено комплексне обстеження жінок з ГПЕ з визначенням маркерів онкогенезу та встановлений кореляційний взаємозв'язок між

товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів.

Доповнено наукові дані, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ та супутньою лейоміоми матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриу, ожиріння, АГ та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивування ГПЕ у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, АГ, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки незалежними імуноферментними предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126 пг/мл, рівня APRIL в сироватці крові вище 36 пг/мл та рівня сурвівіну сироватці крові вище 103 пг/мл.

Вперше виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидиву у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та APRIL вище 79,8 пг/мл в сироватці крові. Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з ГПЕ та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня Ki-67 вище 0,97 нг/мл.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано доцільність всебічної оцінки клініко-анамнестичних даних з метою прогнозування перебігу ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки. Показана доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для диференційної діагностики різних форм ГПЕ та стратифікації ризику злоякісної трансформації. З'ясовані фактори ризику, що впливають на розвиток рецидивів протягом однорічного спостереження у

хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки. На підставі даних імуноферментного аналізу обґрунтована доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для прогнозування перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та визначення ризику настання рецидивів протягом року.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» Одеської міської ради, КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету.

***Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, міома матки, аденокарцинома ендометрія, ультразвукове дослідження органів малого тазу, прогнозування перебігу рецидивів.*

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ:**

**Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки. *Здоров'я жінки*. 2018. №10. С. 84-87. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. №5 (45). С. 48-52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224498>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Krut Y.Ya., Zemlyana N.A., Savchenko S.E. Diagnosis and prognostic value of markers of oncogenesis in patients with hyperplastic endometrial processes with uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. 10(1). 136-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.01.015>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та

*лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

5. Земляна Н.А., Круть Ю.Я. Перебіг гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25,30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С.74. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

6. Земляна Н. А. Взаємозв'язок рівнів KI - 67 та VEGF - А з клінічно-морфологічними параметрами при гіперпластичних процесах ендометрія поєднанні з міомою матки. *Актуальні питання клінічної медицини : зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 43-44. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Неінвазивні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України : зб. тез всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (м. Запоріжжя, 23 жовтня 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С.38-39. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Земляна Н.А. Прогностичне значення маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020 : зб. тез доповідей наукової конференції студентів ЗДМУ (м. Запоріжжя, 16 грудня 2020 р.). Запоріжжя 2020. С. 30-31. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір*

*та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*