



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51440** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИБОРУ ТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЯВІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

1

(21) u201002475

(22) 05.03.2010

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ГРИЩЕНКО ВАЛЕНТИН ІВАНОВИЧ, КУРІЧОВА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА, ЩЕРБІНА МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КУЗЬМІНА ІРИНА ЮРІЇВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб вибору терапії гіперпластичних проявів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді

2

ді, що включає визначення клініко-морфологічного варіанта гіперпластичного процесу в слизовій оболонці порожнини матки, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівень проліферативної активності ядер клітин ендометрія і при наявності ядер з плоідністю до 4,0 с призначають гормонотерапію, при наявності ядер з плоідністю від 4,0 с до 6,0 с призначають кріодеструкцію, а при наявності ядер з плоідністю більше 6,0 с призначають хірургічну абляцію ендометрія.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гінекології, і може бути використаною для вибору терапії гіперпластичних проявів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) - найбільш часта форма патології слизової оболонки матки, що супроводжується структурною перебудовою залозистого і стромального компонентів тканини. Ведуча роль у розвитку ГПЕ належить надлишковій естрогенній стимуляції в сполученні з недостатністю прогестеронового впливу, а також порушенням тканинної рецепції [Мгдесян К.К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис... канд. мед. наук. - М, 2002. - 23с.].

Відомо, що для лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді використовують активну хірургічну тактику та/або гормонотерапію в залежності від клініко-морфологічного варіанту гіперпластичного процесу в слизовій оболонці стінки порожнини матки [Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. - М.: МЕД пресс-информ, 2001. - 720с.].

Даний спосіб вибору терапії гіперпластичних проявів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його недостатня ефективність, обумовлена диференціюванням підходу до лікування жінок з гіперпластичними проявами в перименопаузальному періоді за клініко-морфологічними варіантами гіперпластичного процесу без врахування рівня проліферативної активності ядер клітин ендометрія.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді шляхом додаткової оцінки рівня проліферативної активності ядер клітин ендометрія.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі вибору терапії гіперпластичних проявів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді, що включає визначення клініко-морфологічного варіанта гіперпластичного процесу в слизовій оболонці порожнини матки, згідно з корисною моделлю, додатково визначають рівень проліферативної активності ядер клітин ендометрія і при наявності ядер з плоідністю до 4,0с призначають гормонотерапію, при наявності ядер з плоідністю від 4,0с до 6,0с призначають кріодеструкцію, а при наявності ядер з плоідністю більше 6,0с призначають хірургічну абляцію ендометрія.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в перименопаузальному періоді, обумовлений додатковим визначенням до клініко-морфологічного варіанту гіперпластичного процесу в слизовій оболонці стінки

(19) **UA** (11) **51440** (13) **U**

порожнини матки рівня проліферативної активності ядер клітин ендометрія, що дає можливість враховувати кількість клітинного генетичного матеріалу. Збільшення вираженості поліплоїдії ядер клітин відбиває ступінь дисдиференціювання проліферуючого ендометрія.

Кількісні та якісні показники способу доведені експериментально.

Під спостереженням знаходилися 66 жінок в перименопаузальному періоді з гістологічно підтвердженими ГПЕ, що були розділені на 2 клінічні групи. 1 групу склали 48 пацієнток із залозистою гіперплазією ендометрія (ЗГЕ); 2-18 жінок з аденоматозною гіперплазією ендометрія (АГЕ). Для порівняння обстежено 10 жінок у перименопаузі з гіпопластичними процесами ендометрія, що склали контрольну групу пацієнток.

При гістологічній діагностиці використовували критерії, рекомендовані ВООЗ, і класифікації передракових змін ендометрія Б.І. Железнова (нерізка і виражена форма ГПЕ) [Brun J.L., Descat E., Boublil B., Dally D. Endometrial hyperplasia: a review // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). - 2006. - Vol.35. - P.542-60.]. У зв'язку з чим, кожна група була розділена на 2 підгрупи: а і б.

У 1-й підгрупі ввійшли 29 жінок з нерізкої ЗГЕ; у 1-б - 19 жінок з вираженою формою ЗГЕ. 2-а підгрупу склали 12 пацієнток з нерізкої АГЕ; 2-б - 6 хворих з вираженою формою АГЕ.

Середній вік пацієнток склав 47,4±1,6 роки. Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження, що включало клінічні і параклінічні методи дослідження (відповідно до наказів МОЗ України №620 від 29.12.2003 р. і №676 від 31.12.2004 р. "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги"). Докладно вивчали соматичний і гінекологічний анамнез, перенесені оперативні втручання і їхні наслідки.

Усім жінкам виконували роздільне діагностичне вишкрібання слизової з наступним морфологічним дослідженням отриманого матеріалу.

Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і заливали в парафін. Зрізи товщиною 8мкм забарвлювали гематоксиліном і еозино для верифікації морфологічного діагнозу, а також за Фельгеном для виявлення ДНК.

Відомо, що кількість ДНК на клітину (с) залежить від її плоідності: клітини з подвійним (диплоїдним) набором хромосом містять ДНК у кількості 2с. Однак процесу розподілу клітин передують фази синтезу (інтерфаза), редуплікації ДНК, що повинно приводити до появи клітин з кількістю ДНК, що дорівнює 4с, у яких число хромосом також у 2 рази більше. Інтенсифікація цього процесу (особливо при порушеннях на різних етапах мітозу) супроводжується утворенням поліплоїдних (анеуплоїдних) клітин, які містять кількість ДНК, що перевищує 4с.

За одиницю тканинного стандарту плоідності приймали половину середнього значення інтегральної яскравості ядер малих лімфоцитів у тім же зрізі, що містять кількість ДНК, яка дорівнює 2с. Затим ці стандартні значення яскравості автоматично відносилися як знаменник до інтегральної яскравості ядер клітин ендометрія, завдяки чому одержували дані про їхню плоідність.

Про динаміку проліферативної активності клітин ГПЕ судили за значеннями індексу інтенсивності дисдиференціювання (ІД), запропонованого Г.Г. Автанділовим (1984). Цей показник одержують при аналізі гістограм шляхом ділення кількості анеуплоїдних ядер, що мають плоідність більш 4с, на число тетраплоїдних ядер (клітин, готових до мітозу). Цей індекс може свідчити про збільшення виразності поліплоїдії ядер клітин, що відбиває ступінь дисдиференціювання проліферуючого ендометрія.

При дослідженні методом плоідометрії вмісту генетичного матеріалу в ядрах клітин ендометрія контрольної групи жінок з'ясовано, що гіпопластичний ендометрій характеризується самим низьким рівнем показника, що наближається до 2с (диплоїдний набір хромосом). Плоідність ядер клітин ендометрія в стадії проліферації в періоді перименопаузи не перевищувала 3с-3,5с.

Перехід до патології й ускладнення клінічної ситуації супроводжується поступовим зростанням проліферативного потенціалу ендометріальної тканини.

У 1-й підгрупі хворих (29 жінок) з нерізкої ЗГЕ є одиничні препарати, що містять клітини ендометрія з тетраплоїдними ядрами (клітини, готові до розподілу). Рецидивуючий перебіг захворювання відрізняється збільшенням числа клітин з ядрами, що містять ДНК у кількості 4с. Їхня частка складає 1/3 усього клітинного складу. Ядра епітеліоцитів при ЗГЕ знаходяться головним чином у межах паратетраплоїдних значень і відповідають проліферативній активності незміненого ендометрія.

В 2-й підгрупі хворих з АГЕ нерізкої форми у 8 з 12 жінок уже зустрічаються клітини з анеуплоїдними ядрами, що мають плоідність, більш 4с. Одночасно з цим виявлене прогресуюче збільшення середніх значень ІД у 1/2 пацієнток.

При стійкому і рецидивуючому процесі у хворих із ЗГЕ та АГЕ нерізкої форми виникають більш виражені зміни клонального профілю клітин, властиві легкій і помірній дисплазії епітеліальних структур, що знаходяться в межах паратетраплоїдних значень і відповідають раніше представленим плоідометричним характеристикам [Zullo F. Endometrial ablation: new tools // Gynecol Endocrinol. - 2008. - Vol.24(1). - P.24-5.].

У хворих з вираженою формою АГЕ (2-б підгрупа) вміст генетичного матеріалу був максимальний: число клітин з тетраплоїдними й анеуплоїдними ядрами складає 100% у всіх 6 пацієнток, а ІД мав самі високі значення. Слід зазначити, що цей рівень проліферативної активності відповідає такій при дисплазії важкого ступеня і раку in situ інших органів і співпадає з результатами, проведеними іншими дослідниками [Zullo F. Endometrial ablation: new tools // Gynecol Endocrinol. - 2008. - Vol.24 (1). - P.24-5.].

Отримані мікроспектрофотометричні дані свідчать про формування різних клонів ендометріальних клітин при різному характері перебігу гіперпластичного процесу в ендометрії.

Відмітною рисою пацієнток 2-б підгрупи з АГЕ вираженої форми є наявність ядер із плоідністю від 6,0с, що вказує на достатню близькість до ге-

ному карцином [Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. - М.: МЕД пресс-информ, 2001. - 720с.]. Це є додатковим аргументом на користь прийнятої активної хірургічної тактики у відношенні даного виду патології ендометрія.

Контрольний групі пацієнток і пацієнткам 1-а підгрупи з ЗГЕ, не перевищуючої паратриплоїдних значень показника, при ІД до 4 с, були призначені гормональні препарати у виді синтетичних прогестинів у другій половині менструального циклу. Вже через 3 місяці після лікування удалося домогтися позитивного результату в цих хворих у виді здорового проліферативного ендометрія.

Пацієнткам з рецидивуючою формою ЗГЕ та АГЕ нерізкої форми (1-а і 2-а підгрупи хворих), у яких плоїдометрична характеристика відповідає паратетраплоїдним значенням, після вишкрібання була призначена кріообробка порожнини матки з метою максимального пригнічення проліферативної активності в ендометріальній тканині. Через 3-6 місяців ні у однієї жінки з рецидивуючим ЗГЕ та АГЕ не було відзначено рецидиву захворювання, що свідчить про правильну лікувальну тактику.

Хворим 1-6 і 2-6 підгруп із ЗГЕ й АГЕ вираженої форми і наявністю ядер із плоїдністю від 6,0с, після вишкрібання порожнини матки була призначена хірургічна абляція ендометрія. Даний вид терапії виправданий у зв'язку з високим ступенем проліферативної активності при дисплазії важкого ступеня і високої імовірності розвитку рака *in situ* і співпадає з даними інших авторів [Zullo F. Endometrial ablation: new tools // Gynecol Endocrinol. - 2008. - Vol.24 (1). - P.24-5.].

Спосіб виконують наступним чином.

Визначають клініко-морфологічний варіант гіперпластичного процесу в слизовій оболонці порожнини матки. Додатково визначають рівень проліферативної активності ядер клітин ендометрія. При наявності ядер з плоїдністю до 4,0с призначають гормонотерапію. При наявності ядер з плоїдністю від 4,0с до 6,0с призначають кріодеструкцію. При наявності ядер з плоїдністю більше 6,0с призначають хірургічну абляцію ендометрія.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хвора Р., 50 років, надійшла з діагнозом: Кровотеча в перименопаузі. В той же день зроблене фракційне вишкрібання матки. Гістологія - епідермізуючий поліп цервікального каналу з запаленням; залізо-кистозна гіперплазія ендометрія (нерізка форма), поліп ендометрія.

Індекс інтенсивності диференціювання 2с. Жінці після вишкрібання порожнини матки було призначене загальне протирецидивне лікування (інгібітори синтезу простагландинів - мефенамінова кислота по 0,5г 3 рази у добу) і гормональна тера-

пія гестагенами (з 15-го по 25-й день менструального циклу - лінестрол 20мг у добу протягом 6 місяців). Прийшла для контрольного огляду через 2 міс. Скарг немає. Кровотечі не повторювалися. Маткові кровотечі протягом 2-х міс. були відсутні. При трансвагінальній ехографії в матці ендометрій лінійної структури, гіпопластичний, 1-2мм у діаметрі, рівномірного характеру.

Приклад 2. Хвора Л., 47 років, надійшла з діагнозом: Кровотеча в перименопаузі. В той же день зроблене фракційне вишкрібання матки. Гістологія - залізо-фіброзний поліп ендометрія; залізо-кистозна гіперплазія ендометрія (виражена форма).

Індекс інтенсивності диференціювання 4,8с на число тетраплоїдних ядер.

Жінці після вишкрібання порожнини матки була призначена кріообробка порожнини матки.

Прийшла для контрольного огляду через 2 міс. Скарг немає. Кровотечі не повторювалися. Маткові кровотечі протягом 2-х міс. були відсутні. При трансвагінальній ехографії в матці ендометрій лінійної структури, гіпопластичний, 1-2мм у діаметрі, рівномірного характеру.

Приклад 3. Хвора С, 54 роки, надійшла з діагнозом: Кровотеча в перименопаузі. В той же день зроблене фракційне вишкрібання матки. Гістологія - кров, слиз, плоский епітелій, частки цервікального каналу з резервною проліферацією; аденоматозна гіперплазія ендометрія (невиражена форма).

Індекс інтенсивності диференціювання 6,2с. Зроблено лікування в обсязі: Гістероскопія. Хірургічна локальна абляція ендометрія.

Прийшла для контрольного огляду через 2 міс. Скарг немає. Кровотечі не повторювалися. Маткові кровотечі протягом 2-х міс. були відсутні. При трансвагінальній ехографії в матці ендометрій лінійної структури, гіпопластичний, 1-2мм у діаметрі, рівномірного характеру.

Приклад 4. Хвора Л., 55 років, надійшла з діагнозом: Кровотеча в перименопаузі. В той же день зроблене фракційне вишкрібання матки. Гістологія - гіперпластичний ендометрій, частки слизуватої цервікального каналу і багаточисельного плоского епітелію; аденоматозна гіперплазія ендометрія (виражена форма).

Індекс інтенсивності диференціювання 6,8с. Зроблено лікування в обсязі: Гістероскопія. Хірургічна тотальна абляція ендометрія.

Прийшла для контрольного огляду через 2 міс. Скарг немає. Кровотечі не повторювалися. Маткові кровотечі протягом 2-х міс. були відсутні. При трансвагінальній ехографії в матці ендометрій лінійної структури, гіпопластичний, 1-2 мм у діаметрі, рівномірного характеру.