

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДВОРНИК МАРІЯ ПАВЛІВНА

УДК: 618.145-007.61-036.65-08-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК
ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РЕЦИДИВУЮЧОЮ
НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ Спеціальність: 222**

Медицина

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Дворник М. П.

Науковий керівник:

ГОРБУНОВА Ольга Володимирівна
доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Дворник М. П. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія». - Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2026.

У дисертації розглянуто проблему рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. У клінічній практиці ця патологія не обмежується повторним гістологічним висновком. Для пацієнтки рецидив означає повернення аномальних маткових кровотеч, повторні обстеження, потребу в тривалому лікуванні, психологічну напругу та необхідність чіткого подальшого маршруту спостереження.

У роботі рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія проаналізовано як багатофакторний стан, у формуванні якого беруть участь не лише локальні зміни слизової оболонки матки, а й гормонально-метаболічний фон, морфофункціональні особливості ендометрія, інфекційно-імунні порушення та психоемоційне навантаження. Така логіка дослідження дозволила перейти від формального опису повторного епізоду гіперплазії до пошуку чинників, які підтримують нестійку ремісію та підвищують ризик нового рецидиву.

Актуальність роботи зумовлена тим, що стандартна консервативна терапія не завжди забезпечує тривалий контроль захворювання. У жінок пізнього репродуктивного віку на перебіг гіперпластичного процесу можуть впливати ановуляторні цикли, надлишкова маса тіла, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, недостатня прогестеронова протекція, урогенітальні інфекції та порушення регулярності спостереження. За таких умов лікування має бути спрямоване не тільки на регресію наявної гіперплазії, а й на зменшення фонових чинників, які підтримують повторний розвиток процесу.

Дослідження включало 120 жінок пізнього репродуктивного віку. Основну групу становили 60 пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, групу порівняння - 30 жінок із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія, контрольну групу - 30 практично здорових жінок без структурної патології ендометрія. Такий розподіл дав змогу відокремити ознаки, характерні для гіперпластичного процесу загалом, від тих, що пов'язані саме з рецидивуючим перебігом.

Порівняльний аналіз груп показав, що рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія має чіткий клініко-метаболічний профіль. У пацієнток основної групи середній індекс маси тіла становив $29,8 \pm 4,2$ кг/м², тоді як у жінок із первинно виявленою гіперплазією - $27,1 \pm 3,8$ кг/м², а в контрольній групі - $23,5 \pm 2,6$ кг/м². Абдомінальне ожиріння виявлено відповідно у 68,3 %, 40,0 % та 10,0 % жінок. Такий розподіл свідчить, що надлишкова маса тіла, особливо абдомінальний тип ожиріння, є не випадковою супутньою ознакою, а важливою частиною клінічного портрета пацієнтки з рецидивом.

Гормональні показники доповнили цю закономірність. У групі рецидивуючої гіперплазії рівень естрадіолу становив $210,0 \pm 56,0$ пмоль/л, а прогестерону - $5,2 \pm 1,1$ нмоль/л. Така комбінація відображає переважання проліферативного естрогенного впливу за недостатньої прогестеронової протекції. У практичному сенсі це важливо тому, що повторний епізод гіперплазії не завжди можна пояснити лише неповним курсом лікування або низькою прихильністю до терапії. У частини пацієнток ендометрій залишається в умовах гормонального середовища, яке підтримує проліферацію.

Найбільш виразні відмінності між групами простежувалися в метаболічному блоці. У пацієнток основної групи рівень інсуліну натще становив $18,5 \pm 5,1$ мкОд/мл, HOMA-IR - $4,1 \pm 1,3$, тригліцеридів - $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Середнє значення HOMA-IR перевищувало пороговий рівень 3,5, який надалі був використаний для побудови прогностичної моделі. У цьому контексті інсулінорезистентність розглядалася не як фоновий лабораторний показник, а як один із маркерів нестійкої відповіді ендометрія на лікування.

Ультразвукове, гістероскопічне та морфологічне дослідження дозволили зіставити системні порушення з локальними змінами ендометрія. Для рецидивуючого перебігу були характерні потовщення та неоднорідність М-ехо, нерівномірність функціонального шару, локальні або поліпоподібні включення. Під час гістероскопії частіше виявляли вогнищево-проліферативний або ремодельований фенотип: нерівномірність поверхні, локальні проліферативні ділянки, поліпоподібні розростання та зміни судинного рисунка.

Морфологічне дослідження підтвердило неатиповий характер процесу. У біоптатах визначали залозисту проліферацію, порушення залозисто-стромальних співвідношень, кістозно-розширені залози та відсутність цитологічної атипії. Водночас повторність процесу, поєднання з метаболічним ризиком і неоднорідна візуальна картина свідчили, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія є не простим повторенням первинного епізоду, а проявом стійкого морфофункціонального ремодельовання ендометрія.

Інфекційно-імунний блок дослідження був важливим для пояснення тих випадків, у яких рецидивуючий перебіг не можна було повністю пов'язати лише з гормональними або метаболічними чинниками. У пацієнток із урогенітальними інфекціями, бактеріально-вірусними мікст-асоціаціями, HPV/HSV-персистенцією та ознаками мукозального імунного дисбалансу формувалося додаткове запально-імунне навантаження. Його оцінювали за наявністю клінічних проявів, результатами ПЛР-діагностики та динамікою IFN- γ , IL-6 і sIgA.

Корекція урогенітальних інфекцій із додаванням імуномодулювального компонента супроводжувалася вищою частотою ПЛР-негативізації HPV high-risk та HSV-1/2, підвищенням IFN- γ , зниженням IL-6 і зростанням sIgA. Для цієї дисертаційної роботи ці дані мали не ізольоване інфектологічне значення, а допомагали обґрунтувати ширший підхід до профілактики рецидивів. Якщо запальний або вірусно-бактеріальний фон залишається активним, тривала антипроліферативна терапія може реалізовуватися в менш сприятливих умовах.

Окремо оцінювали психоемоційний стан пацієнток. В умовах повномасштабної війни хронічний стрес, статус внутрішньо переміщеної особи,

порушення сну, тривога, депресивні прояви та перерви в медичному спостереженні впливали не стільки на сам факт виникнення гіперплазії, скільки на стабільність лікувального маршруту. Для пацієнтки з рецидивуючим перебігом це має практичне значення: пропущений контроль, самостійне припинення терапії або несвоєчасне звернення можуть призвести до пізнішого виявлення повторного процесу.

У пацієнток основної групи середній показник PSS-10 становив $24,6 \pm 5,3$ бала. Клінічно значущу тривогу за HADS-A ≥ 11 виявлено у 45,0 % жінок, депресивні прояви за HADS-D ≥ 11 - у 25,0 %, порушення сну - у 56,7 %. Перерви у плановому спостереженні понад 6 місяців зафіксовано у 48,3 % пацієнток. Ці показники свідчили не про психологізацію гінекологічної патології, а про необхідність враховувати реальні умови, у яких жінка проходить тривале лікування.

За результатами багатофакторного аналізу визначено предиктори, найбільш пов'язані з повторним розвитком неатипової гіперплазії ендометрія: НОМА-IR $> 3,5$, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², прогестерон < 6 нмоль/л і тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л. Для практичного використання сформовано спрощену шкалу ризику, до якої включено три доступні критерії: НОМА-IR $> 3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м² та прогестерон < 6 нмоль/л. Наявність 0–1 критерію відповідала низькому ризику, 2 критеріїв - помірному, 3 критеріїв - високому ризику рецидиву.

Персоналізований лікувально-профілактичний алгоритм будувався з урахуванням цієї стратифікації. Він включав морфологічне підтвердження неатипового характеру гіперплазії, оцінку індивідуального ризику, вибір антипроліферативної терапії, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій за показаннями, психоемоційну підтримку та структурований динамічний контроль. Вибір між системними прогестинами та левоноргестрел-вивільнювальною внутрішньоматковою системою залежав від морфологічного висновку, інфекційного статусу, метаболічного ризику, репродуктивних планів, переносимості лікування та здатності пацієнтки регулярно проходити спостереження.

Ефективність алгоритму оцінювали за частотою морфологічно підтверджених рецидивів протягом 24 місяців. У групі стандартної терапії рецидив зареєстровано у 38,3 % пацієнток, тоді як при застосуванні персоналізованого підходу - у 16,7 %. Відносний ризик становив 0,44, абсолютне зниження ризику - 21,6 %, NNT - 4,6. У практичному вимірі це означає, що лікування приблизно п'яти пацієнток за запропонованою стратегією дозволяє запобігти одному повторному епізоду неатипової гіперплазії ендометрія.

Наукова новизна дослідження полягає в уточненні клініко-патогенетичної характеристики рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. У роботі показано, що повторний розвиток гіперпластичного процесу не зводиться лише до нового морфологічного висновку після попереднього лікування. У пацієнток із рецидивуючим перебігом частіше поєднувалися абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, недостатній прогестероновий вплив, неоднорідність ендометрія за даними ультразвукового дослідження та ознаки локального морфофункціонального ремоделювання.

Важливим результатом роботи стало визначення предикторів, придатних для практичної стратифікації ризику. НОМА-IR $>3,5$, IMT ≥ 30 кг/м² і рівень прогестерону <6 нмоль/л були використані для формування клінічно зручної шкали, яка дозволяє розподілити пацієнток за низькою, помірною та високою ймовірністю повторного розвитку захворювання. Такий підхід допомагає обґрунтувати інтенсивність подальшого спостереження: пацієнтки з нижчим ризиком можуть перебувати під стандартним контролем, тоді як жінки з поєднанням кількох несприятливих чинників потребують активнішої корекції метаболічного, інфекційно-імуного та організаційного фону.

У роботі обґрунтовано доцільність урахування інфекційно-імуного компонента в системі профілактики рецидивів. Урогенітальні інфекції, HPV/HSV-персистенція, зміни IFN- γ , IL-6 та sIgA не розглядалися як самостійна причина гіперплазії ендометрія. Їх значення полягало в тому, що вони могли підтримувати хронічне запально-імуне тло, впливати на локальні

умови ремісії та потребували корекції перед тривалою внутрішньоматковою антипроліферативною терапією.

Окремим напрямом дослідження стало включення психоемоційної та організаційної оцінки до маршруту ведення пацієнток. Використання PSS-10 і HADS, аналіз порушень сну, статусу внутрішньо переміщеної особи та перерв у спостереженні дали змогу оцінити не лише біологічний ризик рецидиву, а й реальні умови, у яких пацієнтка проходить тривале лікування. В умовах воєнного часу цей компонент має практичне значення, оскільки регулярність контролю, прихильність до терапії та збереження контакту з лікарем безпосередньо впливають на своєчасність виявлення повторного процесу.

Практичне значення роботи полягає в розробленні персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму для жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Алгоритм передбачає морфологічну верифікацію діагнозу, оцінку індивідуального ризику, вибір антипроліферативної терапії, корекцію метаболічних порушень, лікування уrogenітальних інфекцій за показаннями, психоемоційну підтримку та структурований план подальшого контролю. Його застосування можливе в амбулаторній гінекологічній практиці, консультативно-діагностичних центрах, гінекологічних стаціонарах і центрах репродуктивної медицини.

Запропонована стратегія зміщує акцент із лікування окремого епізоду гіперплазії на профілактику повторного розвитку захворювання. Після досягнення морфологічної регресії важливо оцінити, чи зберігаються в пацієнтки інсулінорезистентність, ожиріння, прогестеронова недостатність, активний інфекційний фон, високий рівень стресу або ризик втрати спостереження. Саме ці чинники можуть визначати нестійкість ремісії та потребу в більш інтенсивному подальшому контролі.

Клінічна ефективність персоналізованого підходу підтверджена зниженням частоти морфологічно верифікованих рецидивів протягом 24 місяців: з 38,3 % при стандартній терапії до 16,7 % при застосуванні запропонованого алгоритму. Відносний ризик становив 0,44, абсолютне зниження ризику - 21,6 %, NNT - 4,6. Отже, лікування приблизно п'яти

пацієнток за персоналізованою стратегією дозволяє запобігти одному повторному епізоду неатипової гіперплазії ендометрія.

Таким чином, дисертаційна робота пропонує практично орієнтовану модель ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Її основою є поєднання морфологічної безпеки, антипроліферативної гормональної терапії, метаболічної корекції, контролю інфекційно-імунного фону, психоемоційної підтримки та ризик-орієнтованого спостереження. Такий підхід дозволяє індивідуалізувати лікування і зменшити ймовірність повторного розвитку захворювання.

Ключові слова: неатипова гіперплазія ендометрія, рецидивуюча гіперплазія ендометрія, аномальна маткова кровотеча, пізній репродуктивний вік, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, HOMA-IR, дисліпідемія, прогестерон, естрадіол, М-ехо, трансвагінальне ультразвукове дослідження, гістероскопія, морфологія ендометрія, урогенітальні інфекції, HPV, HSV, IL-6, IFN- γ , sIgA, воєнний стрес, HADS, PSS-10, прихильність до лікування, персоналізований алгоритм, прогнозування рецидиву, левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система.

ANNOTATION

Dvornyk M. P. Optimization of therapeutic and preventive measures in women of late reproductive age with recurrent non-atypical endometrial hyperplasia. — Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine, scientific specialty “Obstetrics and Gynecology”. - Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2026.

The dissertation addresses recurrent non-atypical endometrial hyperplasia in women of late reproductive age. In clinical practice, this condition is not limited to another histological report after previous treatment. For a patient, recurrence means the return of abnormal uterine bleeding, repeated examinations, prolonged treatment, psychological tension and the need for a clearly defined follow-up pathway.

In this study, recurrent non-atypical endometrial hyperplasia was analyzed as a multifactorial condition involving not only local changes in the uterine mucosa, but also the hormonal-metabolic background, morphofunctional features of the endometrium, infectious-immune disturbances and psychoemotional burden. This research logic made it possible to move beyond a formal description of a repeated episode of hyperplasia and to identify the factors that may maintain unstable remission and increase the risk of a new recurrence.

The relevance of the study is determined by the fact that standard conservative therapy does not always provide long-term disease control. In women of late reproductive age, the course of the hyperplastic process may be influenced by anovulatory cycles, excess body weight, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, insufficient progesterone protection, urogenital infections and irregular follow-up. Under these circumstances, treatment should be aimed not only at regression of the existing hyperplasia, but also at reducing the background factors that support repeated development of the process.

The study included 120 women of late reproductive age. The main group consisted of 60 patients with recurrent non-atypical endometrial hyperplasia, the comparison group included 30 women with newly diagnosed non-atypical endometrial hyperplasia, and the control group comprised 30 practically healthy women without structural endometrial pathology. This distribution made it possible to distinguish features typical of the hyperplastic process in general from those specifically associated with recurrence.

Comparative analysis showed that recurrent non-atypical endometrial hyperplasia had a distinct clinical and metabolic pattern. In the main group, the mean body mass index was 29.8 ± 4.2 kg/m², compared with 27.1 ± 3.8 kg/m² in women with newly diagnosed hyperplasia and 23.5 ± 2.6 kg/m² in the control group. Abdominal obesity was found in 68.3%, 40.0% and 10.0% of women, respectively. This distribution indicates that excess body weight, especially abdominal obesity, is not an incidental concomitant finding, but an important component of the clinical profile of a patient with recurrence.

Hormonal findings supported this pattern. In the group with recurrent hyperplasia, estradiol level was 210.0 ± 56.0 pmol/L, while progesterone level was 5.2 ± 1.1 nmol/L. This combination reflects a predominance of proliferative estrogenic influence with insufficient progesterone protection. From a practical point of view, this is important because a repeated episode of hyperplasia cannot always be explained only by an incomplete course of treatment or poor adherence to therapy. In some patients, the endometrium remains exposed to a hormonal environment that continues to support proliferation.

The most pronounced differences between the groups were observed in the metabolic domain. In the main group, fasting insulin level was 18.5 ± 5.1 μ IU/mL, HOMA-IR was 4.1 ± 1.3 , and triglyceride level was 2.1 ± 0.5 mmol/L. The mean HOMA-IR value exceeded the threshold of 3.5, which was subsequently used in the prognostic model. In this context, insulin resistance was interpreted not as a background laboratory finding, but as one of the markers of an unstable endometrial response to treatment.

Ultrasound, hysteroscopic and morphological examinations made it possible to relate systemic disturbances to local endometrial changes. Recurrent disease was characterized by thickening and heterogeneity of the M-echo, uneven functional layer, and focal or polypoid inclusions. During hysteroscopy, focal-proliferative or remodeled phenotypes were more often detected, including an uneven endometrial surface, localized proliferative areas, polypoid growths and changes in the vascular pattern.

Morphological examination confirmed the non-atypical nature of the process. Biopsy specimens showed glandular proliferation, disturbed glandular-stromal ratio, cystically dilated glands and absence of cytological atypia. At the same time, the recurrent nature of the process, its association with metabolic risk and the heterogeneous visual pattern suggested that recurrent non-atypical endometrial hyperplasia was not simply a repetition of the primary episode, but a manifestation of persistent morphofunctional remodeling of the endometrium.

The infectious-immune part of the study was important for interpreting cases in which recurrence could not be fully explained by hormonal or metabolic factors

alone. In patients with urogenital infections, bacterial-viral mixed associations, HPV/HSV persistence and signs of mucosal immune imbalance, an additional inflammatory-immune burden was observed. It was assessed by clinical manifestations, PCR findings and the dynamics of IFN- γ , IL-6 and sIgA.

Correction of urogenital infections with the addition of an immunomodulatory component was associated with higher rates of PCR negativization for high-risk HPV and HSV-1/2, increased IFN- γ , decreased IL-6 and increased sIgA. In the context of this dissertation, these data were not interpreted as an isolated infectious disease issue. Rather, they supported a broader approach to recurrence prevention. If the inflammatory or viral-bacterial background remains active, long-term antiproliferative therapy may be implemented under less favorable local conditions.

The psychoemotional status of the patients was assessed separately. In the context of full-scale war, chronic stress, internally displaced person status, sleep disturbances, anxiety, depressive symptoms and interruptions in medical follow-up influenced not so much the initial development of hyperplasia as the stability of the treatment pathway. For a patient with recurrent disease, this has practical significance: missed follow-up visits, self-discontinuation of therapy or delayed consultation may lead to later detection of a repeated process.

In the main group, the mean PSS-10 score was 24.6 ± 5.3 points. Clinically significant anxiety according to HADS-A ≥ 11 was found in 45.0% of women, depressive symptoms according to HADS-D ≥ 11 in 25.0%, and sleep disturbances in 56.7%. Interruptions in scheduled follow-up for more than 6 months were recorded in 48.3% of patients. These findings do not imply psychologization of gynecological pathology; rather, they show the need to consider the real conditions under which a woman undergoes long-term treatment.

Multivariate analysis identified the predictors most closely associated with repeated development of non-atypical endometrial hyperplasia: HOMA-IR > 3.5 , body mass index ≥ 30 kg/m², progesterone < 6 nmol/L and triglycerides ≥ 1.7 mmol/L. For practical use, a simplified risk scale was created, including three accessible criteria: HOMA-IR > 3.5 , BMI ≥ 30 kg/m² and progesterone < 6 nmol/L. The presence

of 0–1 criterion corresponded to low risk, 2 criteria to moderate risk and 3 criteria to high risk of recurrence.

The personalized therapeutic and preventive algorithm was built on this stratification. It included morphological confirmation of the non-atypical nature of hyperplasia, assessment of individual recurrence risk, selection of antiproliferative therapy, metabolic correction, treatment of urogenital infections when indicated, psychoemotional support and structured dynamic follow-up. The choice between systemic progestins and a levonorgestrel-releasing intrauterine system depended on the morphological conclusion, infectious status, metabolic risk, reproductive plans, treatment tolerability and the patient's ability to attend regular follow-up.

The effectiveness of the algorithm was assessed by the rate of morphologically confirmed recurrence within 24 months. In the standard therapy group, recurrence was recorded in 38.3% of patients, whereas with the personalized approach it was observed in 16.7%. The relative risk was 0.44, the absolute risk reduction was 21.6%, and the number needed to treat was 4.6. In practical terms, this means that treatment of approximately five patients according to the proposed strategy prevents one repeated episode of non-atypical endometrial hyperplasia.

The scientific novelty of the study lies in the refinement of the clinical and pathogenetic characteristics of recurrent non-atypical endometrial hyperplasia in women of late reproductive age. The study showed that repeated development of the hyperplastic process is not limited to a new morphological finding after previous treatment. In patients with recurrence, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, insufficient progesterone influence, endometrial heterogeneity on ultrasound and signs of local morphofunctional remodeling were more frequently combined.

An important result of the study was the identification of predictors suitable for practical risk stratification. HOMA-IR >3.5, BMI ≥ 30 kg/m² and progesterone level <6 nmol/L were used to develop a clinically convenient scale that allows patients to be classified as having a low, moderate or high probability of repeated disease development. This approach helps justify the intensity of further follow-up: patients at lower risk may remain under standard monitoring, whereas women with several

adverse factors require more active correction of the metabolic, infectious-immune and organizational background.

The study also substantiated the relevance of considering the infectious-immune component in recurrence prevention. Urogenital infections, HPV/HSV persistence, and changes in IFN- γ , IL-6 and sIgA were not regarded as independent causes of endometrial hyperplasia. Their significance was related to their ability to maintain a chronic inflammatory-immune background, influence local conditions of remission and require correction before prolonged intrauterine antiproliferative therapy.

A separate direction of the study was the inclusion of psychoemotional and organizational assessment in the management pathway. The use of PSS-10 and HADS, together with analysis of sleep disturbances, internally displaced person status and interruptions in follow-up, made it possible to evaluate not only the biological risk of recurrence, but also the real circumstances in which the patient undergoes long-term treatment. In wartime conditions, this component has practical relevance, since regular monitoring, adherence to therapy and maintained contact with the physician directly affect timely detection of a repeated process.

The practical significance of the study lies in the development of a personalized therapeutic and preventive algorithm for women of late reproductive age with recurrent non-atypical endometrial hyperplasia. The algorithm includes morphological verification of the diagnosis, assessment of individual risk, selection of antiproliferative therapy, correction of metabolic disorders, treatment of urogenital infections when indicated, psychoemotional support and a structured plan for further follow-up. It can be applied in outpatient gynecological practice, consultative and diagnostic centers, gynecological departments and reproductive medicine centers.

The proposed strategy shifts the focus from treating a single episode of hyperplasia to preventing repeated disease development. After morphological regression has been achieved, it is important to determine whether insulin resistance, obesity, progesterone deficiency, an active infectious background, high stress level or risk of loss to follow-up persist. These factors may influence the stability of remission and indicate the need for more intensive subsequent monitoring.

The clinical effectiveness of the personalized approach was confirmed by a reduction in the rate of morphologically verified recurrence within 24 months: from 38.3% with standard therapy to 16.7% with the proposed algorithm. The relative risk was 0.44, the absolute risk reduction was 21.6%, and the number needed to treat was 4.6. Thus, treatment of approximately five patients according to the personalized strategy prevents one repeated episode of non-atypical endometrial hyperplasia.

Thus, the dissertation proposes a practice-oriented model for managing patients with recurrent non-atypical endometrial hyperplasia. It is based on the integration of morphological safety, antiproliferative hormonal therapy, metabolic correction, control of the infectious-immune background, psychoemotional support and risk-oriented follow-up. This approach makes it possible to individualize treatment and reduce the likelihood of repeated disease development.

Keywords: non-atypical endometrial hyperplasia, recurrent endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleeding, late reproductive age, abdominal obesity, insulin resistance, HOMA-IR, dyslipidemia, progesterone, estradiol, M-echo, transvaginal ultrasound, hysteroscopy, endometrial morphology, urogenital infections, HPV, HSV, IL-6, IFN- γ , sIgA, wartime stress, HADS, PSS-10, adherence to treatment, personalized algorithm, recurrence prediction, levonorgestrel-releasing intrauterine system.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболичні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. Т. 5, № 4. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10. Фахове видання.

URL: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/download/367/339>

2. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. Т. 6, № 1. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5. Фахове видання.

URL: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/download/382/352>

3. Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 8 (87). С. 59–67. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2025.349128. Видання Scopus.

URL: <https://repro-health.com.ua/article/view/349128>

4. Вітюк А. Д., Дворник М. П. Клініко-метаболичні та прозапальні механізми формування резистентності до прогестинової терапії при рецидивуючій гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. Т. 6, № 2. С. 13–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-02-2. Фахове видання. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2026-02-2>

ЗМІСТ

Назва структурного елемента	Стор.
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 — СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГІПЕРПЛАЗІЮ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ЇЇ РЕЦИДИВУ (огляд літератури)	35
1.1. Гіперплазія ендометрія як клінічна та медико-соціальна проблема пізнього репродуктивного віку	35
1.2. Міжнародні клінічні керівництва та нормативно-правове забезпечення ведення пацієнток з гіперплазією ендометрія	37
1.3. Етіопатогенез гіперплазії ендометрія: від гормональної концепції до метаболічно-молекулярної моделі	39
1.4. Класифікація, морфологічні варіанти та ризик малігнізації	42
1.5. Діагностичний алгоритм: від клінічної настороженості до морфологічної верифікації	44
1.6. Лікування гіперплазії ендометрія: від стандартної терапії до персоналізованої тактики	48
1.7. Метаболічні чинники, прогестин-резистентність і профілактика рецидиву	52
1.8. Невирішені питання доказової бази та обмеження існуючих підходів	55
1.9. Узагальнення літературних даних та обґрунтування напряду власного дослідження	58
Висновки до розділу 1	60
РОЗДІЛ 2 — МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1. Загальна характеристика дослідження	65
2.2. Матеріал дослідження	68
2.3. Етапи дослідження	71
2.4. Методи клінічного обстеження та збору анамнестичних даних	74
2.5. Методи визначення гормональних і метаболічних показників	77
2.6. Ультразвукові методи дослідження	80
2.7. Патогістологічне та патоморфологічне дослідження ендометрія	83
2.8. Методи оцінки інфекційно-імунного статусу пацієнток	86
2.9. Методи оцінки психоемоційного стану, стресового навантаження та прихильності до спостереження	88
2.10. Розширена характеристика персоналізованої лікувальної стратегії з урахуванням інфекційно-імунного та психоемоційного компонентів	91

2.11. Діагностично-лікувальні методики та специфіка персоналізованої лікувальної стратегії	94
2.12. Методи статистичного аналізу	98
РОЗДІЛ 3 — КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	103
3.1. Загальна структура клінічної вибірки та розподіл пацієнток за групами	103
3.2. Частота рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія протягом 24 місяців спостереження	105
3.3. Антропометричні особливості пацієнток із рецидивуючою та первинно виявленою гіперплазією ендометрія	106
3.4. Гормональний профіль пацієнток досліджуваних груп	107
3.5. Показники інсулінорезистентності та вуглеводного обміну	109
3.6. Ліпідний профіль пацієнток досліджуваних груп	110
3.7. Кореляційний аналіз взаємозв'язку гормонально-метаболічних показників із рецидивуючим перебігом	111
3.8. Незалежні предиктори рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія	112
3.9. Прогностична цінність моделі ризику рецидиву	113
3.10. Клінічна ефективність персоналізованого алгоритму у профілактиці рецидиву	115
3.11. Узагальнена клінічна характеристика пацієнтки з високим ризиком рецидиву	116
Висновки до розділу 3	117
РОЗДІЛ 4 — УЛЬТРАЗВУКОВІ, ГІСТЕРОСКОПІЧНІ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ ПЕРВИННОЮ ТА РЕЦИДИВУЮЧОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ	120
4.1. Морфофункціональна роль ендометрія при неатиповій гіперплазії: від локальної проліферації до системного гормонально-метаболічного фенотипу	122
4.2. Ультразвукові фенотипи ендометрія у пацієнток досліджуваних груп	125
4.3. Гістероскопічна характеристика ендометрія при первинній та рецидивуючій неатиповій гіперплазії	129
4.4. Морфологічна характеристика ендометрія у пацієнток із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією	134
4.5. Зв'язок ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних ознак із гормонально-метаболічним профілем	138

4.6. Клінічне значення візуалізованих змін для вибору лікувальної тактики	142
Висновки до розділу 4	147
РОЗДІЛ 5 — ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧІЙ НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ, АСОЦІЙОВАНИЙ З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ХРОНІЧНИМ ВОЄННИМ СТРЕСОМ	150
5.1. Обґрунтування комплексного підходу до лікування рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія	150
5.2. Хронічний воєнний стрес і статус внутрішньо переміщеної особи як фонові чинники імунної дисрегуляції	151
5.3. Оцінка психоемоційного стану, рівня стресу та депресивних проявів у пацієнток досліджуваних груп	153
5.4. Корекція виявлених психоемоційних порушень у межах персоналізованої лікувально-профілактичної стратегії	155
5.5. Корекція уrogenітальних інфекцій як складова профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія	158
5.6. Мікробіологічна та імунологічна ефективність лікування інфекційно-запального компонента	160
5.7. Левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система як локальна антипроліферативна стратегія	162
5.8. Системні прогестини у лікуванні рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія	164
5.9. Гістеректомія як радикальна тактика при неефективності консервативного лікування	166
5.10. Інтегрований алгоритм персоналізованого ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія	168
5.11. Оцінка ефективності персоналізованої лікувально-профілактичної стратегії	170
Висновки до розділу 5	172
РОЗДІЛ 6 — ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО АЛГОРИТМУ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕЦИДИВУЮЧОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РИЗИКУ	176
6.1. Обґрунтування оцінки ефективності запропонованого лікування	176

6.2. Структура порівняльної оцінки стандартної та персоналізованої терапії	177
6.3. Стратифікація пацієнток за рівнем ризику перед вибором лікувальної тактики	179
6.4. Основні компоненти персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму	180
6.5. Оцінка ефективності стандартної терапії та персоналізованого алгоритму	182
6.6. Ефективність лікування залежно від категорії ризику	183
6.7. Динаміка клініко-метаболических показників як маркер ефективності алгоритму	185
6.8. Пацієнт-орієнтована ефективність: якість життя, прихильність і безпека спостереження	186
6.9. Узагальнена оцінка ефективності запропонованого алгоритму	188
Висновки до розділу 6	190
РОЗДІЛ 7 — АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	193
7.1. Загальна концепція інтерпретації результатів дослідження	193
7.2. Клініко-метаболический профіль пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія	194
7.3. Порівняння з близькими українськими дослідженнями та визначення власної наукової ніші	196
7.4. Морфофункціональна інтерпретація змін ендометрія	199
7.5. Інфекційно-імунний і психоемоційний компоненти: розширення класичної моделі рецидиву	201
7.6. Прогностична модель ризику та ефективність персоналізованого алгоритму	202
7.7. Наукова новизна отриманих результатів	204
7.8. Практичне значення результатів дослідження	205
7.9. Обмеження дослідження та перспективи подальших розробок	206
7.10. Підсумкове узагальнення результатів дисертаційного дослідження	207
ВИСНОВКИ	209
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	212
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	214
ДОДАТКИ	—

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМК	аномальна маткова кровотеча
АМГ	антимюллерів гормон
АТ	артеріальний тиск
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПО	внутрішньо переміщена особа
ГЕ	гіперплазія ендометрія
ГС 2021-869	галузовий стандарт медичної допомоги України щодо гіперплазії ендометрія
ДЕЦ МОЗ України	Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ДІ	довірчий інтервал
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
Е2	естрадіол
ЕГ	ендометріальна гіперплазія
ЕКГ	електрокардіографія
ЕКЗ	екстракорпоральне запліднення
ЕХО / М-ехо	серединне маткове ехо; ультразвуковий показник товщини та структури ендометрія
ЗГТ	замісна гормональна терапія
ЗХС	загальний холестерин
ІА	перша А підгрупа
ІБ	перша Б підгрупа
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
ІЛ	інтерлейкін
ІМТ	індекс маси тіла
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
КДЦ	консультативно-діагностичний центр
КН 2021-869	клінічна настанова, заснована на доказах, щодо гіперплазії ендометрія
КНП	комунальне некомерційне підприємство
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
ЛЕК	локальний етичний комітет
ЛКК	локальна комісія з етики
ЛНГ-ВМС	левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система
ЛПВІЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
МЦ	медичний центр
МЦ / МЦикл	менструальний цикл
НГЕ	неатипова гіперплазія ендометрія
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ОТ	окружність талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПР	прогестеронові рецептори
РГЕ	рецидивуюча гіперплазія ендометрія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РНГЕ	рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія
СД	стандартне відхилення
СОП	стандартна операційна процедура
СРБ	С-реактивний білок
ТГ	тригліцериди
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХЕ	хронічний ендометрит
ЦД	цукровий діабет
ЦД 2 типу	цукровий діабет 2-го типу
ЦНС	центральна нервова система
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists; Американський коледж акушерів і гінекологів
ACOG Clinical Consensus No. 5	клінічний консенсус ACOG щодо ведення ендометріюїдної інтраепітеліальної неоплазії / атипової гіперплазії ендометрія
АЕН	atypical endometrial hyperplasia; атипова гіперплазія ендометрія
AFC	antral follicle count; кількість антральних фолікулів
AMH	anti-Müllerian hormone; антимюллерів гормон
ANOVA	analysis of variance; дисперсійний аналіз
ARR	absolute risk reduction; абсолютне зниження ризику
ASRM	American Society for Reproductive Medicine; Американське товариство репродуктивної медицини
AUB	abnormal uterine bleeding; аномальна маткова

	кровотеча
AUC	area under the curve; площа під ROC-кривою
BMI	body mass index; індекс маси тіла
BSGE	British Society for Gynaecological Endoscopy; Британське товариство гінекологічної ендоскопії
Candida spp.	види роду Candida
CDC	Centers for Disease Control and Prevention; Центри з контролю та профілактики захворювань США
CE-IVD	Conformité Européenne In Vitro Diagnostic; європейське маркування виробів для in vitro діагностики
CI	confidence interval; довірчий інтервал
CRP	C-reactive protein; C-реактивний білок
C. trachomatis	Chlamydia trachomatis
DEC	Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
DNA	deoxyribonucleic acid; дезоксирибонуклеїнова кислота
EC	endometrial cancer; рак ендометрія
EH	endometrial hyperplasia; гіперплазія ендометрія
EIN	endometrial intraepithelial neoplasia; ендометріоїдна інтраепітеліальна неоплазія
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay; імуноферментний аналіз
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology; Європейське товариство репродукції людини та ембріології
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy; Європейське товариство гінекологічної ендоскопії
ESMO	European Society for Medical Oncology; Європейське товариство медичної онкології
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics; Міжнародна федерація гінекології та акушерства
FSH	follicle-stimulating hormone; фолікулостимулюючий гормон
GCP	Good Clinical Practice; належна клінічна практика
GLP-1 RA	glucagon-like peptide-1 receptor agonists; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
Green-top No. 67	клінічне керівництво RCOG/BSGE щодо ведення гіперплазії ендометрія

G. vaginalis	Gardnerella vaginalis
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale; госпітальна шкала тривоги і депресії
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale — Anxiety; підшкала тривоги госпітальної шкали тривоги і депресії
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale — Depression; підшкала депресивних проявів госпітальної шкали тривоги і депресії
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol; холестерин ліпопротеїнів високої щільності
Helsinki Declaration / Гельсінська декларація	міжнародні етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини
HMB	heavy menstrual bleeding; рясна менструальна кровотеча
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; індекс інсулінорезистентності
HPV	human papillomavirus; вірус папіломи людини
HPV high-risk / HR-HPV	високоонкогенні типи вірусу папіломи людини
HRQoL	health-related quality of life; якість життя, пов'язана зі здоров'ям
HSV	herpes simplex virus; вірус простого герпесу
HSV-1/2	вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів
IFN-γ	interferon gamma; інтерферон гамма
IL	interleukin; інтерлейкін
IL-6	interleukin-6; інтерлейкін-6
IL-8	interleukin-8; інтерлейкін-8
IR	insulin resistance; інсулінорезистентність
IUSTI	International Union against Sexually Transmitted Infections; Міжнародний союз проти інфекцій, що передаються статевим шляхом
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol; холестерин ліпопротеїнів низької щільності
LH	luteinizing hormone; лютеїнізуючий гормон
LNG-IUS	levonorgestrel-releasing intrauterine system; левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система
MetS	metabolic syndrome; метаболічний синдром
M. genitalium	Mycoplasma genitalium

NCCN	National Comprehensive Cancer Network; Національна комплексна онкологічна мережа США
NEH	non-atypical endometrial hyperplasia; неатипова гіперплазія ендометрія
NICE	National Institute for Health and Care Excellence; Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії
NICE NG88	клінічне керівництво NICE «Heavy menstrual bleeding: assessment and management» щодо оцінки та ведення рясних менструальних кровотеч
NK-клітини	natural killer cells; природні кілерні клітини
NNT	number needed to treat; кількість пацієнток, яких потрібно пролікувати для запобігання одному несприятливому наслідку
OR	odds ratio; відношення шансів
ORCID	Open Researcher and Contributor ID; міжнародний ідентифікатор автора-науковця
PALM-COEIN	класифікаційна система FIGO для причин аномальних маткових кровотеч: Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia; Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not otherwise classified
PCR	polymerase chain reaction; полімеразна ланцюгова реакція
PSS-10	Perceived Stress Scale-10; шкала сприйнятого стресу з 10 пунктів
qPCR	quantitative polymerase chain reaction; кількісна полімеразна ланцюгова реакція
QoL	quality of life; якість життя
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; Королівський коледж акушерів і гінекологів Великої Британії
RCOG/BSGE —	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists / British Society for Gynaecological Endoscopy; Королівський коледж акушерів і гінекологів / Британське товариство гінекологічної ендоскопії
RCT	randomized controlled trial; рандомізоване контрольоване дослідження
ROC	receiver operating characteristic; характеристична крива операційного приймача

RR	relative risk; відносний ризик
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction; полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі
S+QoL	інтегральний індекс симптомів і якості життя
sIgA	secretory immunoglobulin A; секреторний імуноглобулін А
STI	sexually transmitted infections; інфекції, що передаються статевим шляхом
T2DM	type 2 diabetes mellitus; цукровий діабет 2-го типу
Th1	T-helper 1; Т-хелпери 1-го типу
TNF-α	tumor necrosis factor alpha; фактор некрозу пухлини альфа
TVUS	transvaginal ultrasound; трансвагінальне ультразвукове дослідження
Ureaplasma spp.	види роду Ureaplasma
VLDL-C	very low-density lipoprotein cholesterol; холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
WES	World Endometriosis Society; Всесвітнє товариство ендометріозу
WHO	World Health Organization; Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСТУП

Актуальність теми

Гіперпластичні процеси ендометрія належать до тих гінекологічних станів, у яких морфологічний висновок не може розглядатися окремо від віку пацієнтки, характеру кровотеч, метаболічного фону, репродуктивних планів і ризику повторного розвитку патології. У практиці акушера-гінеколога ця проблема найчастіше постає через аномальні маткові кровотечі, необхідність гістологічної верифікації, вибір консервативної або хірургічної тактики та потребу в подальшому спостереженні [1–4].

Особливої уваги потребують жінки пізнього репродуктивного віку. У цей період частіше трапляються ановуляторні цикли, знижується стабільність прогестеронового впливу, зростає частота надлишкової маси тіла, абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії та соматичної коморбідності. За таких умов ендометрій тривалий час може перебувати в середовищі, яке підтримує проліферацію і робить відповідь на стандартну терапію менш передбачуваною [5–8].

Неатипова гіперплазія ендометрія за умови належної морфологічної верифікації та виключення атипії зазвичай допускає консервативне лікування [1, 2, 9]. Проте саме рецидивуючий перебіг створює найбільше практичних труднощів. Повторний епізод означає не лише новий гістологічний висновок. Для пацієнтки це повернення кровотеч, повторні ультразвукові обстеження, гістероскопія або біопсія, тривожність щодо прогнозу і нерідко — втрата довіри до попередньої терапії [3, 4, 10].

Сучасні міжнародні клінічні керівництва та українські нормативні документи чітко визначають необхідність морфологічного підтвердження гіперплазії ендометрія, розмежування неатипових і атипових форм, застосування прогестинової терапії та динамічного контролю [1–4]. Водночас у пацієнток із повторним перебігом залишаються питання, які не завжди можна вирішити лише стандартною схемою: кому достатньо звичайного спостереження, у кого слід очікувати нестійку ремісію, коли доцільно посилювати контроль, а коли варто розглядати інші варіанти антипроліферативної терапії [1, 2, 9, 11].

Рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія не можна пояснити лише локальною проліферацією слизової оболонки матки. У значної частини пацієнток повторний розвиток процесу формується на тлі поєднання відносного посилення естрогенного впливу, недостатньої прогестеронової протекції, абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, хронічного запально-імунного фону, уrogenітальних інфекцій та порушень мукозального імунітету [5–8, 12–15]. Саме поєднання цих чинників може пояснювати, чому після тимчасової морфологічної регресії у частини жінок знову формується гіперпластичний процес.

Окремого значення в сучасних умовах України набувають чинники, пов'язані з воєнним стресом і порушенням звичного медичного маршруту. Хронічна тривога, вимушене переміщення, розлади сну, депресивні прояви, нерегулярні контрольні візити та перерви у спостереженні не є прямими причинами гіперплазії ендометрія. Однак вони можуть впливати на прихильність до лікування, своєчасність повторного обстеження, здатність пацієнтки виконувати рекомендації та ризик пізнього виявлення рецидиву [16–18].

Тому актуальність цієї роботи визначається потребою у такій моделі ведення, яка враховує не лише морфологічну форму гіперплазії, а й індивідуальний ризик її повторного розвитку. Для жінок пізнього репродуктивного віку важливо не тільки досягти регресії наявного гіперпластичного процесу, а й оцінити, чи зберігаються чинники, здатні підтримувати нестійку ремісію: інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, прогестеронова недостатність, активний інфекційний фон, високий рівень стресу або ризик втрати спостереження.

У цьому зв'язку обґрунтованим є розроблення персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму для пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Такий алгоритм має поєднувати морфологічну безпеку, оцінку гормонально-метаболічного профілю, аналіз морфофункціонального стану ендометрія, урахування інфекційно-імунного та

психоемоційного фону, вибір антипроліферативної терапії та структурований динамічний контроль [12–15, 19].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до планової наукової тематики кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2027).

Мета дослідження

Підвищити ефективність прогнозування, лікування та профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку шляхом комплексної оцінки клініко-анамнестичних, гормонально-метаболічних, морфофункціональних, інфекційно-імунних і психоемоційних чинників та розроблення персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму.

Завдання дослідження

1. Проаналізувати сучасні наукові джерела, міжнародні клінічні керівництва, українські нормативні документи та настанови щодо патогенезу, діагностики, лікування і профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного та пізнього репродуктивного віку.

2. Визначити клініко-анамнестичні, антропометричні, гормональні та метаболічні особливості пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія порівняно з жінками з первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія та практично здоровими жінками.

3. Охарактеризувати ультразвукові, гістероскопічні та морфологічні особливості ендометрія у пацієнток досліджуваних груп і визначити ознаки, асоційовані з рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії ендометрія.

4. Оцінити значення урогенітальних інфекцій, інфекційно-імунного дисбалансу та психоемоційного навантаження у формуванні несприятливого фону рецидивуючого перебігу, з урахуванням хронічного воєнного стресу,

тривожних і депресивних проявів, порушень сну та статусу внутрішньо переміщеної особи.

5. Визначити незалежні предиктори повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія та розробити клінічно зручну модель стратифікації індивідуального ризику рецидиву.

6. Розробити й оцінити ефективність персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія з урахуванням індивідуального ризику, гормонально-метаболічного профілю, морфофункціонального стану ендометрія, інфекційно-імунного фону та психоемоційних чинників.

Об'єкт дослідження

Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку.

Предмет дослідження

Клініко-анамнестичні, антропометричні, гормонально-метаболічні, ультразвукові, гістероскопічні, морфологічні, інфекційно-імунні та психоемоційні особливості рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія; предиктори повторного розвитку захворювання; ефективність персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму.

Методи дослідження

У роботі використано комплекс методів, які дозволили оцінити рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія не лише як морфологічний діагноз, а як клінічний стан із гормонально-метаболічними, інфекційно-імунними та психоемоційними складовими.

Бібліосемантичний метод застосовано для аналізу сучасних наукових джерел, міжнародних клінічних керівництв і чинних українських нормативних документів. Клініко-анамнестичні методи використовували для оцінки скарг, характеру менструальної функції, репродуктивного, гінекологічного та соматичного анамнезу. Антропометричне обстеження включало визначення індексу маси тіла та окружності талії.

Лабораторний блок передбачав оцінку гормонального, вуглеводного та ліпідного обміну. Визначали рівні естрадіолу, прогестерону, інсуліну натще, глюкози, НОМА-IR, тригліцеридів та інших показників ліпідного профілю. Молекулярно-біологічні методи застосовували для верифікації урогенітальних інфекцій, а імунологічні — для оцінки інфекційно-імунного фону, зокрема показників IFN- γ , IL-6 та sIgA.

Морфофункціональний стан ендометрія оцінювали за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження, гістероскопії та патогістологічного дослідження. Ці методи дозволили зіставити системні порушення з локальними змінами ендометрія та уточнити особливості рецидивуючого перебігу.

Психоемоційний стан пацієнток оцінювали за шкалами PSS-10 і HADS. Додатково враховували порушення сну, статус внутрішньо переміщеної особи, регулярність контрольних візитів і наявність перерв у спостереженні.

Математично-статистичні методи використано для оцінки достовірності відмінностей між групами, визначення предикторів рецидиву, побудови прогностичної моделі, проведення ROC-аналізу та оцінки ефективності запропонованого алгоритму.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі уточнено клініко-патогенетичну характеристику рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Показано, що повторний розвиток гіперпластичного процесу не є лише новим морфологічним епізодом після попереднього лікування, а формується на тлі поєднання гормонально-метаболічних, морфофункціональних, інфекційно-імунних і психоемоційних чинників.

Визначено клініко-метаболічні особливості пацієнток із рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії ендометрія. Для цієї групи характерним було поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, відносного посилення естрогенного впливу та недостатньої прогестеронової протекції. Така комбінація створювала умови для нестійкої морфологічної ремісії та підвищувала ймовірність повторного розвитку захворювання.

Встановлено незалежні предиктори рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія: НОМА-IR $>3,5$, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², рівень прогестерону <6 нмоль/л і тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л. На основі найбільш доступних для клінічної практики показників сформовано шкалу стратифікації індивідуального ризику, яка дозволяє виділяти пацієнток із низькою, помірною та високою ймовірністю рецидиву.

Уточнено ультразвукові та гістероскопічні особливості рецидивуючого перебігу. Для пацієнток із повторним розвитком гіперплазії були характерні потовщення та неоднорідність М-ехо, нерівномірність функціонального шару, локальні або поліпоподібні вклучення, а під час гістероскопії - вогнищево-проліферативний або ремодельований фенотип із нерівномірною поверхнею, локальними проліферативними ділянками, поліпоподібними розростаннями та змінами судинного рисунка.

Обґрунтовано діагностичну цінність прицільної гістероскопічної біопсії у пацієнток із рецидивуючим перебігом. За неоднорідної візуальної картини локальні проліферативні ділянки можуть мати більше клінічне значення, ніж загальне потовщення ендометрія. Тому морфологічна верифікація має спиратися не лише на факт отримання матеріалу, а й на якість його забору з найбільш змінених зон.

У роботі інфекційно-імунний компонент розглянуто як фоновий модифікований чинник, що може впливати на стабільність ремісії. Показано значення урогенітальних інфекцій, бактеріально-вірусних мікст-асоціацій, HPV/HSV-персистенції, IL-6, IFN- γ та sIgA у формуванні запально-імунного тла, яке потребує врахування під час вибору лікувальної тактики та планування тривалої антипроліферативної терапії.

До маршруту ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія включено оцінку психоемоційного й організаційного компонентів. Використання шкал PSS-10 і HADS, аналіз порушень сну, статусу внутрішньо переміщеної особи та перерв у спостереженні дали змогу оцінити не лише біологічний ризик рецидиву, а й реальні умови, у яких пацієнтка проходить тривале лікування.

Розроблено персоналізований лікувально-профілактичний алгоритм, який поєднує морфологічну верифікацію, оцінку індивідуального ризику, антипроліферативну гормональну терапію, можливість застосування левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій за показаннями, психоемоційну підтримку та ризик-орієнтований динамічний контроль.

Клінічну ефективність запропонованого алгоритму підтверджено зниженням частоти морфологічно верифікованих рецидивів протягом 24 місяців із 38,3 % при стандартній терапії до 16,7 % при застосуванні персоналізованого підходу. Відносний ризик становив 0,44, абсолютне зниження ризику - 21,6 %, NNT - 4,6.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в удосконаленні підходів до ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Запропонована модель дозволяє оцінювати не лише морфологічний висновок, а й ті клінічні, метаболічні, інфекційно-імунні та психоемоційні чинники, які можуть підтримувати повторний розвиток гіперпластичного процесу.

Для практичної роботи акушера-гінеколога запропоновано клінічно зручну шкалу ризику рецидиву, що ґрунтується на трьох доступних показниках: НОМА-IR $>3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м² і прогестерон <6 нмоль/л. Її використання дає змогу виділяти пацієнток низького, помірного та високого ризику і відповідно планувати інтенсивність подальшого спостереження.

У практичний алгоритм ведення доцільно включати системну оцінку гормонально-метаболічного профілю. Для пацієнток із рецидивуючим перебігом важливими є визначення ІМТ, окружності талії, інсуліну натще, НОМА-IR, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої та низької щільності, естрадіолу й прогестерону. Такий підхід дозволяє своєчасно виявити пацієнток, у яких стандартна антипроліферативна терапія може бути недостатньою без корекції метаболічного фону.

Уточнено роль трансвагінального ультразвукового дослідження в динамічному спостереженні. При рецидивуючій гіперплазії ендометрія важливо оцінювати не тільки товщину М-ехо, а й структуру ендометрія, його однорідність, нерівномірність функціонального шару, наявність локальних включень або поліпоподібних змін. Саме ці ознаки можуть вказувати на потребу в поглибленій візуальній та морфологічній оцінці.

За неоднорідної гістероскопічної картини практичне значення має прицільна біопсія з найбільш змінених ділянок ендометрія. Такий підхід підвищує інформативність морфологічного дослідження і зменшує ризик недооцінки локальних проліферативних змін, особливо у пацієнок із повторним перебігом захворювання.

У роботі обґрунтовано необхідність активного виявлення та лікування урогенітальних інфекцій у пацієнок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Це особливо важливо за наявності мікст-інфекцій, HPV/HSV-персистенції, рецидивуючих урогенітальних скарг або ознак мукозального імунного дисбалансу. Активний інфекційний процес потребує корекції до встановлення левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи.

До практичного маршруту ведення пацієнок запропоновано включати оцінку психоемоційного стану. Використання шкал PSS-10 і HADS дозволяє своєчасно виявити жінок із високим рівнем стресу, клінічно значущою тривогою, депресивними проявами, порушеннями сну та ризиком втрати регулярного спостереження. В умовах воєнного часу цей компонент має прикладне значення, оскільки прихильність до терапії та своєчасність контрольних візитів безпосередньо впливають на безпеку довготривалого ведення.

Практично обґрунтовано вибір антипроліферативної терапії залежно від індивідуального профілю пацієнтки. Системні прогестини залишаються важливим варіантом консервативного лікування. Водночас у пацієнок із рецидивуючим перебігом, метаболічною обтяженістю або ризиком низької прихильності до щоденного прийому препаратів доцільно розглядати

левоноргестрел-вивільнювальну внутрішньоматкову систему за умови морфологічного виключення атипії та відсутності активного інфекційного процесу.

Визначено місце гістеректомії як резервної радикальної тактики. Її доцільно розглядати у випадках повторних рецидивів, неефективності консервативного лікування, неможливості регулярного морфологічного контролю, завершених репродуктивних планів або поєднаної патології матки після повного інформованого обговорення з пацієнткою.

Запропонований алгоритм може бути використаний у роботі акушерів-гінекологів, лікарів консультативно-діагностичних центрів, гінекологічних стаціонарів, центрів репродуктивної медицини та амбулаторної практики. Його впровадження спрямоване на зменшення частоти рецидивів, підвищення якості спостереження, раціональний вибір антипроліферативної терапії та покращення пацієнт-орієнтованих результатів лікування.

Особистий внесок здобувача

Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасних наукових джерел, міжнародних клінічних керівництв і чинних українських нормативних документів щодо гіперплазії ендометрія. Автором разом з науковим керівником визначено мету й завдання дослідження, обґрунтовано його дизайн, сформовано індивідуальні карти спостереження та проведено систематизацію клінічного матеріалу.

Здобувач брала участь у формуванні клінічних груп, аналізі клініко-анамнестичних даних, оцінці гормонально-метаболічного профілю, інтерпретації ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних результатів. Окрему частину роботи становив аналіз інфекційно-імунного та психоемоційного компонентів, які були включені до загальної моделі рецидивуючого перебігу неатипової гіперплазії ендометрія.

Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів, визначено предиктори рецидиву, проведено оцінку прогностичної цінності запропонованої моделі та проаналізовано ефективність персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму. Здобувачем сформульовано основні

положення наукової новизни, практичне значення роботи, висновки та практичні рекомендації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, винесені на захист, сформульовані автором особисто. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать матеріали, пов'язані з клінічним аналізом пацієнток, інтерпретацією гормонально-метаболічних і прогностичних показників, участю в розробленні персоналізованого алгоритму та підготовкою фрагментів рукописів за темою дисертації.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи доповідалися і обговорювалися на наукових конференціях Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, 2023–2026 роки), на засіданнях Асоціації акушерів-гінекологів м. Києва та Київської області (Київ, 2021–2023 роки). Пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5–6 жовтня 2023 р., Ужгород).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові праці, у яких висвітлено основні положення дослідження: гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія, клініко-метаболічні та прозапальні механізми формування резистентності до прогестинової терапії, персоналізований алгоритм лікування і прогностичну модель ризику рецидивів, а також значення інфекційно-імунного компонента в репродуктивній патології.

Серед опублікованих праць - 3 статті у фахових виданнях України та 1 публікація у виданні, що індексується у Scopus.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 245 сторінках друкованого тексту, з яких 185 сторінок становлять вступ, огляд літератури, матеріали та методи, результати власних досліджень і їх узагальнення. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, списку опублікованих праць за темою дисертації, переліку умовних позначень і скорочень, вступу, систематизованого

огляду сучасних уявлень про патогенез, діагностику, лікування та профілактику рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список використаних джерел налічує 194 найменування, з них 32 - кирилицею та 162 - латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГІПЕРПЛАЗІЮ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК
ПІЗЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА ПІДХОДИ ДО
ПРОФІЛАКТИКИ ЇЇ РЕЦИДИВУ
(огляд літератури)

1.1. Гіперплазія ендометрія як клінічна та медико-соціальна проблема пізнього репродуктивного віку

Гіперплазія ендометрія є клінічно значущим морфофункціональним станом, за якого гістологічний висновок має інтерпретуватися разом із клінічними проявами, віком пацієнтки, характером аномальної маткової кровотечі, факторами рецидиву, онкологічним ризиком та ймовірною відповіддю ендометрія на лікування. Сучасні огляди підкреслюють, що гіперпластичні процеси ендометрія мають неоднорідну біологічну природу: від відносно контрольованих неатипових змін до ендометріоїдної інтраепітеліальної неоплазії/атипової гіперплазії, яка вже належить до передракових станів [38, 49, 75, 81].

Особливої ваги ця проблема набуває у жінок пізнього репродуктивного віку. Саме в цей період частішають ановуляторні цикли, накопичуються метаболічні порушення, зростає поширеність надлишкової маси тіла, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та супутньої патології матки. У такої пацієнтки ендометрій нерідко перебуває під тривалим впливом неврівноваженої естрогенної стимуляції, а прогестеронова протекція або недостатня, або тканинно неефективна. Тому гіперплазія у цій віковій групі часто не є випадковою знахідкою, а відображає глибший гормонально-метаболічний дисбаланс [74, 177, 200].

Клінічна неоднорідність гіперплазії ендометрія полягає в тому, що однаковий морфологічний діагноз може відповідати різним патогенетичним сценаріям: транзиторному ановуляторному порушенню з високою ймовірністю регресії або стійкому метаболічно-рецепторному дисбалансу з ризиком неповної відповіді на терапію та рецидивування. Саме тому сучасний підхід

поступово відходить від принципу “один діагноз — одна схема” і переходить до оцінки індивідуального профілю ризику [49, 115, 177].

Клінічна значущість гіперплазії ендометрія визначається її зв'язком з аномальними матковими кровотечами (АМК), залізодефіцитними станами, потребою у повторних інвазивних втручаннях, необхідністю морфологічного контролю та потенційним ризиком передракової трансформації. У пізньому репродуктивному віці тактика ведення повинна поєднувати органозберігальний підхід із забезпеченням онкологічної безпеки [28, 75, 136].

Сучасні клінічні рекомендації наголошують, що ключовим завданням є не тільки підтвердження гіперплазії, а й розмежування форм із різним прогнозом. Неатипова гіперплазія зазвичай має нижчий ризик прогресії та може лікуватися консервативно, тоді як ендометріодна інтраепітеліальна неоплазія (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN)/атипова гіперплазія потребує значно більшої настороженості через ризик синхронного або подальшого раку ендометрія [38, 63, 87, 147]. Однак у реальній практиці межа між “відносно доброякісним” і “потенційно небезпечним” перебігом не завжди визначається лише морфологією. Важливими є вік, індекс маси тіла (ІМТ), тривалість кровотеч, попередні рецидиви, ультразвукова картина, метаболічний профіль і якість первинної біопсії.

Тому гіперплазію ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку доцільно розглядати як мультифакторну патологію з трьома взаємопов'язаними рівнями оцінки. Перший рівень — морфологічний, який уточнює тип ураження. Другий - патогенетичний, що пояснює, чому саме у цієї пацієнтки сформувалися проліферативні зміни. Третій — прогностичний, спрямований на оцінку ризику рецидиву, прогресії та неефективності стандартної терапії [49, 69, 81, 186]. Такий підхід формує основу лікувально-профілактичної моделі, спрямованої не лише на морфологічну регресію, а й на контроль патогенетичних чинників, що підтримують рецидивування процесу.

Медико-соціальна значущість цієї патології посилюється тим, що пізній репродуктивний вік часто збігається з періодом високого професійного, сімейного та психоемоційного навантаження. Аномальні маткові кровотечі в

цій групі жінок погіршують якість життя, сприяють формуванню залізодефіцитних станів, знижують працездатність і потребують повторного звернення по медичну допомогу. У разі рецидивування процесу клінічна проблема виходить за межі одного епізоду лікування й перетворюється на задачу тривалого маршруту пацієнтки, де важливими стають спостереження, чіткі критерії контролю ефективності та своєчасне посилення тактики при ознаках недостатньої відповіді [75, 110, 147, 177].

У практичному аспекті особливість гіперплазії ендометрія полягає в тому, що вона часто виявляється на межі кількох клінічних рішень: симптоматичного лікування кровотечі, морфологічної верифікації, оцінки онкологічного ризику та довгострокового профілактичного супроводу. З позицій доказової медицини гіперплазію ендометрія слід розглядати як стан, що потребує послідовного діагностичного маршруту, морфологічної верифікації, оцінки факторів ризику, визначення показань до консервативної або хірургічної тактики та планування довготривалого спостереження [28, 38, 49, 75, 81, 147, 177].

1.2. Міжнародні клінічні керівництва та нормативно-правове забезпечення ведення пацієнток з гіперплазією ендометрія

Огляд сучасних підходів до гіперплазії ендометрія має спиратися не лише на результати окремих клінічних досліджень, а й на систематизовані положення міжнародних керівництв та чинних українських медико-технологічних документів. Для теми гіперпластичних процесів ендометрія методологічно важливими є три групи документів: рекомендації щодо власне гіперплазії ендометрія, настанови з ведення аномальних маткових кровотеч та документи, що регламентують онкологічну настороженість при передракових станах ендометрія [38, 75, 77, 110, 131, 147, 148, 189].

Керівництво Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/British Society for Gynaecological Endoscopy (RCOG/BSGE) Green-top Guideline No. 67 «Management of Endometrial Hyperplasia» розглядає гіперплазію ендометрія як нерегулярну проліферацію ендометріальних залоз зі збільшенням співвідношення залоз до стромы та підкреслює необхідність розмежування

гіперплазії без атипії і атипової гіперплазії/ендометріюїдної інтраепітеліальної неоплазії. Практична цінність цього документа полягає у чіткому розподілі пацієнток за ризиком прогресії, обґрунтуванні ролі прогестинової терапії, левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи та потреби в морфологічному моніторингу [38, 77, 131].

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) у Clinical Consensus No. 5 щодо ендометріюїдної інтраепітеліальної неоплазії/атипової гіперплазії наголошує, що гістеректомія є стандартним остаточним методом лікування для пацієнток з EIN/атиповою гіперплазією, якщо фертильність не є пріоритетом або відсутні протипоказання до операції. За умови вибору консервативної тактики документ підкреслює необхідність виключення супутнього раку ендометрія, застосування прогестинової терапії та регулярного гістологічного контролю відповіді [63, 75, 87].

Настанова National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NG88 «Heavy menstrual bleeding: assessment and management» має значення для діагностичного маршруту пацієнток з АМК, оскільки орієнтує клініциста на структуровану оцінку симптомів, факторів ризику, показань до візуалізаційних методів, гістероскопії та біопсії ендометрія. Для жінок пізнього репродуктивного віку це має принципове значення, оскільки саме АМК часто є першим клінічним проявом гіперплазії або передракових змін ендометрія [110, 147, 148].

У вітчизняному нормативному полі базовим документом для маршрутизації пацієнток з АМК є наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2016 № 353, яким затверджено та впроваджено медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах, зокрема уніфікований клінічний протокол та клінічну настанову. Документ визначає алгоритми діагностики й лікування АМК в Україні та є нормативною основою для первинного клінічного маршруту пацієнток, у яких гіперплазія ендометрія розглядається як одна з можливих причин кровотечі [110, 148].

У межах дисертаційного огляду міжнародні рекомендації та українські нормативні документи доцільно розглядати як взаємодоповнювальні джерела. Міжнародні керівництва деталізують доказові підходи до морфологічної стратифікації, лікування та спостереження, тоді як національні документи визначають організаційний і клінічний маршрут пацієнтки в системі охорони здоров'я України. Така інтеграція є необхідною для формування практично застосовного алгоритму профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку.

1.3. Етіопатогенез гіперплазії ендометрія: від гормональної концепції до метаболічно-молекулярної моделі

Перехід від клінічного опису захворювання до аналізу його механізмів потребує насамперед розгляду гормональної регуляції ендометрія. Класична концепція гіперплазії ендометрія ґрунтується на тривалому впливі естрогенів без достатнього протекторного ефекту прогестерону. Ця модель залишається базовою і клінічно зрозумілою: естрогени стимулюють проліферацію ендометріальних залоз, тоді як прогестерон у нормі обмежує цей процес, переводячи ендометрій у секреторний стан. Якщо овуляція відсутня або лютеїнова фаза неповноцінна, ендометрій тривалий час отримує сигнал до росту без належного гальмування [28, 75, 177].

Проте сучасні дані показують, що така схема є лише першим рівнем пояснення. У пізньому репродуктивному віці гіперплазія частіше формується на перетині кількох механізмів: ановуляції, периферичної ароматизації андрогенів у жировій тканині, інсулінорезистентності, низькоінтенсивного запалення, змін локальної імунної відповіді та порушення рецепторної чутливості ендометрія до прогестерону [74, 119, 126, 140, 200]. Тому сучасна патогенетична модель є не лінійною, а мережевою: один фактор не просто додається до іншого, а підсилює його дію.

Ожиріння є одним із найважливіших патогенетичних чинників. Жирова тканина не є пасивним депо енергії; вона функціонує як ендокринно-імунний орган, що продукує адипокіни, прозапальні цитокіни та впливає на периферичний метаболізм статевих стероїдів. Периферична ароматизація

андрогенів збільшує естрогенне навантаження на ендометрій, а гіперінсулінемія і зміни інсуліноподібних факторів росту додатково підтримують проліферативний потенціал клітин [74, 132, 133, 186, 200]. Отже, корекція маси тіла у пацієток з ожирінням має розглядатися як компонент патогенетично обґрунтованої профілактики рецидиву.

Інсулінорезистентність посідає особливе місце, оскільки вона поєднує метаболічну дисфункцію з ендометріальною проліферацією. Гіперінсулінемія здатна активувати внутрішньоклітинні сигнальні каскади, пов'язані з ростом, виживанням клітин та зниженням апоптозу. Дослідження у пацієток з атиповою гіперплазією та раннім раком ендометрія показують, що метаболічний синдром і інсулінорезистентність можуть впливати не лише на ризик захворювання, а й на швидкість досягнення ремісії та ймовірність рецидиву під час органозберігального лікування [54, 74, 156, 186]. Для неатипової рецидивуючої гіперплазії ці дані мають прикладне значення, оскільки повторний процес може підтримуватися не лише гормональними, а й метаболічними чинниками.

Не менш важливою є проблема прогестеронової чутливості. Концентрація прогестерону в крові не завжди відповідає реальній тканинній відповіді ендометрія. На неї впливають експресія рецепторів прогестерону, співвідношення рецепторних ізоформ, локальні запальні медіатори, епігенетичні зміни та активність сигнальних шляхів, пов'язаних із проліферацією. Саме тому прогестин-резистентність сьогодні розглядають як біологічне явище, а не лише як наслідок недостатньої дози або низької прихильності до лікування [119, 125, 126, 140].

Молекулярні дослідження розширили розуміння цієї патології. Вивчається роль PTEN, PAX2, β -catenin, порушень шляху фосфатидилінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа В/механістична мішень рапаміцину (PI3K/AKT/mTOR), mismatch repair-дефіциту, p53-аномалій, епігенетичних механізмів і маркерів імунного мікрооточення [80, 120, 123, 137, 138, 142, 182]. Хоча ці підходи поки що найбільш активно застосовуються при EIN/атиповій гіперплазії та ранньому раку ендометрія, вони мають концептуальне значення і

для рецидивуючих неатипових форм. Вони пояснюють, чому частина процесів поводить ся клінічно стійко навіть тоді, коли первинна гістологія не виглядає загрозливою.

Отже, сучасний етіопатогенез гіперплазії ендометрія слід розуміти як поєднання неврівноваженої естрогенної стимуляції, недостатньої або неефективної прогестеронової відповіді, метаболічної дисфункції, хронічного запалення і молекулярних змін у тканині ендометрія [74, 119, 126, 140, 177, 186, 200]. Рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія доцільно розглядати як наслідок взаємодії кількох рівнів регуляції: гормонального, метаболічного, запального та локального ендометріального. Такий підхід дає змогу пояснити, чому в частини пацієнток після тимчасової морфологічної регресії зберігається ризик повторного розвитку гіперпластичного процесу або формується неповна відповідь на прогестинову терапію.

Метаболічні порушення впливають не лише на ймовірність виникнення гіперплазії, а й на умови, у яких ендометрій відповідає на лікування. За наявності інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії посилюються проліферативні сигнали, зокрема через інсулінові та інсуліноподібні фактори росту. Одночасно хронічне низькоінтенсивне запалення підтримує цитокінову активацію, оксидативний стрес і зміни міжклітинної взаємодії, що може погіршувати апоптоз, тканинне відновлення та чутливість ендометрія до прогестеронового впливу.

У клінічному сенсі це пояснює, чому пацієнтки з однаковим гістологічним висновком можуть мати різний перебіг: в одних настає стабільна регресія після курсу прогестинів, а в інших формується повторна гіперплазія навіть за формально правильно проведеного лікування [74, 140, 186, 200].

З позицій сучасної патофізіології ендометрій слід розглядати як тканину, що дуже чутливо реагує на взаємодію системних і локальних сигналів. Естрогени, прогестерон, інсулін, інсуліноподібні фактори росту, прозапальні цитокіни та адипокіни не діють ізольовано, а формують складну мережу взаємного підсилення або гальмування. У нормі ця мережа забезпечує циклічну зміну проліферації, секреторної трансформації та десквамації. За умов

ановуляції, ожиріння або інсулінорезистентності вона зміщується в бік тривалої проліферативної активності, що робить ендометрій більш вразливим до гіперпластичних змін і менш передбачуваним щодо відповіді на стандартну терапію [8, 74, 119, 125, 126, 169, 200].

1.4. Класифікація, морфологічні варіанти та ризик малігнізації

З огляду на багатфакторність захворювання, принципового значення набуває морфологічне розмежування його форм. Морфологічна верифікація залишається центральною точкою діагностики гіперплазії ендометрія. Саме вона визначає, з якою патологією має справу лікар: з неатиповою гіперплазією, що частіше має доброякісний перебіг, чи з EIN/атиповою гіперплазією, яка розглядається як передраковий стан. Водночас сучасна практика показує, що морфологічний висновок має бути не формальною “етикеткою”, а частиною ширшої оцінки ризику [38, 63, 87, 136, 150].

Історично тривалий час використовували класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 1994 року, яка поділяла гіперплазію за архітектурною складністю залоз і наявністю цитологічної атипії. Такий підхід був важливим етапом розвитку патоморфології, але мав суттєві обмеження: складність відтворення між різними патологами, труднощі з трактуванням прикордонних випадків і не завжди достатню прогностичну точність [68, 129, 150, 166]. Саме тому сучасна клінічна логіка дедалі більше спирається на поділ на гіперплазію без атипії та EIN/атипову гіперплазію.

Це розмежування має практичний сенс. Неатипова гіперплазія зазвичай асоціюється з нижчим ризиком прогресії і може бути об'єктом консервативного лікування. EIN/атипова гіперплазія, навпаки, має суттєво вищий ризик одночасного виявлення або подальшого розвитку ендометріїдної карциноми [38, 63, 87, 88]. Саме тому при атипових формах важливими є якість забору матеріалу, виключення інвазивного процесу, оцінка показань до гістеректомії або дуже суворі критерії органозберігаючого ведення.

У жінок пізнього репродуктивного віку навіть неатипові форми потребують клінічної стратифікації ризику. Якщо гіперплазія повторюється, виникає після кількох епізодів аномальних кровотеч, поєднується з ожирінням

або інсулінорезистентністю, клінічний ризик стає вищим, ніж це може здаватися за одним гістологічним формулюванням. Рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія потребує детальнішої оцінки ризику, ніж поодинокий епізод захворювання у молодій пацієнтки без метаболічних порушень [51, 136, 177, 186]. У таких випадках важливо враховувати не лише факт відсутності цитологічної атипії, а й повторність процесу, вік пацієнтки, метаболічний профіль, характер кровотеч, результати ультразвукового дослідження та якість морфологічної верифікації.

Окрему увагу слід приділяти репрезентативності біопсійного матеріалу. За неоднорідної структури ендометрія або наявності локальних проліферативних ділянок існує ризик недооцінки характеру ураження, особливо якщо матеріал отримано не з найбільш змінених зон. Це має принципове значення перед вибором консервативної або органозберігальної тактики.

Дані щодо пацієнток із доопераційним діагнозом EIN/атипової гіперплазії, у яких після гістеректомії виявляли супутній рак ендометрія, додатково підкреслюють важливість повноцінного діагностичного етапу [87, 88, 128, 170]. Хоча ці результати не можна прямо переносити на всі випадки неатипової гіперплазії, вони демонструють, що якість забору матеріалу та точність морфологічної оцінки є критичними для безпечного вибору лікувальної тактики.

Сучасна морфологія поступово рухається до інтеграції імуногістохімічних і молекулярних маркерів. Панелі PTEN (phosphatase and tensin homolog), PAX2 (paired box gene 2) і β -catenin можуть допомагати в уточненні складних випадків і виявленні ендометріоїдної інтраепітеліальної неоплазії, а молекулярна класифікація відкриває можливість точніше прогнозувати відповідь на лікування та ризик рецидиву [80, 120, 123, 137, 138, 142, 154, 182]. Особливо перспективним є поєднання класичної гістології з біомаркерами прогестинової чутливості, адже саме недостатня відповідь на прогестини лежить в основі багатьох рецидивів.

Отже, класифікація гіперплазії ендометрія сьогодні має сприйматися не як суто патоморфологічна формальність, а як інструмент клінічного прогнозування. Для пацієнток пізнього репродуктивного віку особливо важливо не обмежуватися назвою гістологічної форми, а оцінювати її в контексті віку, симптомів, метаболічного профілю, повторності процесу, ультразвукових ознак і якості отриманого матеріалу [38, 87, 129, 136].

У сучасній літературі також підкреслюється проблема міжспостерігачевої варіабельності при оцінці гіперпластичних процесів ендометрія. Навіть досвідчені патологи можуть по-різному трактувати прикордонні випадки, особливо коли йдеться про розмежування складної неатипової гіперплазії, EIN/атипової гіперплазії та змін у поліпах. Це створює клінічний ризик як недооцінки, так і надмірної радикалізації лікування. Тому оптимальним є не формальне прийняття одного висновку, а співставлення морфології з клінічними даними, ультразвуковою картиною, факторами ризику та, за потреби, повторна експертна патоморфологічна оцінка [68, 129, 150, 166].

Практична складність морфологічної класифікації полягає ще й у тому, що гістологічний висновок є результатом аналізу конкретного фрагмента тканини, тоді як патологічний процес у порожнині матки може бути неоднорідним. У межах одного ендометрія можуть співіснувати ділянки простої проліферації, поліпозної трансформації, локальної атипії або ранніх неопластичних змін. Саме тому якість забору матеріалу, достатній обсяг зразка та клінічна інтерпретація результату мають не менше значення, ніж сама гістологічна термінологія. Для рецидивуючих форм це принципово важливо, оскільки повторний процес може бути не лише поверненням попередньої патології, а й проявом більш складної біологічної трансформації ендометрія [37, 53, 83, 86, 123, 129, 199].

1.5. Діагностичний алгоритм: від клінічної настороженості до морфологічної верифікації

Діагностика гіперплазії ендометрія повинна відповідати на кілька запитань: чи є у пацієнтки патологічна проліферація ендометрія, який її морфологічний тип, чи існує ризик прихованої карциноми, і чи можна безпечно

обрати консервативну тактику. Тому сучасний діагностичний маршрут не може обмежуватися лише ультразвуковим висновком або лише “сліпою” біопсією; він має поєднувати клінічні дані, візуалізацію, адекватний забір матеріалу та патоморфологічну інтерпретацію [37, 53, 72, 83, 86, 110, 148, 149, 199].

Нормативно-клінічна основа ведення пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія в Україні повинна розглядатися не лише через призму документації щодо аномальних маткових кровотеч, а й з урахуванням спеціалізованого протоколу щодо гіперплазії ендометрія. Для оцінки пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) чинним залишається Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2016 № 353 [17]. Водночас безпосереднім профільним нормативним документом для діагностики, лікування та маршрутизації пацієнток із гіперплазією ендометрія є наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.05.2021 № 869, яким затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» та відповідну клінічну настанову, засновану на доказах [19, 20]. Саме тому в сучасному клінічному маршруті пацієнтки з підозрою на гіперплазію ендометрія АМК слід розглядати як провідний клінічний симптом, але подальша діагностично-лікувальна тактика має будуватися відповідно до спеціалізованого протоколу з гіперплазії ендометрія 2021 року.

Український протокол 2021 року узгоджується з основними положеннями міжнародних керівництв, зокрема RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67 щодо ведення гіперплазії ендометрія, ACOG Clinical Consensus No. 5 щодо ведення ендометріюїдної інтраепітеліальної неоплазії/атипової гіперплазії ендометрія та NICE NG88 щодо оцінки й ведення рясних менструальних кровотеч [38, 135, 147]. Спільною позицією цих документів є необхідність морфологічної верифікації гіперплазії ендометрія, диференціації форм без атипії та з атипією/ендометріюїдною інтраепітеліальною неоплазією, оцінки індивідуальних факторів ризику, а також вибору між консервативною та

хірургічною тактикою з урахуванням віку, репродуктивних планів, метаболічного профілю, ризику раку ендометрія й очікуваної прихильності до тривалого спостереження.

Першим клінічним сигналом найчастіше є аномальна маткова кровотеча. У жінок пізнього репродуктивного віку вона потребує особливо уважної оцінки, тому що може бути проявом як функціональних ановуляторних порушень, так і поліпів, аденоміозу, субмукозної лейоміоми, неатипової гіперплазії, EIN/атипової гіперплазії або початкового раку ендометрія [104, 110, 148, 171]. Саме тому клінічна настороженість має базуватися не лише на інтенсивності кровотечі, а й на віці, ІМТ, тривалості симптомів, характері циклу, медикаментозному анамнезі та супутніх факторах ризику.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження є першим інструментальним методом оцінки. Воно дозволяє визначити товщину та структуру ендометрія, наявність осередкових утворень, неоднорідність М-ехо, патологію міометрія та яєчників. Водночас товщина ендометрія у жінок репродуктивного та перименопаузального віку не може трактуватися ізольовано, адже залежить від фази циклу, овуляторності, гормональної терапії та супутньої патології [52, 110, 158, 184]. Тому ультразвукове дослідження (УЗД) має бути методом стратифікації ризику, але не заміною морфологічної верифікації.

Морфологічна верифікація є ключовою умовою встановлення діагнозу гіперплазії ендометрія та вибору подальшої тактики лікування. У клінічній практиці матеріал отримують за допомогою аспіраційної біопсії, Pipelle-біопсії, прицільної гістероскопічної біопсії, а в окремих випадках — шляхом діагностичного вишкрібання. Вибір методу залежить від віку пацієнтки, характеру кровотечі, ультразвукової картини, підозри на локальний процес і потреби у візуальному контролі порожнини матки.

Діагностична інформативність біопсії значною мірою визначається тим, наскільки репрезентативним є отриманий матеріал. Дифузні зміни ендометрія зазвичай виявляються надійніше, тоді як осередкові проліферативні ділянки, поліпи або локальні зони з більш вираженими морфологічними змінами можуть залишитися поза зоною неприцільного забору [37, 72, 149, 199]. Саме тому за

неоднорідної структури ендометрія або рецидивуючого перебігу перевагу слід надавати методам, які дозволяють візуально оцінити порожнину матки та виконати біопсію з найбільш змінених ділянок.

Гістероскопія має особливу цінність у випадках рецидиву, неоднорідного ендометрія, підозри на поліпоз або невідповідності між клінікою, УЗД та попередньою гістологією. Вона дозволяє не лише оглянути порожнину матки, а й отримати матеріал саме з підозрілих ділянок [83, 85, 86, 168]. Для пацієнток пізнього репродуктивного віку це принципово, бо в них частіше поєднуються дифузні гіперпластичні зміни, осередкові ураження та супутня внутрішньоматкова патологія.

Прогностичні моделі, номограми, радіомічний аналіз, алгоритми машинного навчання та мінімально інвазивні молекулярні тести поступово входять у дослідження, присвячені оцінці ризику гіперплазії та раку ендометрія. Їх розглядають як допоміжні інструменти для попереднього відбору пацієнток, визначення потреби в поглибленій діагностиці та уточнення індивідуального ризику злоякісної трансформації [41, 43, 53, 78, 115, 148, 155, 191].

Водночас ці підходи не замінюють морфологічного підтвердження діагнозу. Їх доцільно використовувати як елемент клінічної навігації: вони можуть підвищувати точність маршрутизації пацієнток, допомагати визначити групи підвищеного ризику та обґрунтувати потребу в гістероскопії або біопсії. Остаточне рішення щодо характеру гіперпластичного процесу, наявності атипії та вибору лікувальної тактики має спиратися на тканинну верифікацію.

Отже, оптимальний діагностичний алгоритм при гіперплазії ендометрія має бути багаторівневим. Він включає оцінку симптомів і факторів ризику, трансвагінальне УЗД, морфологічну верифікацію, за показаннями — гістероскопію, а в перспективі — використання прогностичних і молекулярних інструментів. Для жінок пізнього репродуктивного віку з повторним перебігом саме така послідовність дає змогу не лише підтвердити діагноз, а й не пропустити клінічно значущу патологію [37, 53, 72, 83, 86, 110, 148, 149, 199].

Важливим компонентом сучасної діагностики є оцінка не лише самого ендометрія, а й фону, на якому він змінюється. Доцільним є включення в первинний алгоритм визначення індексу маси тіла, окружності талії, показників вуглеводного обміну, ознак інсулінорезистентності, супутніх ендокринних порушень і медикаментозних впливів. Така інформація не замінює морфології, але дозволяє з самого початку бачити пацієнтку не як носійку “потовщеного ендометрія”, а як особу з певним ризиковим профілем. Поєднання клінічних даних, ультразвукової картини, анамнезу рецидивів, метаболічного профілю та морфологічних результатів формує основу для прогнозування повторного розвитку гіперпластичного процесу і вибору протирецидивної тактики [51, 69, 115, 156, 186].

У діагностичному маршруті важливо своєчасно визначити ситуації, у яких подальше спостереження вже не є достатнім і потрібна інвазивна верифікація стану ендометрія. Для жінок пізнього репродуктивного віку це має особливу практичну вагу, оскільки нерегулярні кровотечі в цьому періоді іноді розцінюють як прояв вікової гормональної перебудови. Водночас саме поєднання аномальних маткових кровотеч із метаболічними чинниками ризику, неоднорідною ультразвуковою картиною або повторним характером симптомів повинно бути підставою для активнішої діагностичної тактики.

Такий підхід зменшує ризик запізненого виявлення більш значущих морфологічних змін, зокрема атипової гіперплазії або початкових форм раку ендометрія, і дозволяє обґрунтовано обирати між динамічним контролем, гістероскопією, біопсією та подальшим лікуванням.

Тому повторні, рясні, тривалі або міжменструальні кровотечі мають оцінюватися не як “звичний” перименопаузальний симптом, а як клінічний маркер, що потребує структурованого обстеження [100, 110, 148, 158].

1.6. Лікування гіперплазії ендометрія: від стандартної терапії до персоналізованої тактики

Верифікація діагнозу визначає подальшу лікувальну стратегію, тому наступним питанням є ефективність консервативних підходів. Сучасне лікування гіперплазії ендометрія вже не може будуватися за принципом

однакової схеми для всіх пацієнок. Тактика залежить від морфологічної форми, віку, репродуктивних планів, ризику прихованої карциноми, наявності рецидивів, метаболічного профілю та очікуваної відповіді на прогестини [38, 49, 75, 77, 131, 147, 189]. Особливо це стосується жінок пізнього репродуктивного віку, у яких клінічне рішення часто має балансувати між збереженням матки, якістю життя і онкологічною безпекою.

Для неатипової гіперплазії основою лікування залишається прогестинова терапія. Її завдання — пригальмувати проліферацію, забезпечити секреторну трансформацію ендометрія і досягти морфологічної регресії. Однак сама наявність прогестину в схемі ще не гарантує успіху. Важливими є шлях введення, тривалість терапії, прихильність пацієнтки, маса тіла, інсулінорезистентність, попередні рецидиви і стан рецепторного апарату ендометрія [77, 131, 162, 189].

Відповідно до українського уніфікованого клінічного протоколу «Гіперплазія ендометрія» 2021 року та міжнародних рекомендацій RCOG/BSGE, вибір лікувальної тактики має визначатися морфологічним типом гіперплазії, наявністю або відсутністю атиpii, репродуктивними планами пацієнтки, факторами ризику раку ендометрія та можливістю забезпечити належний морфологічний контроль у динаміці [19, 20, 147]. Такий підхід є принципово важливим для жінок пізнього репродуктивного віку, оскільки в цій групі частіше поєднуються АМК, ановуляторні порушення, ожиріння, інсулінорезистентність і супутня внутрішньоматкова патологія.

Левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система є одним із найбільш доказових інструментів консервативного лікування і профілактики повторного процесу. Систематичні огляди демонструють її високу ефективність у регресії гіперплазії, особливо порівняно з частиною пероральних режимів, а також важливу роль у тривалому контролі ендометрія [36, 77, 131, 162]. Для жінок пізнього репродуктивного віку перевага цього підходу полягає у локальній дії, тривалості ефекту та меншій залежності від щоденного прийому препарату.

При EIN/атиповій гіперплазії клінічна тактика є більш онкологічно орієнтованою. У пацієнток, які не планують вагітність і не мають протипоказань, стандартом часто залишається гістеректомія, оскільки йдеться про передраковий стан із ризиком супутнього раку ендометрія [38, 63, 87, 128, 170]. Органозберігальна тактика можлива, але лише за суворих умов: якісна верифікація діагнозу, виключення інвазії, інформована згода, чіткий графік морфологічного контролю і готовність змінити тактику за відсутності відповіді.

У пацієнток, для яких важливим є збереження фертильності або в яких хірургічне лікування пов'язане з підвищеним ризиком, застосовують органозберігальні підходи. До них належать системні прогестини, левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система, поєднання гормональної терапії з гістероскопічним видаленням локальних патологічних змін, а також повторні курси консервативного лікування у разі рецидиву [34, 57, 66, 85, 107, 146, 151, 195]. Вибір такої тактики потребує ретельної морфологічної верифікації, виключення атипії, оцінки індивідуального ризику та готовності пацієнтки до регулярного динамічного контролю. Ефективність лікування в цій ситуації має оцінюватися не лише за фактом регресії гіперплазії, а й за стійкістю ремісії та безпекою тривалого спостереження.

Метформін вивчається як можливий ад'ювантний компонент у пацієнток з інсулінорезистентністю, ожирінням та іншими проявами метаболічної дисфункції. Наявні дані свідчать, що поєднання прогестинової терапії з корекцією метаболічного фону може покращувати відповідь у частини пацієнток, однак місце метформіну в рутинному веденні хворих із гіперплазією ендометрія остаточно не визначене [33, 56, 92, 153, 157, 196]. Тому його доцільно розглядати не як самостійний засіб проти рецидивної терапії, а як потенційне доповнення у пацієнток із підтвердженими метаболічними порушеннями.

Окремий інтерес становлять підходи, спрямовані на зниження маси тіла та поліпшення метаболічного профілю, зокрема застосування агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1. Для пацієнток з ожирінням цей напрям є патогенетично обґрунтованим, оскільки зменшення маси тіла,

інсулінорезистентності та хронічного низькоінтенсивного запалення може впливати на умови, у яких формується проліферативна активність ендометрія [95, 97, 174, 190, 197, 198]. Водночас роль таких препаратів саме в лікуванні або профілактиці рецидивів гіперплазії ендометрія потребує подальшого вивчення, тому на цьому етапі їх слід розглядати як перспективний метаболічний напрям, а не як усталену гінекологічну терапевтичну опцію.

Таким чином, лікування гіперплазії ендометрія має включати не лише індукцію регресії, а й подальший протирецидивний супровід. У практичній моделі це означає: правильно верифікувати форму ураження, обрати адекватний гормональний або хірургічний шлях, оцінити метаболічні чинники, забезпечити контроль відповіді та передбачити тривалу профілактику повторного розвитку процесу [62, 77, 95, 131, 133, 151, 157, 162, 174, 186, 189].

Персоналізація терапії передбачає також чесне обговорення з пацієнткою очікуваної тривалості лікування, необхідності контролю та можливих варіантів зміни тактики. Протирецидивне ведення пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія має спиратися на заздалегідь визначений план спостереження. Для клінічної практики важливо не лише обрати антипроліферативну терапію, а й одразу визначити тривалість лікування, строки контрольного ультразвукового та морфологічного оцінювання, критерії регресії, ознаки недостатньої відповіді та умови перегляду тактики [38, 66, 75, 107, 147, 189].

Окреме значення має прихильність пацієнтки до лікування. Тривала терапія потребує зрозумілого пояснення очікуваного ефекту, можливих побічних реакцій, ризику рецидиву та необхідності повторного контролю навіть після зменшення кровотеч або нормалізації ультразвукової картини. Без такого маршруту досягнута морфологічна регресія може залишатися нестійкою, особливо у жінок із метаболічними порушеннями, повторними епізодами гіперплазії або перервами у спостереженні.

Кінцевою метою лікування має бути не лише тимчасове зменшення клінічних проявів чи нормалізація товщини ендометрія, а морфологічно підтверджена регресія процесу, зниження ризику повторного розвитку захворювання та формування безпечного плану подальшого контролю.

Для жінки з одноразовим епізодом неатипової гіперплазії без значних метаболічних порушень достатньою метою може бути морфологічна регресія і подальше спостереження. Натомість у жінок пізнього репродуктивного віку з ожирінням, інсулінорезистентністю, повторними кровотечами або попередніми рецидивами мета повинна бути ширшою: досягти регресії, стабілізувати ендометрій і зменшити ймовірність повторного патологічного росту. Саме ця відмінність пояснює, чому однакова формальна схема лікування не завжди є однаково правильною для різних пацієток [77, 95, 131, 151, 157, 162, 174, 189].

1.7. Метаболічні чинники, прогестин-резистентність і профілактика рецидиву

Рецидив гіперплазії ендометрія не слід сприймати як просте повернення попереднього діагнозу. Частіше це сигнал, що патогенетичні умови, які сформували захворювання, залишилися активними. У жінок пізнього репродуктивного віку такими умовами найчастіше є ановуляція, ожиріння, інсулінорезистентність, хронічне низькорівневе запалення, порушення рецепторної відповіді та зниження чутливості до прогестинів [74, 119, 126, 140, 186, 200].

Ожиріння має ключове значення для рецидиву. Воно підтримує периферичну естрогенізацію, формує прозапальний фон, поглиблює інсулінорезистентність і змінює тканинні умови, у яких функціонує ендометрій. Систематичні огляди щодо контролю ваги при гіперплазії ендометрія свідчать, що зниження маси тіла може сприяти регресії або зменшенню ризику патології, хоча доказова база ще не є повністю однорідною [132, 133, 161]. Проте з клінічної точки зору очевидно: без роботи з масою тіла у пацієток з ожирінням протирецидивна стратегія буде неповною.

Інсулінорезистентність має значення не лише для формування первинного гіперпластичного процесу, а й для подальшої відповіді ендометрія на консервативне лікування. У пацієток із метаболічним синдромом, ожирінням та порушенням вуглеводного обміну частіше формується біологічне середовище, у якому проліферативна активність ендометрія підтримується навіть на тлі гормональної терапії.

Дані щодо органозберігального лікування атипової гіперплазії та раннього раку ендометрія свідчать, що поєднання метаболічного синдрому й інсулінорезистентності може мати прогностичне значення щодо ризику рецидиву або неповної відповіді на терапію [54, 69, 74, 156, 186]. Ці результати не можна прямо ототожнювати з неатиповими формами гіперплазії, однак вони підтверджують важливість метаболічного контексту для оцінки стабільності ремісії.

Для рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія це має практичне значення: відповідь на лікування визначається не лише вибором прогестинового препарату, а й наявністю інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, дисліпідемії та хронічного низькоінтенсивного запалення. Тому метаболічний профіль пацієнтки доцільно враховувати під час прогнозування рецидиву та планування протирецидивної тактики.

Прогестин-резистентність є однією з найважливіших причин неповної відповіді та рецидиву. Вона може бути пов'язана зі зниженням експресії рецепторів прогестерону, зміною їх функціональної активності, активацією PI3K/AKT/mTOR, порушенням апоптозу, епігенетичними механізмами та впливом прозапального мікрооточення [109, 119, 125, 126, 140, 165]. Тому повторний епізод після стандартного лікування має спонукати не до механічного повторення тієї самої схеми, а до переоцінки ризиків і механізмів неефективності.

Сучасні молекулярні маркери можуть допомагати в ідентифікації пацієнток з несприятливим прогнозом. Дефіцит системи репарації неспарених основ ДНК (mismatch repair deficiency, MMR-дефіцит), аномальна експресія p53, окремі імуногістохімічні маркери та молекулярна класифікація пов'язуються з відповіддю на органозберігальне лікування і ризиком рецидиву [80, 142, 143, 145, 180, 182, 192, 193]. Поки ці підходи ще не стали рутинними для кожної пацієнтки з неатиповою гіперплазією, але вони задають напрям майбутньої персоналізованої профілактики.

Профілактика рецидиву має бути багатокомпонентною. Вона включає контроль кровотеч, повторну морфологічну оцінку за показаннями,

ультразвуковий моніторинг, оцінку ІМТ, глікемії, інсулінорезистентності, корекцію метаболічного синдрому, вибір адекватного прогестинового режиму і план спостереження після досягнення регресії [62, 77, 117, 131, 133, 168, 186, 189]. У такій моделі пацієнтка не “випадає” з нагляду після тимчасового покращення, а залишається у системі контрольованого супроводу.

Отже, рецидивуюча гіперплазія ендометрія у пізньому репродуктивному віці є наслідком поєднаної дії гормональних, метаболічних і тканинно-рецепторних чинників. Її профілактика має бути не продовженням старої схеми, а персоналізованою стратегією, у якій лікування ендометрія поєднується з корекцією системних факторів ризику [132, 133, 140, 156, 161, 186].

Прогестин-резистентність доцільно розглядати як клініко-біологічний феномен, що проявляється не лише відсутністю повної морфологічної відповіді, а й нестійкістю досягнутого ефекту. Повторний розвиток гіперплазії після проведеного лікування свідчить про нестійкість досягнутої ремісії та потребує уточнення причин недостатнього контролю захворювання. У таких випадках слід оцінити, чи зберігаються умови, які підтримують проліферативну активність ендометрія: недостатній прогестероновий вплив, інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, хронічне запально-імуне тло або низька прихильність до терапії.

Тому при рецидиві доцільною є не автоматична заміна або повторення попередньої схеми, а повторна клініко-морфологічна оцінка. Вона має включати перевірку морфологічного діагнозу, аналіз якості попереднього забору матеріалу, оцінку метаболічних чинників, прихильності до лікування та регулярності спостереження. Залежно від отриманих даних можуть бути обґрунтовані перехід на левоноргестрел-вивільнювальну внутрішньоматкову систему, комбіновані підходи, посилення метаболічної корекції або перегляд усього лікувального маршруту [62, 80, 120, 140, 142, 182].

У контексті профілактики рецидиву особливо важливо не зводити метаболічну корекцію до загальної поради “зменшити вагу”. Для пацієнтки це є недостатньою як самостійна рекомендація, оскільки контроль маси тіла, інсулінорезистентності та метаболічного синдрому є частиною лікування

ендометрія, а не другорядною рекомендацією. Навіть помірне покращення метаболічного профілю може зменшувати інтенсивність естрогензалежної стимуляції, покращувати тканинну відповідь на прогестини та знижувати імовірність повторного проліферативного зсуву [132, 133, 139, 157, 161].

1.8. Невирішені питання доказової бази та обмеження існуючих підходів

Попри велику кількість сучасних публікацій, проблема рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку залишається недостатньо структурованою. Настанови достатньо чітко описують базову діагностику, ведення неатипової гіперплазії та EIN/атипової гіперплазії, але значно менш детально відповідають на питання, як саме прогнозувати і попереджати повторний процес у конкретної пацієнтки [38, 49, 75, 96, 124, 147, 189].

Перше обмеження полягає в неоднорідності досліджуваних груп. У багатьох роботах разом аналізують жінок різного віку, з різними морфологічними формами, різним ІМТ, різними репродуктивними планами і різними методами лікування. Такі дані корисні для загального розуміння, але вони не завжди дають точну відповідь для пацієнтки 36–45 років з повторними кровотечами, метаболічними порушеннями і попередньою недостатньою відповіддю на прогестини [65, 136, 151, 189].

Друге обмеження - різні визначення рецидиву. Ще одним чинником, який ускладнює інтерпретацію літературних даних, є неоднакове трактування самого поняття рецидиву. У частині досліджень повторний розвиток гіперплазії фіксують лише після морфологічного підтвердження, в інших — враховують клінічне повернення аномальних маткових кровотеч, ультразвукове потовщення або неоднорідність ендометрія, а іноді й сам факт повторного призначення лікування [58, 117, 146].

Такі відмінності у критеріях впливають на оцінку частоти рецидивів, тривалості ремісії та результативності консервативної терапії. Порівняння досліджень стає менш точним, оскільки під одним терміном можуть об'єднуватися різні клінічні ситуації: морфологічно підтверджений рецидив,

підозра на повторний процес за даними ультразвукового дослідження або повторне звернення пацієнтки з кровотечею.

Для практичної роботи це означає, що лікар має оцінювати ризик повторного розвитку гіперплазії не за одним показником, а за сукупністю даних: анамнезом рецидиву, характером кровотеч, ультразвуковою картиною, результатами морфологічного дослідження, метаболічним профілем і прихильністю пацієнтки до спостереження. Саме тому доцільним є використання не лише описового підходу, а й клінічно зручної моделі стратифікації ризику.

Третя прогалина стосується інтеграції метаболічних і молекулярних параметрів. Окремі дослідження переконливо демонструють роль ожиріння, інсулінорезистентності, MMR-дефіциту, p53-аномалій, PTEN/PAX2/ β -catenin та інших маркерів, але ці показники рідко об'єднані в практичну клінічну модель для рутинного використання [120, 123, 137, 138, 142, 145, 180, 186]. У результаті персоналізований підхід часто декларується, але не завжди має чітке прикладне втілення.

Четверта невирішена проблема - раннє виявлення прогестин-резистентності. Сьогодні вже зрозуміло, що частина пацієнток біологічно гірше відповідає на прогестини, але у повсякденній практиці немає універсального, простого та валідованого тесту, який до початку лікування дозволив би надійно передбачити таку відповідь [109, 119, 125, 140, 165]. Через це пацієнтки іноді проходять кілька курсів недостатньо ефективної терапії, перш ніж тактика переглядається.

П'яте обмеження - недостатній акцент на профілактиці. Більшість робіт оцінює регресію як основний результат лікування, тоді як для жінок пізнього репродуктивного віку не менш важлива стійкість ремісії. Досягти регресу на 3–6 місяців - це лише частина завдання; справжній клінічний успіх полягає у зменшенні ризику повторного процесу, уникненні надмірних інвазивних втручань і своєчасному виявленні пацієнток, у яких консервативний шлях стає небезпечним або неефективним [62, 131, 133, 168, 189].

Отже, сучасна доказова база створює міцний фундамент, але ще не дає завершеної відповіді щодо ведення рецидивуючої гіперплазії ендометрія у пізньому репродуктивному віці. Найбільш перспективним є створення моделі, яка поєднує морфологічний тип, клінічні прояви, метаболічний статус, попередню відповідь на лікування та, за можливості, молекулярні маркери. Саме така модель може перевести профілактику рецидиву з рівня загальних порад у площину прогнозованої та персоналізованої клінічної дії [100, 115, 186, 187].

Ще одна прогалина стосується інтеграції пацієнт-орієнтованих результатів. У більшості досліджень головними кінцевими точками залишаються регресія, персистенція, прогресія або рецидив. Проте для жінки не менш важливими є інтенсивність кровотеч, анемізація, біль, сексуальне здоров'я, тривога, якість життя, прийнятність методу лікування та готовність до тривалого спостереження. Без урахування цих параметрів навіть доказово правильна схема може виявитися погано реалізованою в реальній практиці. Тому майбутні алгоритми повинні поєднувати онкологічну безпеку, патогенетичну обґрунтованість і прийнятність лікування для пацієнтки [39, 60, 71, 112, 195].

Недостатньо розробленим залишається і питання практичного прогнозування рецидиву в умовах звичайної гінекологічної допомоги. Більшість сучасних моделей ризику створюється на основі ретроспективних вибірок або спеціалізованих онкогінекологічних центрів, тоді як значна частина пацієнток із неатиповою гіперплазією спостерігається в амбулаторній практиці. Саме там лікарю потрібні прості, але науково обґрунтовані критерії: кого можна вести стандартно, кому потрібен коротший інтервал контролю, кому доцільно одразу посилити метаболічну корекцію, а кого слід скерувати на експертну гістероскопічну або патоморфологічну оцінку [78, 100, 115, 148, 187].

1.9. Узагальнення літературних даних та обґрунтування напряму власного дослідження

Узагальнення наведених клінічних і патогенетичних даних дає змогу сформулювати підходи до прогнозування повторних епізодів захворювання. Аналіз сучасної літератури свідчить, що гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є не просто локальною патологією слизової оболонки матки. Це клінічний прояв складної взаємодії гормональних, метаболічних, запальних, рецепторних і молекулярних механізмів. Саме тому однакова гістологічна форма може мати різний перебіг, різну відповідь на терапію і різний ризик повторного розвитку [49, 74, 81, 119, 126, 140, 177, 186, 200].

Пізній репродуктивний вік є окремим клінічним контекстом. Він поєднує залишкову репродуктивну активність, підвищення частоти ановуляторних циклів, накопичення метаболічних чинників ризику, частішу супутню патологію матки і зростання онкологічної настороженості. Тому для цієї групи пацієнток недостатньо лише досягти морфологічної регресії. Необхідно оцінити, чи буде цей результат стійким, чи залишаються активними чинники рецидиву, і який формат подальшого спостереження є безпечним [51, 75, 132, 177, 186].

Сучасні рекомендації достатньо чітко визначають роль морфологічної верифікації, гістероскопії, прогестинової терапії, LNG-IUS і хірургічного лікування при атипових формах [38, 77, 131, 147, 162]. Проте саме профілактика рецидиву поки що залишається менш стандартизованою. У клінічній практиці часто бракує зручного алгоритму, який би поєднував морфологічні, метаболічні та прогностичні критерії в одну зрозумілу систему прийняття рішень.

Особливе значення мають метаболічні фактори. Ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та метаболічний синдром мають значення не лише як супутні стани у пацієнток із гіперплазією ендометрія. Їх поєднання може змінювати гормональне середовище, посилювати периферичну естрогенізацію, підтримувати хронічне низькоінтенсивне запалення та

активувати сигнальні шляхи, пов'язані з клітинною проліферацією [54, 69, 74, 156, 186, 200].

За таких умов відповідь ендометрія на прогестинову терапію може бути менш стабільною, особливо у пацієнок із абдомінальним ожирінням та вираженою інсулінорезистентністю. Тому персоналізація лікування має передбачати не тільки вибір гормонального препарату, а й оцінку метаболічного профілю, виявлення чинників нестійкої ремісії та корекцію модифікованих факторів ризику.

Окреме місце в цій проблемі займає прогестинова резистентність. Її формування пов'язують не лише з особливостями рецепторного апарату ендометрія, а й із системним метаболічним і прозапальним фоном, який може знижувати чутливість тканини до антипроліферативного впливу прогестерону. Саме тому у пацієнок із рецидивуючим перебігом доцільно оцінювати не тільки морфологічний результат лікування, а й умови, у яких цей результат був досягнутий. Вона пояснює, чому частина пацієнок не досягає очікуваного ефекту або швидко повертається до рецидиву після припинення лікування. У майбутньому саме поєднання клінічних даних із рецепторними, імуногістохімічними та молекулярними маркерами може стати основою більш точного прогнозування відповіді [119, 120, 125, 140, 142, 165, 180].

Таким чином, наукове обґрунтування подальшого дослідження полягає у необхідності перейти від описового ведення гіперплазії ендометрія до персоналізованої лікувально-профілактичної стратегії. Для жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючим перебігом така стратегія має поєднувати морфологічну верифікацію, оцінку метаболічного статусу, аналіз попередньої відповіді на терапію, врахування ризику прогестин-резистентності та структурований протирецидивний супровід [100, 115, 186, 187]. Саме цей напрям є клінічно актуальним і науково виправданим, оскільки відповідає реальним потребам пацієнок, у яких стандартне лікування не завжди забезпечує стабільний довготривалий результат.

Отже, наукове обґрунтування подальшого дослідження полягає у необхідності створення більш цілісної лікувально-профілактичної моделі для

жінок пізнього репродуктивного віку. Така модель має враховувати морфологічну форму гіперплазії, клінічний перебіг, наявність аномальних маткових кровотеч, метаболічний профіль, попередню відповідь на терапію, ризик прогестин-резистентності та потребу в довготривалому спостереженні. Саме поєднання цих компонентів може забезпечити не лише ефективне лікування конкретного епізоду, а й реальне зниження ризику повторного розвитку патології, що є ключовим завданням сучасної персоналізованої гінекології [28, 38, 49, 56, 57, 58, 65, 75, 80, 81, 99, 107, 132, 133, 136, 139, 140, 146, 147, 150, 153, 176, 177, 182].

Аналіз сучасних даних свідчить, що гіперплазію ендометрія доцільно оцінювати не лише за морфологічним висновком, а й у зв'язку з клінічними умовами, у яких формується повторний гіперпластичний процес. Для рецидивуючого перебігу важливо встановити, які чинники підтримують нестійку ремісію у конкретної пацієнтки: ановуляторні цикли та недостатній прогестероновий вплив, метаболічна дисфункція, інсулінорезистентність, ожиріння, хронічне запально-імунне тло, неповна первинна верифікація або порушення подальшого спостереження.

Такий підхід змінює акцент із простого підтвердження повторного морфологічного епізоду на з'ясування його клінічних передумов [39, 51, 52, 78, 88, 112, 128, 156, 158, 162, 170]. Саме це є підставою для подальшої стратифікації ризику, вибору протирецидивної тактики та розроблення персоналізованого маршруту ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Висновки до розділу 1

Аналіз сучасних літературних джерел засвідчив, що гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є не лише локальним морфологічним процесом слизової оболонки матки, а складним гормонально-метаболічним, рецепторним і молекулярно зумовленим патологічним станом. Її клінічне значення визначається зв'язком з аномальними матковими кровотечами, залізодефіцитними станами, зниженням якості життя, потребою у

повторних інвазивних втручаннях, ризиком рецидивування та потенційною можливістю передракової трансформації.

Встановлено, що пізній репродуктивний вік є особливим клінічним періодом, у якому гіперпластичні процеси ендометрія формуються на тлі поєднання ановуляторних циклів, відносної або абсолютної гіперестрогенії, недостатньої прогестеронової протекції, ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, хронічного низькоінтенсивного запалення та супутньої патології матки. Тому в цій віковій групі однаковий морфологічний діагноз може мати різний клінічний перебіг, різну відповідь на терапію та різний ризик повторного розвитку патології.

Міжнародні клінічні настанови та чинні українські нормативні документи визначають морфологічну верифікацію як обов'язкову умову діагностики гіперплазії ендометрія. Саме гістологічний висновок дозволяє розмежувати неатипову гіперплазію, ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію/атипову гіперплазію та випадки, які потребують онкогінекологічної настороженості. Вибір лікувальної тактики при цьому залежить не лише від морфологічної форми, а й від віку пацієнтки, репродуктивних планів, супутніх факторів ризику, можливості регулярного контролю та очікуваної безпеки тривалого спостереження.

Водночас питання профілактики повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія залишаються менш уніфікованими, ніж первинна діагностика та початковий вибір лікування. Це особливо стосується жінок пізнього репродуктивного віку, у яких рецидив може формуватися на тлі поєднання гормональних, метаболічних, морфофункціональних та організаційних чинників. Тому для цієї групи пацієнток стандартного підтвердження діагнозу недостатньо; необхідна оцінка умов, які можуть підтримувати нестійку ремісію.

Морфологічна класифікація визначає базову безпеку подальшої тактики, однак її клінічне значення розкривається лише в поєднанні з іншими даними. При інтерпретації гістологічного висновку слід враховувати повторність процесу, характер аномальних маткових кровотеч, ультразвукову картину,

репрезентативність отриманого матеріалу, індекс маси тіла, метаболічний профіль, попередню відповідь на терапію та наявність факторів ризику раку ендометрія.

Діагностичний маршрут при гіперплазії ендометрія має будуватися послідовно: від оцінки скарг, анамнезу та факторів ризику - до трансвагінального ультразвукового дослідження, морфологічної верифікації, а за наявності неоднорідної структури ендометрія, підозри на локальний процес або рецидивуючого перебігу - до гістероскопії з прицільною біопсією. Така послідовність дозволяє не лише підтвердити діагноз, а й обґрунтувати подальшу протирецидивну тактику.

Особливе значення у жінок пізнього репродуктивного віку має недопущення недооцінки аномальних маткових кровотеч як «вікової норми», оскільки саме вони можуть бути першим проявом не лише гіперплазії без атипії, а й атипових або ранніх неопластичних змін ендометрія.

Лікування гіперплазії ендометрія повинно бути спрямоване не лише на досягнення короткострокової морфологічної регресії, а й на забезпечення стабільного довготривалого результату. Для неатипової гіперплазії основою терапії залишаються прогестинові режими, зокрема левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система, тоді як при EIN/атиповій гіперплазії тактика має бути більш онкологічно настороженою. Вибір між консервативним і хірургічним підходом має базуватися на індивідуальній оцінці ризику, репродуктивних планах і можливості якісного морфологічного контролю.

Узагальнення літературних даних показало, що рецидив гіперплазії ендометрія найчастіше пов'язаний не лише з недостатньою тривалістю або ефективністю попередньої терапії, а з персистенцією патогенетичних умов, які підтримують проліферативну активність ендометрія. До таких чинників належать ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, хронічне запалення, порушення рецепторної відповіді та прогестин-резистентність.

Недостатня або нестійка відповідь на прогестинову терапію може бути пов'язана з формуванням прогестинової резистентності. У цьому процесі

беруть участь різні механізми: зміна експресії рецепторів прогестерону, активація проліферативних сигнальних шляхів, епігенетичні порушення, локальне запально-імунне тло та метаболічна дисфункція. Їх поєднання може знижувати чутливість ендометрія до антипроліферативного впливу прогестерону і підтримувати умови для повторного розвитку гіперпластичного процесу.

У пацієнток із рецидивуючим перебігом це потребує ширшої клінічної оцінки, ніж просте повторення попередньої гормональної схеми. Доцільно повторно перевірити морфологічний діагноз, оцінити рецепторно-гормональний, метаболічний та запально-імунний фон, а також врахувати попередню відповідь на лікування, прихильність до терапії та регулярність спостереження.

Наявна доказова база створює достатнє підґрунтя для розуміння патогенезу, діагностики та лікування гіперплазії ендометрія, однак має низку обмежень: неоднорідність досліджуваних груп, різні критерії рецидиву, недостатню інтеграцію метаболічних і молекулярних маркерів у практичні алгоритми, а також обмежену увагу до довгострокової профілактики повторного процесу. Це ускладнює формування уніфікованої тактики для жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючим перебігом патології.

Отже, подальше дослідження є науково обґрунтованим і клінічно актуальним, оскільки спрямоване на удосконалення підходів до прогнозування, лікування та профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перспективним напрямом є створення персоналізованої лікувально-профілактичної моделі, яка поєднує морфологічну характеристику процесу, клінічний перебіг, метаболічний статус, попередню відповідь на терапію, ризик прогестин-резистентності та структурований динамічний супровід пацієнтки. Саме такий підхід може підвищити ефективність лікування, зменшити ризик рецидиву та забезпечити більшу онкологічну безпеку в цій категорії пацієнток.

Основні положення розділу 1 відображені у наукових публікаціях, у яких обґрунтовано клініко-патогенетичне значення гормонально-метаболічних

порушень у формуванні рецидивуючого перебігу гіперплазії ендометрія, визначено роль інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та прогестеронового дефіциту як предикторів повторного розвитку патології, а також представлено підходи до персоналізованої стратифікації ризику і профілактики рецидиву. Окремі аспекти інфекційно-запального та імунологічного фону репродуктивної патології висвітлено у публікації, присвяченій клініко-мікробіологічній ефективності імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок.

Основні положення розділу викладені в наукових публікаціях:

1. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2026-01-5>
2. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-4-10>
3. Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 8 (87). С. 59–67. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2025.349128. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2025.349128>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика дослідження

Дисертаційна робота присвячена вдосконаленню прогнозування, лікування та профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. У центрі дослідження перебуває не окремий морфологічний епізод, а цілісний клініко-патогенетичний профіль пацієнтки, у якому поєднуються репродуктивний анамнез, характер аномальних маткових кровотеч, гормональний статус, метаболічні порушення, ультразвукова картина та результати морфологічної верифікації.

Підставою для такого підходу стало розуміння того, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія у віці 36–45 років рідко є лише локальною

відповіддю ендометрія на естрогенну стимуляцію. Частіше вона формується на тлі поєднання ановуляції, відносної або абсолютної недостатності прогестеронової дії, інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та зміненої тканинної відповіді ендометрія на лікування [1–4]. За таких умов стандартна прогестинова терапія може забезпечити короточасну морфологічну регресію, але не завжди запобігає повторному розвитку патологічного процесу.

Дослідження виконувалося на клінічних базах Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та медичних закладів м. Києва. На цих базах проводили відбір пацієнток, клінічне спостереження, лабораторне обстеження, трансвагінальне ультразвукове дослідження, морфологічну верифікацію діагнозу та подальший контроль ефективності лікування.

За дизайном робота мала проспективний когортний характер із порівняльною оцінкою клінічних, гормональних, метаболічних, ультразвукових і морфологічних показників. Дослідження передбачало не лише опис вихідного стану пацієнток, а й оцінку результатів стандартної та персоналізованої терапії, визначення незалежних предикторів рецидиву і побудову практично орієнтованої прогностичної моделі.

Загальна клінічна когорта охопила 120 жінок пізнього репродуктивного віку. Пацієнток розподілили на три групи відповідно до клінічного варіанта перебігу гіперпластичного процесу та наявності або відсутності патології ендометрія:

- основна група - 60 пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія;
- група порівняння - 30 пацієнток із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія;
- контрольна група - 30 практично здорових жінок відповідного віку без структурної патології ендометрія.

Основну групу додатково поділили на дві терапевтичні підгрупи: підгрупу ІА, до якої увійшли 30 пацієнток, що отримували стандартну гормональну терапію, та підгрупу ІБ, до якої увійшли 30 пацієнток, яким

застосовували персоналізований алгоритм лікування з обов'язковою корекцією гормонально-метаболічних порушень.

Обраний дизайн дозволив порівняти первинну та рецидивуючу гіперплазію ендометрія за ключовими клініко-лабораторними параметрами, встановити чинники, які підвищують ризик повторного розвитку захворювання, і перевірити, чи може персоналізована стратегія зменшити частоту рецидивів упродовж 24 місяців спостереження.

Первинною кінцевою точкою був морфологічно підтверджений рецидив неатипової гіперплазії ендометрія протягом 24 місяців після завершення лікування. Вторинні кінцеві точки охоплювали частоту аномальних маткових кровотеч, динаміку клінічних проявів, товщину та структуру ендометрія за даними трансвагінального ультразвукового дослідження, показники гормонального й метаболічного профілю, а також прогностичну точність розробленої моделі ризику.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, вимог біоетики, добровільності участі, конфіденційності персональних даних і права пацієнтки припинити участь на будь-якому етапі. Протокол був погоджений локальною комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Усі учасниці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, проведення діагностичних і лікувальних процедур та використання анонімізованих клінічних даних у наукових цілях.

Діагностичні та лікувальні заходи узгоджували з чинною нормативною базою Міністерства охорони здоров'я України, уніфікованими клінічними протоколами і клінічними настановами щодо ведення аномальних маткових кровотеч та гіперпластичних процесів ендометрія, а також із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо діагностики, морфологічної верифікації та лікування неатипової гіперплазії ендометрія [5–9].

Методологічна логіка роботи ґрунтувалася на положенні, що профілактика рецидиву має бути спрямована не лише на тимчасове пригнічення проліферації ендометрія, а й на корекцію тих системних чинників, які

підтримують її повторне виникнення. Саме тому персоналізований алгоритм поєднував морфологічну безпеку, раціональну гормональну терапію, метаболічну стратифікацію, корекцію інсулінорезистентності та динамічне ризик-орієнтоване спостереження.

2.2. Матеріал дослідження

Матеріалом дослідження стали результати комплексного клініко-лабораторного, інструментального та морфологічного обстеження 120 жінок віком від 36 до 45 років. Пацієнтки зверталися по медичну допомогу з приводу аномальних маткових кровотеч, порушень менструального циклу, ультразвукових ознак патології ендометрія або перебували під динамічним наглядом після попереднього лікування гіперплазії ендометрія.

Вибір вікового інтервалу 36–45 років був принциповим. Пізній репродуктивний вік супроводжується зростанням частоти ановуляторних циклів, лютеїнової недостатності, надлишкової маси тіла, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та поєднаної патології матки. У цій категорії жінок гіперпластичні процеси частіше набувають рецидивуючого перебігу, тому потребують ширшої оцінки, ніж лише підтвердження морфологічного діагнозу.

До **основної групи** включили 60 жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Рецидивуючим перебігом вважали два і більше морфологічно підтверджені епізоди неатипової гіперплазії протягом останніх 24 місяців після завершення курсу лікування. Ця група була ключовою для аналізу предикторів рецидиву, оцінки терапевтичної відповіді та створення прогностичної моделі.

Групу порівняння сформували 30 пацієнток із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія без попередньо задокументованого рецидивуючого перебігу. Її залучення дало змогу відокремити ознаки, властиві первинному епізоду захворювання, від характеристик, які асоціюються саме з повторним розвитком патології.

Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок відповідного віку з регулярним менструальним циклом, без клінічних проявів аномальних

маткових кровотеч і без структурної патології ендометрія за даними ультразвукового обстеження. За наявності клінічних показань проводили додаткову морфологічну оцінку. Контрольна група використовувалася для визначення референтного клініко-лабораторного фону.

Критеріями включення були:

- вік 36–45 років;
- морфологічно підтверджена неатипова гіперплазія ендометрія;
- для основної групи - не менше двох підтверджених епізодів гіперплазії протягом 24 місяців після попереднього лікування;
- для групи порівняння - первинно виявлена неатипова гіперплазія без ознак рецидивуючого перебігу;
- можливість спостереження протягом 24 місяців;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- атипова гіперплазія ендометрія або ендометріоїдна інтраепітеліальна неоплазія;
- рак ендометрія або інші злоякісні новоутворення в анамнезі;
- вагітність або лактація;
- тяжкі соматичні захворювання у стадії декомпенсації;
- психічні захворювання або інші стани, що унеможливлювали усвідомлену участь;
- гормональна терапія протягом 6 місяців до включення, якщо вона могла змінити вихідний гормональний профіль;
- відмова від підписання інформованої згоди;
- неможливість повноцінного динамічного спостереження.

Неатиповий характер гіперплазії верифікували особливо ретельно, оскільки виявлення атипії або підозри на ендометріоїдну інтраепітеліальну неоплазію змінює клінічну тактику та переводить пацієнтку до іншої категорії онкогінекологічного ризику. Усі випадки, у яких морфологічне дослідження вказувало на атипову гіперплазію, неоплазію або злоякісний процес, із

дослідницького аналізу виключали та скеровували відповідно до чинних онкогінекологічних протоколів.

У межах основної групи сформували дві терапевтичні підгрупи. **Підгрупа IA** отримувала стандартну гормональну терапію, метою якої було досягнення морфологічної регресії гіперплазії ендометрія та подальший контроль стану ендометрія. У **підгрупі IB** застосовували персоналізований алгоритм, який, окрім гормонального лікування, передбачав оцінку та корекцію інсулінорезистентності, надлишкової маси тіла, абдомінального ожиріння, дисліпідемії та інших компонентів метаболічного ризику.

Для забезпечення коректного порівняльного аналізу пацієнтки були розподілені на клінічні групи з урахуванням характеру перебігу гіперпластичного процесу, наявності рецидивів, терапевтичної тактики та відсутності патології ендометрія у контрольній групі. Такий підхід дозволив не лише зіставити клініко-лабораторні характеристики різних варіантів неатипової гіперплазії ендометрія, а й оцінити ефективність стандартного та персоналізованого лікування. Загальну структуру клінічного матеріалу наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Структура клінічних груп дослідження

Група	Кількість пацієнток	Клінічна характеристика
Основна група	60	Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія
Підгрупа IA	30	Стандартна гормональна терапія
Підгрупа IB	30	Персоналізований алгоритм лікування з метаболічною корекцією
Група порівняння	30	Первинно виявлена неатипова гіперплазія ендометрія
Контрольна група	30	Практично здорові жінки без структурної патології ендометрія
Загальна кількість	120	Жінки пізнього репродуктивного віку

Примітка. Підгрупи IA та IB сформовано в межах основної групи для порівняння стандартної терапії та персоналізованого лікувального алгоритму.

Аналіз структури клінічних груп свідчить, що дизайн дослідження був побудований за принципом поетапного порівняння: від оцінки відмінностей між рецидивуючим і первинним перебігом неатипової гіперплазії ендометрія до визначення клінічної ефективності двох різних терапевтичних підходів.

Наявність контрольної групи дозволила сформувати умовну референтну базу для оцінки гормональних, метаболічних та ультразвукових показників у жінок пізнього репродуктивного віку без структурної патології ендометрія.

Особливе значення мало виділення в межах основної групи двох терапевтичних підгруп - ІА та ІБ. Це дало змогу не обмежуватися описовою характеристикою рецидивуючої гіперплазії ендометрія, а провести порівняльну оцінку стандартного гормонального лікування та персоналізованого алгоритму, який враховував не лише морфологічний стан ендометрія, але й системні гормонально-метаболічні чинники ризику. Саме така структура клінічного матеріалу забезпечила методологічну основу для подальшої побудови прогностичної моделі рецидиву та оцінки практичної значущості запропонованої лікувальної стратегії.

2.3. Етапи дослідження

Дослідження виконували послідовно, що забезпечило стандартизований вибір пацієнток, однаковий обсяг діагностичного обстеження, коректне формування груп, оцінку ефективності лікування та побудову прогностичної моделі ризику рецидиву.

На I, організаційно-методичному, етапі було визначено дизайн роботи, мету, завдання, критерії включення й виключення, структуру клінічних груп, перелік лабораторно-інструментальних методів і кінцеві точки. Для уніфікації збору інформації розробили індивідуальну карту пацієнтки, до якої вносили дані анамнезу, репродуктивного статусу, менструальної функції, попередніх епізодів гіперплазії, результатів морфологічних досліджень, антропометрії, гормонального та метаболічного профілю, ультразвукових параметрів і подальшого спостереження.

II етап передбачав клініко-лабораторну стратифікацію. Проводили первинне клінічне обстеження, морфологічну верифікацію діагнозу, оцінку гормонального й метаболічного профілю, трансвагінальне ультразвукове дослідження та визначення факторів, потенційно пов'язаних із рецидивуючим перебігом. Найбільшу увагу приділяли характеру менструального циклу,

частоті аномальних маткових кровотеч, кількості попередніх епізодів гіперплазії, тривалості ремісії, індексу маси тіла, окружності талії, рівням естрадіолу, прогестерону, інсуліну, НОМА-IR, показникам ліпідного профілю та ультразвуковій структурі ендометрія.

На III, лікувально-профілактичному, етапі пацієнтки основної групи отримували лікування відповідно до належності до терапевтичної підгрупи. У підгрупі IA застосовували стандартну гормональну терапію. У підгрупі IB гормональне лікування поєднували з метаболічною корекцією, модифікацією способу життя, контролем інсулінорезистентності, дисліпідемії та маси тіла. Метою цього етапу було не лише досягнення морфологічної регресії, а й зменшення впливу чинників, які підтримують повторну проліферацію ендометрія.

IV етап охоплював 24-місячне динамічне спостереження після завершення лікування. Оцінювали частоту рецидивів, характер менструальної функції, повторні аномальні маткові кровотечі, ультразвукову картину ендометрія, потребу в повторній біопсії або гістероскопії, а також зміни гормонально-метаболічних показників. Рецидивом вважали тільки повторне морфологічне підтвердження неатипової гіперплазії ендометрія.

На V етапі проводили статистичне опрацювання результатів. Було виконано однофакторний аналіз предикторів, багатофакторну логістичну регресію, ROC-аналіз, визначення оптимальних порогових значень, внутрішню bootstrap-валідацію та розробку клінічної шкали ризику. Завдяки цьому прогностична модель була не лише статистичним інструментом, а й основою для практичної стратифікації пацієнток за ризиком рецидиву.

З метою забезпечення послідовності виконання дослідження, уникнення методологічної фрагментарності та стандартизації оцінки клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних параметрів робота була поділена на кілька взаємопов'язаних етапів. Кожен етап мав окреме функціональне навантаження: від формування дизайну дослідження та клінічного набору пацієнток до динамічного спостереження, статистичного

аналізу та побудови прогностичної моделі. Основні етапи дисертаційного дослідження узагальнено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Основні етапи дисертаційного дослідження

Етап	Зміст етапу	Основна мета
I етап	Організаційно-методичне планування, етичне погодження, формування дизайну	Стандартизація протоколу дослідження
II етап	Клініко-лабораторна стратифікація пацієнток	Визначення вихідного профілю ризику
III етап	Проведення стандартного та персоналізованого лікування	Оцінка ефективності терапевтичних підходів
IV етап	Динамічне спостереження протягом 24 місяців	Виявлення морфологічно підтверджених рецидивів
V етап	Статистичний аналіз, ROC-аналіз, побудова моделі ризику	Розробка прогностичної моделі та клінічної шкали

Примітка. Послідовність етапів забезпечувала логічний перехід від клінічної характеристики пацієнток до оцінки ефективності персоналізованого алгоритму та моделювання ризику рецидиву.

Наведена етапність відображає логіку поступового переходу від клінічного спостереження до аналітичного узагальнення отриманих результатів. Організаційно-методичний етап забезпечив стандартизацію дослідницького протоколу, що було принципово важливим для однакового підходу до формування груп, збору анамнезу, проведення лабораторних та інструментальних обстежень.

Клініко-лабораторна стратифікація дозволила виділити найбільш значущі фактори, які потенційно впливали на ризик повторного розвитку гіперплазії ендометрія. Лікувально-профілактичний етап мав прикладне значення, оскільки саме на ньому порівнювали ефективність стандартної та персоналізованої терапевтичної тактики. Подальше 24-місячне спостереження забезпечило можливість оцінити не лише короткострокову відповідь на лікування, але й стійкість отриманого клінічного ефекту.

Заключний статистичний етап мав ключове значення для наукової новизни дослідження, оскільки дозволив перейти від опису окремих клініко-лабораторних відмінностей до створення практично орієнтованої прогностичної моделі ризику рецидиву. Таким чином, послідовність етапів забезпечила цілісність дослідження та логічний зв'язок між клінічною частиною роботи, лікувальним алгоритмом і математичним прогнозуванням.

Методологічні положення, структура груп, критерії включення та виключення, принципи оцінки гормонально-метаболічного профілю, статистичні підходи та побудова прогностичної моделі відображені в наукових публікаціях Дворник М. П. Зокрема, у публікації «Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку» представлено дизайн проспективного когортного дослідження, структуру клінічних груп, критерії рецидиву, терапевтичні підгрупи та основні параметри прогностичної моделі. У публікації «Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку» обґрунтовано вибір ІМТ, окружності талії, естрадіолу, прогестерону, інсуліну, HOMA-IR, тригліцеридів і ліпопротеїнів високої щільності як показників для поглибленого аналізу.

2.4. Методи клінічного обстеження та збору анамнестичних даних

Клінічне обстеження проводили за єдиним стандартизованим протоколом. Він передбачав послідовне вивчення скарг, менструального, репродуктивного, гінекологічного, соматичного та медикаментозного анамнезу. Така структура дозволяла оцінити не лише наявність гіперплазії ендометрія, а й клінічний контекст, у якому вона виникла або рецидивувала.

Під час збору скарг основну увагу приділяли проявам аномальних маткових кровотеч: рясним менструальним кровотечам, подовженню менструації, міжменструальним кров'янистим виділенням, нерегулярності циклу, повторним кровотечам після лікування, болю внизу живота, ознакам анемізації, слабкості, зниженню працездатності та погіршенню якості життя. Окремо фіксували тривалість симптомів, кількість звернень, попередні

морфологічно підтверджені епізоди гіперплазії та інтервал між лікуванням і повторним розвитком патології [1–4].

Менструальний анамнез включав вік менархе, регулярність і тривалість циклу, об'єм крововтрати, наявність міжменструальних або контактних кров'янистих виділень, ознаки ановуляторних циклів та попереднє застосування гормональних препаратів. Нерегулярні, тривалі або рясні кровотечі розглядали як підставу для обов'язкової морфологічної оцінки ендометрія відповідно до сучасних підходів до ведення аномальних маткових кровотеч [5–8].

Репродуктивний анамнез охоплював кількість вагітностей і пологів, репродуктивні втрати, медичні аборти, позаматкові вагітності, безпліддя, використання допоміжних репродуктивних технологій і репродуктивні плани пацієнтки. Для жінок пізнього репродуктивного віку цей блок мав особливе значення, оскільки вибір терапії залежить не лише від морфологічної форми гіперплазії, а й від потреби збереження фертильності, готовності до тривалого спостереження та прийнятності різних лікувальних режимів [9–12].

Гінекологічний анамнез включав відомості про запальні захворювання органів малого таза, хронічний ендометрит, поліпи ендометрія, лейоміому матки, аденоміоз, кісти яєчників, оперативні втручання на матці та додатках, гістероскопії, діагностичні вишкрібання, попередні гістологічні висновки та проведені курси лікування. Обов'язково уточнювали схему попередньої терапії, прихильність до неї, тривалість ремісії та можливі причини недостатньої відповіді.

Соматичний анамнез був спрямований на виявлення метаболічних, ендокринних і серцево-судинних чинників, здатних підтримувати проліферативну активність ендометрія. Оцінювали надлишкову масу тіла, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, захворювання щитоподібної залози, синдром полікістозних яєчників, патологію печінки та інші стани, що можуть впливати на метаболізм статевих стероїдів і відповідь на гормональну терапію [13–16].

Антропометричне обстеження включало визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла та окружності талії. Індекс маси тіла розраховували за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Значення $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ трактували як ожиріння. Окружність талії вимірювали у положенні стоячи посередині між нижнім краєм реберної дуги та гребенем клубової кістки. Цей показник використовували як маркер абдомінального ожиріння та метаболічного ризику.

Артеріальний тиск вимірювали після 5-хвилинного відпочинку у положенні сидячи, двічі з інтервалом 2–3 хвилини, із подальшим використанням середнього значення. Артеріальну гіпертензію враховували як компонент метаболічного ризику, тоді як основними змінними прогностичної моделі були HOMA-IR, IMT, рівень прогестерону та тригліцериди.

Збір анамнестичних даних мав не лише описове, а й прогностичне значення, оскільки саме клінічний анамнез дозволяв виявити пацієнток із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу гіперплазії ендометрія. Особливу увагу приділяли характеру аномальних маткових кровотеч, повторності епізодів захворювання, репродуктивному анамнезу, супутній гінекологічній патології та наявності метаболічних чинників ризику. Основні клініко-анамнестичні параметри, які оцінювалися у пацієнток досліджуваних груп, наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Основні клініко-анамнестичні параметри, що оцінювалися у пацієнток досліджуваних груп

Блок оцінки	Показники
Скарги	Аномальні маткові кровотечі, рясність і тривалість менструацій, міжменструальні виділення, біль, ознаки анемізації
Менструальний анамнез	Вік менархе, регулярність циклу, тривалість циклу, характер кровотеч, ознаки ановуляції
Репродуктивний анамнез	Вагітності, пологи, репродуктивні втрати, безпліддя, репродуктивні плани
Гінекологічний анамнез	Попередні епізоди гіперплазії, гістероскопії, вишкрібання, поліпи, лейоміома, аденоміоз, запальні захворювання

Блок оцінки	Показники
Соматичний анамнез	Ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ендокринна патологія
Антропометрія	Маса тіла, зріст, ІМТ, окружність талії

Примітка. ІМТ - індекс маси тіла. Анамнестичні дані збирали за індивідуальною картою пацієнтки з подальшим внесенням до електронної бази дослідження.

Представлені в таблиці клініко-анамнестичні параметри дозволяли комплексно оцінити не лише поточний стан пацієнтки, але й попередню історію перебігу захворювання. Це мало особливе значення для жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, у яких сам факт повторності патологічного процесу вже свідчив про недостатність стандартного підходу або наявність додаткових факторів, що підтримують проліферативні зміни ендометрія.

Оцінка менструальної функції давала можливість виявити непрямі ознаки ановуляції, прогестеронової недостатності та нестабільності ендометріальної відповіді. Репродуктивний анамнез був важливим для вибору тактики лікування, особливо у пацієнток, які зберігали репродуктивні плани. Гінекологічний анамнез дозволяв врахувати вплив супутньої патології матки, попередніх внутрішньоматкових втручань, поліпів ендометрія, аденоміозу та лейоміоми матки.

Водночас соматичний та антропометричний блоки мали особливе значення для формування патогенетичного уявлення про рецидивуючу гіперплазію ендометрія як стан, що нерідко поєднується з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та іншими проявами метаболічної дисфункції. Саме тому ці параметри надалі були використані не лише для опису груп, а й для статистичного аналізу предикторів рецидиву.

2.5. Методи визначення гормональних і метаболічних показників

Лабораторне обстеження було спрямоване на оцінку гормонального та метаболічного профілю, оскільки саме ці показники розглядали як потенційні чинники рецидивуючого перебігу неатипової гіперплазії ендометрія. До аналізу

включали маркери естрогенно-прогестеронового балансу, інсулінорезистентності, ожиріння та дисліпідемії [13–18].

Венозну кров забирали вранці натще, переважно з 8:00 до 10:00, після 8–12 годин голодування. Напередодні пацієнткам рекомендували уникати надмірного фізичного навантаження, алкоголю, різких змін харчування та самостійного прийому препаратів, які могли вплинути на лабораторні результати.

Гормональні показники визначали у ранню фолікулярну фазу, переважно на 3–5-й день менструального циклу. Якщо кровотечі були нерегулярними або цикл мав ановуляторний характер, час забору крові визначали індивідуально з урахуванням клінічної ситуації та дати останньої кровотечі. Це зменшувало ризик хибної інтерпретації, пов'язаної з фазовими коливаннями гормонів.

До гормонального профілю входили фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, естрадіол, прогестерон, пролактин і загальний тестостерон. Основне значення надавали співвідношенню естрогенного та прогестеронового впливу, оскільки недостатня прогестеронова протекція на тлі відносної або абсолютної гіперестрогенії є одним із провідних механізмів гіперпластичних процесів ендометрія [8, 9, 12].

Рівень прогестерону оцінювали окремо як потенційний предиктор рецидиву. У подальшому аналізі значення прогестерону < 6 нмоль/л розглядали як показник недостатнього антипроліферативного контролю над ендометрієм.

Метаболічний профіль включав глюкозу плазми натще, інсулін натще, індекс НОМА-IR, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності та тригліцериди. Індекс НОМА-IR розраховували за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Інсулінорезистентність розглядали як один із ключових метаболічних механізмів, що підтримує рецидивуючий перебіг гіперплазії ендометрія. У прогностичній моделі $\text{НОМА-IR} > 3,5$ мав найбільший внесок у ризик рецидиву, а порогове значення 3,45 за ROC-аналізом демонструвало оптимальне співвідношення чутливості та специфічності.

Ліпідний профіль використовували для виявлення дисліпідемії як прояву системної метаболічної дисфункції. Рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л трактували як несприятливий показник, особливо в поєднанні з ожирінням та інсулінорезистентністю.

Лабораторні дослідження виконували в сертифікованих клініко-діагностичних лабораторіях із застосуванням стандартизованих методик, внутрішнього контролю якості та калібрування обладнання. Гормони визначали імуноферментним або хемілюмінесцентним методом відповідно до лабораторного протоколу. Показники вуглеводного та ліпідного обміну визначали автоматизованими біохімічними методами.

Оскільки рецидивуюча гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку розглядається як результат взаємодії локальних ендометріальних змін і системних гормонально-метаболічних порушень, лабораторне обстеження було спрямоване на оцінку ключових ланок цього патогенетичного процесу. До аналізу включали показники гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, стероїдного профілю, вуглеводного та ліпідного обміну. Перелік лабораторних показників, використаних для характеристики гормонального та метаболічного профілю пацієнток, наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Лабораторні показники, використані для оцінки гормонального та метаболічного профілю пацієнток

Група показників	Показники	Клінічне значення
Гонадотропні гормони	ФСГ, ЛГ	Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі
Стероїдні гормони	Естрадіол, прогестерон, тестостерон	Оцінка естрогенно-прогестеронового балансу та андрогенного фону
Додаткові гормони	Пролактин	Виключення гіперпролактинемії як чинника порушення циклу
Вуглеводний обмін	Глюкоза натще, інсулін, НОМА-IR	Визначення інсулінорезистентності

Група показників	Показники	Клінічне значення
Ліпідний обмін	Загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди	Оцінка дисліпідемії та метаболічного ризику

Примітка. ФСГ - фолікулостимулюючий гормон; ЛГ - лютеїнізуючий гормон; НОМА-IR - індекс інсулінорезистентності; ЛПНЩ - ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності.

Комплексна оцінка лабораторних показників дала змогу охарактеризувати не лише гормональний статус пацієнок, а й метаболічне тло, на якому формувався гіперпластичний процес. Визначення ФСГ і ЛГ дозволяло оцінити функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, що є особливо важливим у пізньому репродуктивному віці, коли частота ановуляторних циклів поступово зростає.

Оцінка естрадіолу та прогестерону мала принципове значення для розуміння співвідношення проліферативного й антипроліферативного впливу на ендометрій. Недостатній рівень прогестерону розглядався як один із ключових механізмів зниження контролю над ендометріальною проліферацією, особливо за наявності відносної або абсолютної гіперестрогенії.

Метаболічний блок був не менш важливим, оскільки інсулінорезистентність, ожиріння та дисліпідемія можуть посилювати проліферативні сигнали в ендометрії, впливати на біодоступність статевих стероїдів і знижувати ефективність стандартної прогестинової терапії. Саме тому показники НОМА-IR, інсуліну, тригліцеридів, ЛПНЩ і ЛПВЩ були включені до подальшого аналізу як потенційні предиктори рецидиву.

Отже, лабораторна частина дослідження дозволила перейти від формального підтвердження діагнозу до глибшого патогенетичного аналізу, що стало основою для обґрунтування персоналізованої лікувальної стратегії.

2.6. Ультразвукові методи дослідження

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили всім пацієнткам. Воно використовувалося для первинної оцінки стану ендометрія, виявлення супутньої патології матки та яєчників, контролю ефективності

лікування і подальшого спостереження. Основним методом була трансвагінальна ехографія, оскільки вона забезпечує найкращу візуалізацію ендометрія у жінок репродуктивного та пізнього репродуктивного віку.

Планове ультразвукове дослідження виконували у першій фазі циклу, переважно на 5–7-й день після завершення менструальної кровотечі. У разі нерегулярних або тривалих кровотеч час обстеження визначали індивідуально з урахуванням клінічної ситуації, інтенсивності кровотечі та потреби в морфологічній верифікації.

Під час дослідження оцінювали положення і розміри матки, структуру міометрія, наявність лейоміоматозних вузлів, ознак аденоміозу, деформації порожнини матки, стан яєчників, функціональні або органічні утворення, а також особливості ендометрія.

До основних ультразвукових параметрів ендометрія належали товщина М-ехо, однорідність або неоднорідність структури, відповідність товщини фазі циклу, наявність локальних гіперехогенних чи поліпоподібних утворень, чіткість межі між ендометрієм і міометрієм, наявність внутрішньоматкової рідини та особливості васкуляризації за даними доплерографії.

Товщину ендометрія вимірювали у сагітальній площині в зоні максимального передньо-заднього розміру з урахуванням обох листків. У жінок пізнього репродуктивного віку цей показник не інтерпретували ізольовано: його зіставляли з фазою циклу, характером кровотечі, гормональним профілем і факторами ризику. Такий підхід важливий, оскільки в репродуктивному віці абсолютна товщина ендометрія має меншу діагностичну самостійність, ніж у постменопаузі [5–7].

За наявності неоднорідного ендометрія, локальних утворень, підозри на поліп, рецидивуючої кровотечі або розбіжності між клінічною картиною та попереднім гістологічним висновком пацієнтку скеровували на гістероскопію з прицільною біопсією або роздільне діагностичне вишкрібання.

У динаміці ультразвукове дослідження використовували для оцінки регресії гіперпластичного процесу, зменшення товщини ендометрія, відсутності нових локальних утворень і своєчасного виявлення ознак можливого рецидиву.

У підгрупі персоналізованого лікування УЗД також давало змогу зіставити морфофункціональний стан ендометрія зі змінами метаболічного профілю.

Ультразвукове дослідження органів малого таза використовували як основний неінвазивний метод первинної оцінки стану ендометрія, супутньої патології матки та яєчників, а також динамічного контролю після проведеного лікування. При цьому результати ехографії не розглядали ізольовано, а інтерпретували у поєднанні з клінічними проявами, фазою менструального циклу, гормональним статусом і морфологічними даними. Основні ультразвукові критерії оцінки стану ендометрія та органів малого таза подано в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

**Основні ультразвукові критерії оцінки стану ендометрія
та органів малого таза**

Об'єкт оцінки	Параметри
Матка	Розміри, положення, структура міометрія, ознаки аденоміозу, лейоміоми
Ендометрій	Товщина М-ехо, структура, однорідність, відповідність фазі циклу, локальні утворення
Порожнина матки	Деформація, внутрішньоматкова рідина, поліпоподібні структури
Яєчники	Розміри, структура, наявність кістозних або інших утворень
Допплерографія	Особливості васкуляризації ендометрія та локальних утворень

Примітка. М-ехо оцінювали з урахуванням фази циклу, характеру аномальної маткової кровотечі та клінічних факторів ризику. Ультразвукове дослідження не замінювало морфологічну верифікацію діагнозу.

Наведені ультразвукові критерії дозволяли стандартизувати підхід до оцінки органів малого таза у всіх пацієнток досліджуваних груп. Найбільше клінічне значення мала характеристика ендометрія: його товщина, структура, однорідність, відповідність фазі циклу та наявність локальних утворень. Саме ці параметри визначали необхідність подальшої морфологічної верифікації, особливо у випадках рецидивуючих аномальних маткових кровотеч або невідповідності між клінічною картиною та попереднім лікуванням.

Оцінка міометрія була важливою для виявлення супутньої лейоміоми матки або аденоміозу, які могли впливати на характер кровотеч і ускладнювати інтерпретацію клінічних симптомів. Дослідження яєчників дозволяло врахувати можливі функціональні або органічні зміни, що могли бути пов'язані з порушеннями овуляції, гормональним дисбалансом або супутньою гінекологічною патологією.

Допплерографічна оцінка мала додаткове значення у випадках локальних внутрішньоматкових утворень, підозри на поліпозну трансформацію або неоднорідність ендометрія. Водночас ультразвукове дослідження не замінювало гістологічного підтвердження діагнозу, а виконувало роль важливого етапу відбору пацієнток для інвазивної діагностики та подальшого спостереження.

Таким чином, трансвагінальна ехографія у межах дослідження була не лише методом візуалізації, а й важливим інструментом клінічної стратифікації, контролю ефективності лікування та раннього виявлення можливого рецидиву.

2.7. Патогістологічне та патоморфологічне дослідження ендометрія

Морфологічна верифікація була обов'язковою умовою підтвердження діагнозу та включення пацієнток до основної групи і групи порівняння. Саме патогістологічне дослідження дозволяло відмежувати неатипову гіперплазію ендометрія від атипової гіперплазії, ендометріїдної інтраепітеліальної неоплазії, поліпів ендометрія та злоякісних процесів.

Матеріал отримували шляхом аспіраційної біопсії ендометрія, пайпель-біопсії, гістероскопії з прицільною біопсією або роздільного діагностичного вишкрібання. Вибір методу залежав від клінічної ситуації, ультразвукової картини, характеру кровотечі та підозри на осередковий процес. У випадках рецидивуючого перебігу, неоднорідного ендометрія або підозри на поліп перевагу надавали методам, що забезпечували достатній обсяг репрезентативного матеріалу.

Отриманий матеріал фіксували у 10 % нейтральному забуференому формаліні, після чого проводили стандартну гістологічну проводку, заливку у парафін, виготовлення зрізів товщиною 4–5 мкм і фарбування гематоксиліном

та еозином. Мікроскопічна оцінка включала архітектоніку залоз, співвідношення залоз і стромы, кістозне розширення залоз, проліферативну активність, стан стромы, ознаки запалення, поліпозної трансформації та клітинної атипії.

Діагноз неатипової гіперплазії ендометрія встановлювали за наявності проліферативних змін залозистого компонента без цитологічної атипії. Випадки з ознаками атипії, підозрою на ендометріюїдну інтраепітеліальну неоплазію або рак ендометрія до дослідження не включали, оскільки вони потребують іншої онкогінекологічної тактики [9–12].

Патоморфологічна оцінка мала не лише діагностичне, а й прогностичне значення. У пацієток із рецидивуючим перебігом аналізували достатність матеріалу, відповідність морфологічного висновку клінічній та ультразвуковій картині, наявність осередкових змін, поліпів, ознак хронічного запалення та повторність гіперпластичного процесу.

Якщо клінічні прояви, дані УЗД і попередній гістологічний висновок не узгоджувалися між собою, проводили повторну морфологічну верифікацію, переважно під гістероскопічним контролем. Це зменшувало ризик недооцінки осередкових або клінічно значущих змін ендометрія.

Рецидив у межах дослідження встановлювали лише після повторного морфологічного підтвердження неатипової гіперплазії ендометрія після завершеного курсу лікування. Клінічні або ультразвукові ознаки без гістологічного підтвердження не вважали достатніми для фіксації рецидиву.

Патогістологічне дослідження ендометрія було центральним методом верифікації діагнозу, оскільки саме морфологічний висновок дозволяв підтвердити неатиповий характер гіперплазії, виключити атипію, ендометріюїдну інтраепітеліальну неоплазію та злоякісний процес. Для забезпечення єдиного підходу до оцінки отриманого матеріалу враховували низку структурних і клітинних характеристик ендометрія. Основні критерії патоморфологічної оцінки наведено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Критерії патоморфологічної оцінки ендометрія

Критерій	Оцінювані характеристики
Архітектоніка залоз	Щільність залоз, співвідношення залоз і стромы, кістозне розширення
Клітинний склад	Наявність або відсутність цитологічної атипії
Стромальний компонент	Щільність, набряк, запальні зміни
Осередкові зміни	Поліпозні структури, локальна проліферація
Ознаки запалення	Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, підозра на хронічний ендометрит
Критерій рецидиву	Повторне морфологічне підтвердження неатипової гіперплазії після лікування

Примітка. До дослідження включали лише пацієнтки з морфологічно підтвердженою неатиповою гіперплазією ендометрія. Випадки атипової гіперплазії, ендометріїдної інтраепітеліальної неоплазії або раку ендометрія виключали з аналізу.

Патоморфологічна оцінка мала вирішальне значення для формування досліджуваної вибірки, оскільки до аналізу включали лише випадки морфологічно підтвердженої неатипової гіперплазії ендометрія. Це дозволило уникнути змішування різних за клінічним ризиком станів, зокрема атипової гіперплазії, ендометріїдної інтраепітеліальної неоплазії та раку ендометрія, які потребують принципово іншої лікувальної тактики.

Оцінка архітектоніки залоз і співвідношення залозистого та стромального компонентів дозволяла підтвердити наявність гіперпластичного процесу. Водночас аналіз клітинного складу був необхідним для виключення цитологічної атипії, що мало не лише діагностичне, але й безпекове значення для пацієнтки.

Особливу увагу приділяли осередковим змінам, поліпозним структурам та ознакам хронічного запалення, оскільки ці стани могли впливати на клінічний перебіг захворювання, характер кровотеч і ризик повторного звернення. У пацієнток із рецидивуючим перебігом гіперплазії ендометрія морфологічне дослідження виконувало також функцію контролю ефективності попереднього лікування та підтвердження факту рецидиву.

Отже, патогістологічна верифікація була не допоміжним, а базовим методологічним елементом дослідження. Саме вона забезпечувала точність діагнозу, коректність формування груп і достовірність оцінки первинної кінцевої точки - морфологічно підтвердженого рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія.

2.8. Методи оцінки інфекційно-імунного статусу пацієнток

Оцінка інфекційно-імунного статусу була включена до методології дослідження з огляду на те, що рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку може підтримуватися не лише гормонально-метаболічними порушеннями, але й хронічним інфекційно-запальним фоном. Урогенітальні інфекції, бактеріально-вірусні мікст-асоціації, персистенція вірусних збудників та порушення мукозального імунітету розглядалися як потенційні модифіковані чинники, здатні погіршувати стабільність ремісії та знижувати ефективність стандартної терапії.

Усім пацієнткам проводили клінічну оцінку наявності урогенітальних скарг, зокрема патологічних виділень зі статевих шляхів, свербіжу, печіння, дизуричних проявів, дискомфорту під час статевого життя, рецидивуючих епізодів вагініту, цервіциту або запальних захворювань органів малого таза в анамнезі. Окремо уточнювали попереднє лікування урогенітальних інфекцій, частоту рецидивів, результати попередніх ПЛР-досліджень, наявність HPV-інфекції, HSV-інфекції та супутньої цервікальної патології.

Для лабораторної верифікації інфекційного компонента застосовували молекулярно-біологічні методи дослідження. Матеріал для аналізу отримували з цервікального каналу та/або піхви залежно від клінічної ситуації. Забір матеріалу проводили до початку етіотропної терапії, з дотриманням стандартних правил підготовки пацієнтки та транспортування біологічного матеріалу.

Методом полімеразної ланцюгової реакції визначали збудників урогенітальних інфекцій, зокрема HPV high-risk, HSV-1/2, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. та інші мікроорганізми відповідно до клінічних показань і можливостей лабораторної панелі. Особливу увагу приділяли вірусно-бактеріальним мікст-асоціаціям, оскільки вони могли підтримувати хронічний запально-імунний фон і порушувати локальні механізми захисту слизових оболонок.

Імунологічний блок включав оцінку показників, що характеризували протівірусну відповідь, прозапальну активність та мукозальний імунітет. До аналізу включали IFN- γ , IL-6 та sIgA. IFN- γ розглядали як маркер клітинної протівірусної відповіді; IL-6 - як показник прозапального цитокінового навантаження; sIgA - як один із ключових факторів місцевого мукозального захисту. Визначення цих показників дозволяло не лише зафіксувати наявність інфекційного процесу, а й оцінити функціональний стан локальної імунної відповіді.

За наявності активного інфекційного процесу проводили етіотропне лікування відповідно до виявленого збудника та чинних клінічних підходів. За показаннями терапію доповнювали імуномодулювальним компонентом із подальшим контролем клінічної відповіді, ПЛР-негативізації збудників та динаміки імунологічних показників. Контроль ефективності лікування здійснювали після завершення терапії у строки, які відповідали виду збудника, клінічній ситуації та лабораторним рекомендаціям.

Активний інфекційний процес нижнього відділу урогенітального тракту розглядали як чинник, який потребує корекції до встановлення левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи. Такий підхід був спрямований на зменшення ризику ускладнень, підвищення безпеки тривалої локальної антипроліферативної терапії та створення сприятливішого фону для стабільної ремісії.

Основні параметри інфекційно-іmunного обстеження наведено в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Параметри оцінки інфекційно-іmunного статусу пацієнток

Блок оцінки	Показники	Клінічне значення
Клінічний інфекційний анамнез	Рецидивуючі вагініти, цервіцити, урогенітальні скарги, попереднє лікування інфекцій	Виявлення пацієнток із хронічним або рецидивуючим інфекційним фоном
ПЛР-діагностика	HPV high-risk, HSV-1/2, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma spp., Gardnerella vaginalis, Candida spp.	Верифікація збудників і мікст-асоціацій

Противірусна відповідь	IFN-γ	Оцінка активності клітинної противірусної відповіді
Прозапальний компонент	IL-6	Визначення цитокінового запального навантаження
Мукозальний імунітет	sIgA	Оцінка місцевого захисту слизових оболонок
Контроль ефективності	ПЛР-негативізація, динаміка IFN-γ, IL-6, sIgA, клінічна відповідь	Оцінка результативності етіотропної та імуномодулювальної корекції

Примітка. ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; HPV high-risk - високоонкогенні типи вірусу папіломи людини; HSV-1/2 - вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів; IFN-γ - інтерферон гамма; IL-6 - інтерлейкін-6; sIgA - секреторний імуноглобулін А.

Наведений підхід дозволив розглядати інфекційно-імунний компонент не як ізольовану супутню патологію, а як частину загального фону, на якому формується та підтримується рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія. У подальшому ці показники використовували для обґрунтування персоналізованої лікувальної тактики, особливо в пацієток із мікст-інфекціями, HPV/HSV-персистенцією, ознаками мукозального імунного дисбалансу або планованим застосуванням левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи.

2.9. Методи оцінки психоемоційного стану, стресового навантаження та прихильності до спостереження

Оцінка психоемоційного стану була включена до дослідження з урахуванням сучасного соціального контексту України та клінічного значення хронічного стресу для перебігу гінекологічних захворювань. Воєнний стрес, вимушене переміщення, порушення звичного медичного маршруту, тривожність, депресивні прояви, розлади сну та перерви у плановому спостереженні не розглядалися як прямі причини неатипової гіперплазії ендометрія. Водночас вони могли впливати на прихильність до лікування, своєчасність контрольних обстежень, реактивацію уrogenітальних інфекцій, якість сну, адаптаційні можливості організму та стабільність досягнутої ремісії.

Психоемоційне обстеження проводили шляхом структурованого опитування та використання валідованих шкал. Оцінювали рівень сприйнятого стресу, тривожних проявів, депресивних симптомів, порушень сну, статус внутрішньо переміщеної особи, наявність тривалих перерв у медичному спостереженні, труднощі доступу до лікаря, зміну місця проживання та суб'єктивну здатність пацієнтки дотримуватися тривалого лікувального маршруту.

Рівень сприйнятого стресу визначали за шкалою PSS-10. Ця шкала дозволяла оцінити, наскільки пацієнтка протягом останнього місяця сприймала життєві події як непередбачувані, неконтрольовані або надмірно напружені. Результати інтерпретували відповідно до загальноприйнятих підходів: вищий сумарний бал свідчив про більший рівень суб'єктивно сприйнятого стресу.

Тривожні та депресивні прояви оцінювали за госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS. Окремо аналізували підшкалу тривоги HADS-A та підшкалу депресивних проявів HADS-D. Значення ≥ 11 балів за відповідною підшкалою трактували як клінічно значущі прояви тривоги або депресивного стану, що потребували додаткової уваги в межах лікувального маршруту.

Порушення сну оцінювали шляхом опитування щодо труднощів засинання, частих нічних пробуджень, раннього пробудження, відчуття невідновлювального сну, денної втоми та зниження працездатності. За наявності виражених або стійких порушень сну пацієнтці рекомендували психоосвітні заходи, корекцію режиму, а за потреби — консультацію суміжного спеціаліста.

Окремо оцінювали організаційні чинники, які могли впливати на регулярність спостереження. До них належали статус внутрішньо переміщеної особи, зміна місця проживання, обмежений доступ до медичної допомоги, фінансові або логістичні труднощі, пропуски контрольних візитів, перерви у спостереженні понад 6 місяців, нерегулярний прийом призначених препаратів або самостійне припинення терапії.

Для пацієнток із високим рівнем стресу, клінічно значущою тривогою, депресивними проявами, порушеннями сну або високим ризиком втрати

спостереження формували структурований маршрут подальшого контролю. Він включав письмові рекомендації, чіткі контрольні точки, пояснення мети лікування, нагадування про необхідність повторних обстежень, а за потреби — рекомендацію консультації психолога, психотерапевта або психіатра.

Основні параметри психоемоційної та пацієнт-орієнтованої оцінки наведено в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Параметри оцінки психоемоційного стану та прихильності до спостереження

Блок оцінки	Метод / показник	Клінічне значення
Сприйнятий стрес	PSS-10	Визначення рівня суб'єктивного стресового навантаження
Тривожні прояви	HADS-A	Виявлення клінічно значущої тривоги
Депресивні прояви	HADS-D	Виявлення депресивних симптомів
Сон	Опитування щодо засинання, нічних пробуджень, раннього пробудження, денної втоми	Оцінка порушень сну як чинника зниження адаптації та прихильності
Соціально-організаційний статус	ВПО, зміна місця проживання, доступність медичної допомоги	Визначення ризику втрати регулярного спостереження
Прихильність до лікування	Регулярність прийому терапії, виконання рекомендацій, відвідування контрольних оглядів	Оцінка можливості реалізації тривалого лікувального маршруту
Перерви у спостереженні	Відсутність планового контролю понад 6 місяців	Маркер ризику несвоєчасного виявлення рецидиву

Примітка. PSS-10 - шкала сприйнятого стресу з 10 пунктів; HADS-A - підшкала тривоги госпітальної шкали тривоги і депресії; HADS-D - підшкала депресивних проявів госпітальної шкали тривоги і депресії; ВПО - внутрішньо переміщена особа.

Включення психоемоційного та організаційного блоку до методології дослідження дозволило оцінити не лише біологічні чинники рецидивування, але й реальні умови, у яких пацієнтка проходить лікування. Це мало особливе значення в умовах воєнного часу, коли навіть коректно призначена терапія може втратити ефективність через перерви у спостереженні, низьку

прихильність, тривожність, порушення сну або втрату звичного медичного маршруту.

2.10. Розширена характеристика персоналізованої лікувальної стратегії з урахуванням інфекційно-імунного та психоемоційного компонентів

Персоналізована лікувальна стратегія у підгрупі ІБ була побудована як багаторівнева модель ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Її основою було положення, що рецидив формується не лише внаслідок локальної проліферації ендометрія, а в умовах збереження гормонально-метаболічного, інфекційно-імунного та психоемоційного фону, який підтримує нестійкість ремісії.

Першим обов'язковим етапом алгоритму була морфологічна безпека. До початку консервативної терапії підтверджували неатиповий характер гіперплазії ендометрія та виключали атипову гіперплазію, ендометріюїдну інтраепітеліальну неоплазію або рак ендометрія. За недостатньої якості матеріалу, наявності локальних змін або невідповідності між клінікою, УЗД і попереднім гістологічним висновком проводили повторну морфологічну верифікацію, переважно під гістероскопічним контролем.

Другим етапом був вибір антипроліферативної терапії. Пацієнткам призначали системні прогестини або розглядали можливість застосування левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи. Вибір лікувального режиму залежав від віку, репродуктивних планів, характеру кровотеч, морфологічного висновку, супутньої патології, попередньої відповіді на лікування, переносимості препаратів, інфекційного статусу та здатності пацієнтки до регулярного контролю.

Третій етап передбачав метаболічну стратифікацію. Усім пацієнткам визначали ІМТ, окружність талії, глюкозу та інсулін натще, НОМА-IR, тригліцериди, ліпопротеїни високої та низької щільності. Наявність НОМА-IR $>3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м², тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л або їх поєднання розцінювали як несприятливий метаболічний фон, що потребував активної корекції.

Четвертий етап включав метаболічну корекцію. Вона передбачала індивідуальні рекомендації щодо харчування, поступового зниження маси тіла, підвищення фізичної активності, нормалізації харчової поведінки, контролю інсулінорезистентності та дисліпідемії. За потреби пацієнтку скеровували до ендокринолога або терапевта для уточнення медикаментозної тактики.

П'ятий етап стосувався інфекційно-імунної корекції. За наявності урогенітальних скарг, мікст-інфекцій, HPV/HSV-персистенції або ознак мукозального імунного дисбалансу проводили етіотропне лікування, ПЛР-контроль та оцінку динаміки IFN- γ , IL-6 і sIgA за показаннями. Активний інфекційний процес підлягав корекції до встановлення левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи.

Шостий етап включав психоемоційну підтримку та оцінку ризику втрати спостереження. Пацієнткам із високим рівнем стресу, клінічно значущою тривогою, депресивними проявами, порушеннями сну, статусом ВПО або перервами у спостереженні понад 6 місяців формували структурований план контролю. Він включав письмові рекомендації, контрольні терміни, пояснення очікуваних результатів лікування та за потреби — направлення до профільного спеціаліста.

Сьомим етапом була клінічна стратифікація ризику рецидиву. Пацієнток оцінювали за трьома критеріями: НОМА-IR $>3,5$, IMT ≥ 30 кг/м² і прогестерон <6 нмоль/л. Кожен критерій відповідав 1 балу. Сума 0–1 бал відповідала низькому ризику, 2 бали - помірному ризику, 3 бали - високому ризику рецидиву.

Восьмий етап передбачав ризик-орієнтоване динамічне спостереження. У динаміці оцінювали характер менструального циклу, повторні анормальні маткові кровотечі, дані УЗД, потребу в гістероскопії або біопсії, зміну IMT, НОМА-IR, ліпідного профілю, інфекційного статусу, рівня стресу та прихильності до терапії. Такий підхід дозволяв своєчасно виявляти неповну відповідь на лікування або ранні ознаки можливого рецидиву.

Основні компоненти персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму наведено в таблиці 2.9.

**Компоненти персоналізованого лікувально-профілактичного
алгоритму у пацієнок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією
ендометрія**

Компонент алгоритму	Зміст	Практичне значення
Морфологічна безпека	Підтвердження неатипової гіперплазії, виключення атиpii та раку ендометрія	Безпечний вибір консервативної тактики
Антипроліферативна терапія	Системні прогестини або ЛНГ-ВМС за показаннями	Пригнічення проліферації ендометрія
Метаболічна стратифікація	ІМТ, ОТ, інсулін, НОМА-ІР, ліпідний профіль	Виявлення системного ризику рецидиву
Метаболічна корекція	Зниження маси тіла, модифікація способу життя, корекція інсулінорезистентності та дисліпідемії	Зменшення проліферативного метаболічного фону
Інфекційно-іmunна корекція	ПЛР-верифікація, етіотропна терапія, контроль HPV/HSV, IFN-γ, IL-6, sIgA за показаннями	Зменшення запально-іmunного навантаження
Психоемоційна підтримка	PSS-10, HADS, оцінка сну, ВПО-статусу, прихильності	Зниження ризику втрати спостереження
Шкала ризику	НОМА-ІР >3,5; ІМТ ≥ 30 кг/м ² ; прогестерон <6 нмоль/л	Визначення інтенсивності подальшого ведення
Динамічний контроль	УЗД, морфологія за показаннями, контроль метаболічних, інфекційних і психоемоційних параметрів	Раннє виявлення неповної відповіді або рецидиву

Примітка. ЛНГ-ВМС - левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система; ОТ - окружність талії; ВПО - внутрішньо переміщена особа.

Персоналізований алгоритм відрізнявся від стандартного підходу тим, що був спрямований не лише на морфологічну регресію гіперплазії ендометрія, а й на зменшення фонових чинників, які підтримують повторний розвиток захворювання. Його лікувальна цінність полягала в антипроліферативному впливі на ендометрій, а профілактична — у корекції гормонально-метаболічного, інфекційно-іmunного та психоемоційного тла. Саме така

багаторівнева структура забезпечила методологічну основу для подальшої оцінки ефективності алгоритму за частотою рецидивів, RR, ARR та NNT.

2.10. Діагностично-лікувальні методики та специфіка персоналізованої лікувальної стратегії

Діагностично-лікувальний підхід поєднував клінічну оцінку, ультразвуковий моніторинг, морфологічну верифікацію, гормонально-метаболічне обстеження та вибір терапії відповідно до індивідуального ризику пацієнтки.

Показаннями до поглибленої діагностики були анормальні маткові кровотечі, повторні епізоди кровотеч після попереднього лікування, потовщення або неоднорідність ендометрія за даними УЗД, підозра на поліпозну трансформацію, наявність факторів рецидиву або онкологічної настороженості.

Діагностичний алгоритм включав послідовну клінічну оцінку та збір анамнезу, трансвагінальне ультразвукове дослідження, лабораторну оцінку гормонального й метаболічного профілю, морфологічну верифікацію ендометрія, визначення клінічного варіанта гіперплазії, стратифікацію ризику рецидиву, вибір стандартної або персоналізованої тактики та 24-місячне динамічне спостереження.

У підгрупі ІА стандартна терапія передбачала застосування прогестинових препаратів відповідно до чинних клінічних підходів. Її метою були морфологічна регресія гіперплазії ендометрія, контроль анормальних маткових кровотеч і профілактика короткострокового повторного розвитку патології.

До можливих варіантів гормонального лікування належали системні прогестини або левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система за наявності показань і прийнятності для пацієнтки. Вибір схеми залежав від віку, характеру кровотеч, морфологічного висновку, репродуктивних планів, супутньої патології, протипоказань і прихильності до тривалого лікування [9–12].

Ефективність стандартної терапії оцінювали за динамікою скарг, характером менструального циклу, даними УЗД і результатами повторної морфологічної оцінки за показаннями. Пацієнтки з повторними кровотечами, збереженням потовщеного ендометрія або недостатньою клінічною відповіддю потребували особливо уважного спостереження, оскільки саме ці ознаки могли свідчити про персистенцію або високий ризик рецидиву.

Персоналізована лікувальна стратегія у підгрупі ІБ виходила з того, що рецидивуюча гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку має локальний і системний компоненти. Тому лікування не обмежували призначенням прогестинів, а доповнювали корекцією чинників, які підтримують повторну проліферацію ендометрія.

Першим блоком була морфологічна безпека. Перед початком терапії обов'язково підтверджували неатиповий характер гіперплазії. Якщо якість матеріалу була недостатньою або клінічна картина не відповідала гістологічному висновку, проводили повторну верифікацію, переважно під гістероскопічним контролем.

Другим блоком була гормональна терапія. Пацієнткам призначали прогестинове лікування або інший гормональний режим відповідно до клінічної ситуації, переносимості, протипоказань, репродуктивних планів і попередньої відповіді на терапію. У разі недостатньої попередньої відповіді розглядали зміну способу введення, тривалості лікування або інтенсивності контролю.

Третім блоком була метаболічна стратифікація. Усім пацієнткам визначали ІМТ, окружність талії, глюкозу та інсулін натще, НОМА-ІР і ліпідний профіль. Наявність НОМА-ІР $> 3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м², тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л або їх поєднання трактували як підвищений ризик рецидиву.

Четвертий блок передбачав метаболічну корекцію. Вона включала індивідуальні рекомендації щодо харчування, поступового зниження маси тіла, підвищення фізичної активності, нормалізації харчової поведінки, корекції інсулінорезистентності та дисліпідемії. За потреби пацієнтку скеровували до

ендокринолога або терапевта для уточнення медикаментозної тактики, зокрема можливості застосування інсулін-сенситайзерів.

П'ятий блок стосувався динамічного контролю. У підгрупі персоналізованого лікування спостереження було спрямоване не лише на стан ендометрія, а й на зміну метаболічного профілю. У динаміці оцінювали масу тіла, ІМТ, НОМА-ІР, ліпідний профіль, характер менструального циклу, дані УЗД і потребу в повторній морфологічній верифікації.

Шостим блоком була клінічна стратифікація ризику. Пацієток оцінювали за трьома критеріями: НОМА-ІР > 3,5, ІМТ ≥ 30 кг/м² і прогестерон < 6 нмоль/л. Кожен критерій відповідав 1 балу, а сумарний бал дозволяв віднести пацієнтку до групи низького, помірного або високого ризику рецидиву.

Інтеграція гормональної терапії, метаболічної корекції та ризик-орієнтованого спостереження відрізняла персоналізований алгоритм від стандартного підходу. У публікації Дворник М. П. показано, що застосування такого підходу супроводжувалося зниженням частоти рецидивів до 16,7 % порівняно з 38,3 % у групі стандартної терапії, а показник NNT становив 4,6.

Персоналізований лікувальний алгоритм був сформований як багатокомпонентна стратегія, спрямована не лише на регресію гіперпластичних змін ендометрія, але й на корекцію чинників, які підтримують рецидивуючий перебіг захворювання. Його структура включала морфологічну безпеку, індивідуалізований вибір гормональної терапії, метаболічну оцінку, корекцію виявлених порушень, динамічний контроль і подальшу стратифікацію ризику. Основні компоненти персоналізованого лікувального алгоритму наведено в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Основні компоненти персоналізованого лікувального алгоритму у пацієток із рецидивуючою гіперплазією ендометрія

Компонент алгоритму	Зміст
Морфологічна безпека	Підтвердження неатипового характеру гіперплазії, виключення атипії та раку ендометрія

Компонент алгоритму	Зміст
Гормональна терапія	Прогестинове лікування або інший режим відповідно до клінічної ситуації
Метаболічна оцінка	ІМТ, окружність талії, глюкоза, інсулін, НОМА-ІР, ліпідний профіль
Метаболічна корекція	Зниження маси тіла, модифікація способу життя, корекція інсулінорезистентності та дисліпідемії
Динамічний контроль	УЗД, контроль кровотеч, повторна морфологія за показаннями, оцінка метаболічних показників
Шкала ризику	НОМА-ІР > 3,5, ІМТ $\geq$ 30 кг/м ² , прогестерон < 6 нмоль/л

Примітка. Персоналізований алгоритм був спрямований на морфологічну регресію та на зниження ризику повторного розвитку гіперплазії ендометрія шляхом впливу на гормонально-метаболічні чинники.

Представлений алгоритм відображає перехід від традиційного симптомно-морфологічного підходу до ширшої патогенетично орієнтованої моделі ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Його принципова відмінність полягала в тому, що лікування не обмежувалося призначенням прогестинової терапії, а доповнювалося активним пошуком і корекцією системних факторів ризику.

Блок морфологічної безпеки забезпечував виключення атипії та злоякісного процесу до початку консервативного лікування. Це мало ключове значення, оскільки персоналізована терапія може бути виправданою лише за умови підтвердженого неатипового характеру гіперплазії. Гормональний блок був спрямований на відновлення антипроліферативного впливу на ендометрій, однак його ефективність оцінювали з урахуванням попередньої відповіді на лікування, переносимості препаратів і прихильності пацієнтки до тривалої терапії.

Метаболічна оцінка та корекція були центральними елементами персоналізованого підходу. Виявлення інсулінорезистентності, ожиріння, абдомінального типу жировідкладення або дисліпідемії дозволяло пояснити, чому в окремих пацієнток стандартна гормональна терапія не забезпечувала стабільної ремісії. Саме вплив на ці чинники створював умови для зменшення ризику повторної проліферації ендометрія.

Динамічний контроль і шкала ризику надавали алгоритму практичної завершеності. Вони дозволяли не лише лікувати вже встановлений епізод гіперплазії, а й прогнозувати ймовірність рецидиву, визначати інтенсивність спостереження та своєчасно змінювати тактику ведення. Таким чином, персоналізований алгоритм мав не лише лікувальне, але й профілактичне та прогностичне значення.

2.11. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку даних проводили з використанням SPSS Statistics v.26.0, Statistica 12.0 та Microsoft Excel. Перед аналізом базу перевіряли на повноту, логічну узгодженість, пропущені значення, помилки введення та крайні спостереження, здатні вплинути на результати.

Кількісні змінні за нормального розподілу подавали як середнє арифметичне та стандартне відхилення. За ненормального розподілу використовували медіану та міжквартильний інтервал. Якісні змінні наводили як абсолютні значення та відсотки.

Нормальність розподілу перевіряли критерієм Шапіро–Уїлка. Для порівняння двох незалежних груп за нормального розподілу застосовували t-критерій Стюдента, за ненормального - U-критерій Манна–Уїтні. Для трьох і більше груп використовували ANOVA або критерій Краскела–Уолліса залежно від характеру розподілу.

Частоти порівнювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона або точного критерію Фішера, якщо очікувана кількість спостережень у клітинках таблиці була недостатньою. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Взаємозв'язки між кількісними показниками оцінювали кореляційним аналізом. За нормального розподілу використовували коефіцієнт Пірсона, за ненормального - коефіцієнт Спірмена. Кореляцію трактували як слабку при $|r| < 0,3$, помірну при $|r| = 0,3-0,5$ і сильну при $|r| > 0,5$.

Незалежні предиктори рецидиву визначали за допомогою багатофакторної логістичної регресії. Залежною змінною був морфологічно підтверджений рецидив протягом 24 місяців спостереження. Незалежними змінними були клінічні, гормональні та метаболічні показники: HOMA-IR,

ІМТ, прогестерон, тригліцериди, естрадіол, окружність талії та інші параметри з клінічним або статистичним значенням.

До фінальної моделі включали змінні, які в однофакторному аналізі мали рівень значущості $p < 0,10$. Результати логістичної регресії подавали як відношення шансів із 95 % довірчим інтервалом.

Дискримінаційну здатність моделі оцінювали за ROC-аналізом із визначенням площі під ROC-кривою. AUC 0,5 трактували як відсутність прогностичної цінності, 0,6–0,7 - низьку, 0,7–0,8 - помірну, 0,8–0,9 - високу, понад 0,9 - дуже високу прогностичну здатність. Оптимальні порогові значення визначали за індексом Юдена.

Стабільність моделі перевіряли методом внутрішньої bootstrap-валідації із 1000 повторними вибірками. Калібрування оцінювали за критерієм Hosmer–Lemeshow. Для визначення покращення класифікації після додавання метаболічних змінних розраховували NRI та IDI.

Клінічну ефективність персоналізованого алгоритму оцінювали за частотою рецидивів протягом 24 місяців, відносним ризиком, абсолютним зниженням ризику та показником NNT. Такий набір показників дозволяв оцінити не лише статистичну, а й практичну значущість запропонованої тактики.

Статистичний аналіз був спрямований на об'єктивну оцінку відмінностей між клінічними групами, визначення взаємозв'язків між гормональними, метаболічними та клінічними показниками, а також встановлення незалежних предикторів рецидиву гіперплазії ендометрія. Окреме значення мало створення прогностичної моделі, оцінка її дискримінаційної здатності та клінічної ефективності персоналізованого алгоритму лікування. Основні статистичні методи, використані у дослідженні, наведено в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Основні статистичні методи, використані у дослідженні

Метод	Мета застосування
Описова статистика	Характеристика клінічних, гормональних і метаболічних показників

Метод	Мета застосування
Критерій Шапіро–Уїлка	Перевірка нормальності розподілу
t-критерій Стюдента	Порівняння середніх значень між двома групами
U-критерій Манна–Уїтні	Порівняння двох груп за ненормального розподілу
ANOVA	Порівняння кількісних показників у трьох і більше групах
χ^2 -критерій / точний критерій Фішера	Порівняння частот
Кореляційний аналіз	Оцінка взаємозв'язку між клініко-лабораторними показниками
Логістична регресія	Визначення незалежних предикторів рецидиву
ROC-аналіз	Оцінка прогностичної точності моделі
Bootstrap-валідація	Перевірка стабільності моделі
Hosmer–Lemeshow test	Оцінка калібрування моделі
RR, ARR, NNT	Оцінка клінічної ефективності персоналізованого алгоритму

Примітка. RR - відносний ризик; ARR - абсолютне зниження ризику; NNT - кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одному випадку рецидиву; ROC - характеристична крива «чутливість–специфічність»; AUC - площа під ROC-кривою.

Застосований комплекс статистичних методів дозволив забезпечити не лише описову характеристику досліджуваних груп, але й поглиблений аналітичний рівень обробки отриманих даних. Описова статистика дала змогу узагальнити клінічні, гормональні, метаболічні та ультразвукові показники, тоді як порівняльні критерії дозволили встановити достовірність відмінностей між групами.

Кореляційний аналіз був необхідний для оцінки взаємозв'язків між окремими показниками, зокрема між антропометричними параметрами, інсулінорезистентністю, ліпідним профілем і характеристиками перебігу гіперплазії ендометрія. Логістична регресія дала можливість визначити незалежні предиктори рецидиву, тобто ті фактори, які зберігали статистичну значущість навіть після урахування впливу інших змінних.

ROC-аналіз мав ключове значення для оцінки прогностичної точності моделі та визначення клінічно доцільних порогових значень основних показників. Внутрішня bootstrap-валідація дозволила перевірити стабільність

моделі, а критерій Hosmer–Lemeshow - оцінити її калібрування, тобто відповідність прогнозованого ризику фактичним клінічним результатам.

Використання показників RR, ARR і NNT надало дослідженню практичної клінічної спрямованості. Завдяки цим показникам ефективність персоналізованого алгоритму була оцінена не лише статистично, але й з позиції реальної користі для пацієнток. Це дозволило обґрунтувати доцільність впровадження ризик-орієнтованої моделі ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Підсумовуючи методологічну побудову дослідження, слід зазначити, що розділ 2 поєднує кілька взаємопов'язаних рівнів наукового аналізу: клінічний, анамнестичний, лабораторний, ультразвуковий, морфологічний, лікувально-профілактичний і статистичний. Така структура дала змогу не обмежитися констатацією факту рецидиву гіперплазії ендометрія, а розглянути його як результат взаємодії гормональних, метаболічних і тканинних механізмів.

Особливістю дослідження є те, що морфологічна верифікація діагнозу була поєднана з оцінкою системних чинників ризику, а ефективність лікування аналізувалася не лише за фактом регресії гіперплазії, але й за здатністю запропонованого алгоритму зменшувати частоту повторного розвитку патології протягом тривалого періоду спостереження. Це забезпечило практичну спрямованість роботи та дозволило обґрунтувати персоналізований підхід до ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Таким чином, використані методи дослідження були достатніми для досягнення поставленої мети, вирішення основних завдань дисертаційної роботи, визначення предикторів рецидиву, побудови прогностичної моделі та оцінки ефективності персоналізованої лікувальної стратегії.

Основні методичні положення цього розділу відображені в публікаціях

Методологічні підходи, описані у розділі 2, відображені у наукових публікаціях Дворник М. П. Структура дослідження, клінічні групи, критерії

включення, терапевтичні підгрупи, первинна кінцева точка, статистичні методи та принципи побудови прогностичної моделі наведені у публікації:

1. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2026-01-5>

Оцінка гормональних і метаболічних показників, зокрема ІМТ, окружності талії, естрадіолу, прогестерону, інсуліну, НОМА-IR, тригліцеридів і ліпопротеїнів високої щільності, а також їхній зв'язок із рецидивуючим перебігом гіперплазії ендометрія висвітлені у публікації:

2. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-4-10>

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ПІЗНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

3.1. Загальна структура клінічної вибірки та розподіл пацієнток за групами

Клінічна характеристика обстежених пацієнток у цьому розділі подана не як формальний опис вибірки, а як вихідна аналітична основа для подальшого обґрунтування рецидивуючого перебігу неатипової гіперплазії ендометрія. Для дисертаційного дослідження принципово важливо було показати, що повторний розвиток гіперпластичного процесу не є випадковою морфологічною знахідкою, а формується на певному клініко-гормональному та метаболічному тлі.

Клінічну частину дослідження виконано на підставі комплексного обстеження 120 жінок пізнього репродуктивного віку. До аналізу включали пацієнтки з морфологічно підтвердженою неатиповою гіперплазією ендометрія та жінки контрольної групи без структурної патології ендометрія. Вік обстежених становив 36–45 років. Саме цей віковий проміжок було обрано тому, що він відповідає періоду поступового зростання частоти ановуляторних циклів, лютеїнової недостатності, метаболічних порушень і гормонозалежної патології ендометрія.

Формування груп проводили з урахуванням характеру перебігу захворювання, наявності рецидивів, результатів морфологічної верифікації та подальшої лікувальної тактики. Основну групу становили 60 пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, що відповідало 50,0 % загальної вибірки. До групи порівняння увійшли 30 жінок із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія (25,0 %). Контрольну групу сформували 30 практично здорових жінок відповідного віку без ознак структурної патології ендометрія (25,0 %).

Окреме значення мало виділення у межах основної групи двох терапевтичних підгруп. У підгрупі ІА застосовували стандартну гормональну терапію, тоді як у підгрупі ІБ використовували персоналізований алгоритм лікування, що поєднував гормональний вплив із корекцією метаболічних порушень. Такий розподіл дозволив не лише зіставити клінічні групи між собою, але й надалі оцінити, чи здатна метаболічна корекція впливати на ризик повторного розвитку патології. Загальну структуру досліджуваних груп подано в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Структура клінічних груп дисертаційного дослідження

Група	Кількість пацієнток, n	Частка від загальної вибірки, %	Клінічна характеристика
Основна група	60	50,0	Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія
Підгрупа ІА	30	25,0	Рецидивуюча гіперплазія ендометрія, стандартна гормональна терапія
Підгрупа ІБ	30	25,0	Рецидивуюча гіперплазія ендометрія, персоналізований алгоритм із метаболічною корекцією
Група порівняння	30	25,0	Первинно виявлена неатипова гіперплазія ендометрія
Контрольна група	30	25,0	Практично здорові жінки без структурної патології ендометрія
Усього	120	100,0	Жінки пізнього репродуктивного віку

Примітка. Підгрупи ІА та ІБ сформовані в межах основної групи, тому їх не додають до загальної кількості пацієнток понад 120.

Дані таблиці 3.1 демонструють збалансовану логіку формування клінічної вибірки: половина пацієнток мала рецидивуючий перебіг, що дозволяло достатньо детально вивчити саме цю найбільш проблемну клінічну категорію; група первинної гіперплазії дала можливість відокремити ознаки, притаманні будь-якому гіперпластичному процесу, від ознак, характерних саме для рецидиву; контрольна група створила референтний фон для інтерпретації гормонально-метаболічних показників.

Отже, така структура вибірки дозволила провести три рівні аналізу: порівняти рецидивуючий і первинно виявлений перебіг неатипової гіперплазії ендометрія; зіставити пацієнток із гіперпластичним процесом із контрольною групою; оцінити ефективність стандартної та персоналізованої лікувальної тактики в межах основної групи. Саме ця багаторівнева побудова дослідження забезпечила можливість не лише описати клінічну когорту, а й перейти до визначення чинників, пов'язаних із повторним розвитком захворювання.

3.2. Частота рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія протягом 24 місяців спостереження

Частота рецидиву була одним із ключових клінічних показників, оскільки саме повторний розвиток морфологічно підтвердженої неатипової гіперплазії ендометрія визначав належність пацієнтки до основної групи та формував подальшу логіку аналізу. У цьому підрозділі рецидив розглядався не лише як статистична подія, а як відображення стійкого патологічного тла, яке зберігається після завершення лікування.

За 24 місяці спостереження рецидив неатипової гіперплазії ендометрія зафіксовано у 38,3 % пацієнток основної групи та у 16,7 % жінок групи порівняння. Різниця між групами була статистично значущою ($p < 0,01$). Абсолютні та відносні показники частоти рецидивів наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія протягом 24 місяців

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	p
Рецидив гіперплазії ендометрія, %	38,3	16,7	<0,01
Кількість випадків рецидиву, n	23	5	<0,01
Відсутність рецидиву, %	61,7	83,3	<0,01
Кількість пацієнток без рецидиву, n	37	25	<0,01

Примітка. Абсолютну кількість випадків наведено відповідно до відсоткових показників у групах.

Дані таблиці 3.2 свідчать, що частота повторного розвитку захворювання у пацієнток із рецидивуючим перебігом була більш ніж удвічі вищою, ніж у

жінок із первинно виявленою гіперплазією ендометрія. У практичному вимірі це означає, що майже кожна третя-четверта пацієнтка основної групи протягом періоду спостереження знову потребувала клінічного та морфологічного контролю, тоді як у групі первинного процесу така ситуація траплялася істотно рідше.

Отримані дані підтверджують самостійне клінічне значення рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія як варіанта перебігу, що потребує не лише повторного морфологічного підтвердження, а й поглибленого аналізу фонових гормонально-метаболических чинників. Саме тому подальші підрозділи присвячено не ізольованому опису окремих лабораторних показників, а пошуку системного профілю пацієнтки з підвищеним ризиком рецидиву.

3.3. Антропометричні особливості пацієнток із рецидивуючою та первинно виявленою гіперплазією ендометрія

Антропометрична характеристика пацієнток мала важливе значення, оскільки надлишкова маса тіла та абдомінальне ожиріння є не лише фоновими соматичними станами, а активними учасниками гормонально-метаболическої регуляції. Вісцеральна жирова тканина здатна впливати на периферичний метаболізм статевих стероїдів, підтримувати інсулінорезистентність і формувати хронічне низькоінтенсивне запалення, що потенційно посилює проліферативні впливи на ендометрій.

Для оцінки ролі метаболічного профілю у формуванні рецидивуючого перебігу було проаналізовано індекс маси тіла (ІМТ) та частоту абдомінального ожиріння. У пацієнток основної групи середній ІМТ становив $29,8 \pm 4,2$ кг/м², що було достовірно вище порівняно з групою первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія ($27,1 \pm 3,8$ кг/м²; $p=0,032$) та контрольною групою ($23,5 \pm 2,6$ кг/м²; $p<0,001$).

Абдомінальне ожиріння, визначене за окружністю талії понад 88 см, встановлено у 41 із 60 пацієнток основної групи (68,3 %), у 12 із 30 жінок групи порівняння (40,0 %) та у 3 із 30 жінок контрольної групи (10,0 %). Відмінності

між групами були статистично значущими ($p < 0,001$). Результати наведено в таблиці 3.3.

Аналіз таблиці 3.3 демонструє поступове наростання метаболічного навантаження: від контрольної групи до групи первинної гіперплазії та максимально - до групи рецидивуючого перебігу. Якщо у контрольній групі абдомінальне ожиріння реєстрували лише у кожної десятої жінки, то серед пацієнток із первинною гіперплазією - у 40,0 %, а серед жінок із рецидивуючим процесом - у 68,3 % випадків. Такий градієнт не є випадковим і відображає посилення метаболічної обтяженості зі зростанням клінічної складності перебігу захворювання.

Таблиця 3.3

Антропометричні показники у жінок досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	p
ІМТ, кг/м ²	29,8±4,2	27,1±3,8	23,5±2,6	$p_1=0,032$; $p_2<0,001$
Абдомінальне ожиріння, n	41	12	3	$<0,001$
Абдомінальне ожиріння, %	68,3	40,0	10,0	$<0,001$

Примітка. ІМТ - індекс маси тіла. Абдомінальне ожиріння визначали за окружністю талії понад 88 см. p_1 - достовірність різниці між основною групою та групою порівняння; p_2 - достовірність різниці між основною та контрольною групами.

Абдомінальний тип ожиріння у пацієнток основної групи доцільно розглядати як один із ранніх клінічних маркерів несприятливого перебігу. Його патогенетичне значення пов'язане з вісцеральною метаболічною дисфункцією, інсулінорезистентністю, периферичною ароматизацією андрогенів в естрогени та підтриманням проліферативного впливу на ендометрій. Отже, антропометрична оцінка не повинна бути формальним елементом обстеження: ІМТ та окружність талії мають практичну цінність для первинної клінічної стратифікації пацієнток із ризиком рецидиву.

3.4. Гормональний профіль пацієнток досліджуваних груп

Гормональний профіль є центральним елементом оцінки пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія, оскільки ендометрій залишається

тканиною, чутливою до співвідношення естрогенного стимулу та прогестеронового контролю. У клінічному вимірі важливо було не лише визначити абсолютні значення естрадіолу і прогестерону, а й оцінити, чи відрізняється цей баланс у пацієток із рецидивуючим перебігом від жінок із первинним процесом та контролем.

Оцінка гормонального профілю показала, що рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія асоціювався з більш вираженим порушенням естрогенно-прогестеронового балансу. У пацієток основної групи рівень естрадіолу становив $210,0 \pm 56,0$ пмоль/л, що достовірно перевищувало показники групи порівняння ($184,6 \pm 49,3$ пмоль/л; $p < 0,05$) і контрольної групи ($158,2 \pm 41,7$ пмоль/л; $p < 0,001$).

Рівень прогестерону мав протилежну динаміку. У пацієток основної групи він становив $5,2 \pm 1,1$ нмоль/л, у групі порівняння - $6,8 \pm 1,4$ нмоль/л, у контрольній групі - $8,1 \pm 1,6$ нмоль/л. Відмінності були статистично значущими як між основною групою та групою порівняння ($p < 0,01$), так і між основною та контрольною групами ($p < 0,001$). Узагальнені дані подано в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Гормональні показники у пацієток досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	p
Естрадіол, пмоль/л	$210,0 \pm 56,0$	$184,6 \pm 49,3$	$158,2 \pm 41,7$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$
Прогестерон, нмоль/л	$5,2 \pm 1,1$	$6,8 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,6$	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$

Примітка. p_1 - достовірність різниці між основною групою та групою порівняння; p_2 - достовірність різниці між основною та контрольною групами.

Дані таблиці 3.4 свідчать про поступове посилення естрогенного впливу від контрольної групи до групи первинно виявленої гіперплазії і найбільше - до групи рецидивуючого перебігу. Водночас прогестероновий рівень змінювався у протилежному напрямку: найвищі показники визначалися у контрольній групі, проміжні - у групі первинної гіперплазії, найнижчі - у пацієток із рецидивами.

Саме така зустрічна динаміка естрадіолу і прогестерону має найбільше клінічне значення.

Підвищений естрогенний вплив за умов недостатньої прогестеронової протекції створює ситуацію, у якій ендометрій зберігає проліферативну активність, а механізми фізіологічного обмеження цієї проліферації послаблюються. У жінок пізнього репродуктивного віку такий дисбаланс може посилюватися ановуляторними циклами, надлишковою масою тіла, абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю. Отже, гормональний профіль основної групи не лише характеризує поточний стан пацієнток, а й пояснює один із механізмів повторного розвитку гіперпластичного процесу.

3.5. Показники інсулінорезистентності та вуглеводного обміну

Оцінка інсулінорезистентності була важливою для розуміння системного метаболічного фону, на якому формується рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія. У сучасному патогенетичному підході інсулінорезистентність розглядається не лише як маркер порушення вуглеводного обміну, а як чинник, здатний впливати на стероїдогенез, біодоступність статевих гормонів, активність інсуліноподібних факторів росту та проліферативні процеси в ендометрії.

Рівень інсуліну натще в основній групі становив $18,5 \pm 5,1$ мкОд/мл, що було достовірно вище, ніж у групі порівняння ($14,2 \pm 4,3$ мкОд/мл; $p < 0,05$) та контрольній групі ($9,6 \pm 2,8$ мкОд/мл; $p < 0,001$). Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR у пацієнток основної групи становив $4,1 \pm 1,3$, тоді як у групі порівняння - $3,0 \pm 1,0$, а у контрольній групі - $1,9 \pm 0,7$. Порівняльні результати наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Показники інсулінорезистентності у пацієнток досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	Контрольн а група, n=30	p
Інсулін натще, мкОд/мл	$18,5 \pm 5,1$	$14,2 \pm 4,3$	$9,6 \pm 2,8$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$
НОМА-IR	$4,1 \pm 1,3$	$3,0 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,7$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$

Примітка. HOMA-IR - індекс інсулінорезистентності. p_1 - достовірність різниці між основною групою та групою порівняння; p_2 - достовірність різниці між основною та контрольною групами.

Дані таблиці 3.5 показують, що саме пацієнтки з рецидивуючим перебігом мали найбільш виражені прояви гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Середнє значення HOMA-IR у групі рецидивуючого перебігу перевищувало поріг 3,5, який надалі використовувався у прогностичній моделі ризику рецидиву. Це надає показнику не лише описового, але й прогностичного значення.

Підвищення інсуліну та HOMA-IR відображає системне тло, яке може підтримувати проліферативну активність ендометрія через вплив на інсуліноподібні фактори росту, біодоступність статевих стероїдів, периферичну ароматизацію та хронічне низькоінтенсивне запалення. У поєднанні з абдомінальним ожирінням і прогестероновим дефіцитом інсулінорезистентність формує один із ключових патогенетичних вузлів рецидивуючого перебігу. Саме тому визначення інсуліну натще та HOMA-IR доцільно розглядати як обов'язкову частину клініко-лабораторного обстеження пацієнток із повторними епізодами гіперплазії ендометрія.

3.6. Ліпідний профіль пацієнток досліджуваних груп

Ліпідний профіль доповнює уявлення про метаболічний стан пацієнток і дозволяє оцінити, чи має рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія ознаки ширшої метаболічної обтяженості. Особливу увагу приділяли рівню тригліцеридів і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), оскільки саме ці показники часто змінюються при інсулінорезистентності та абдомінальному ожирінні.

У пацієнток основної групи рівень тригліцеридів становив $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л, що було достовірно вище, ніж у групі порівняння ($1,7 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) та контрольній групі ($1,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,001$). Рівень ЛПВЩ, навпаки, був найнижчим у пацієнток основної групи - $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л. У групі порівняння він становив $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, у контрольній групі - $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л. Відмінності були статистично значущими (табл. 3.6).

Показники ліпідного профілю у пацієнток досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	P
Тригліцериди, ммоль/л	2,1±0,5	1,7±0,4	1,2±0,3	p ₁ <0,05; p ₂ <0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,2	1,2±0,2	1,5±0,3	p ₁ <0,05; p ₂ <0,001

Примітка. ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності. p₁ - достовірність різниці між основною групою та групою порівняння; p₂ - достовірність різниці між основною та контрольною групами.

Дані таблиці 3.6 вказують на атерогенний характер ліпідного профілю у пацієнток із рецидивуючою гіперплазією ендометрія. Підвищення тригліцеридів у поєднанні зі зниженням ЛПВЩ створює метаболічний профіль, типовий для пацієнток із абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю. Важливо, що ці зміни були найвираженішими саме в основній групі, тобто серед жінок із повторним перебігом захворювання.

Отримані результати слід інтерпретувати у сукупності з попередніми даними щодо ІМТ, окружності талії та НОМА-IR. Ізольоване підвищення тригліцеридів не пояснює рецидив гіперплазії ендометрія, однак у поєднанні з ожирінням, інсулінорезистентністю та прогестероновим дефіцитом воно підсилює уявлення про системний гормонально-метаболічний характер патології. Таким чином, оцінка ліпідного профілю має не лише соматичне, але й гінекологічне прогностичне значення у цієї категорії пацієнток.

3.7. Кореляційний аналіз взаємозв'язку гормонально-метаболічних показників із рецидивуючим перебігом

Після порівняльного аналізу окремих показників було важливо оцінити, чи пов'язані вони між собою та з клінічними проявами рецидивуючого перебігу. Для цього проведено кореляційний аналіз, який дозволив визначити напрям і силу зв'язку між гормонально-метаболічними параметрами, частотою рецидивів та морфофункціональними характеристиками ендометрія.

Як наведено в таблиці 3.7, між НОМА-IR і частотою рецидивів встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили (r=0,46; p<0,001). Рівень естрадіолу прямо корелював із товщиною ендометрія (r=0,37; p=0,014),

тоді як рівень прогестерону мав зворотний зв'язок із проліферативними змінами ендометрія ($r=-0,44$; $p<0,01$).

Таблиця 3.7

Кореляційні зв'язки між гормонально-метаболічними показниками та перебігом гіперплазії ендометрія

Показники, між якими встановлено зв'язок	r	p	Характер зв'язку
НОМА-IR і частота рецидивів	0,46	<0,001	Прямий, помірної сили
Естрадіол і товщина ендометрія	0,37	0,014	Прямий, помірної сили
Прогестерон і проліферативні зміни ендометрія	-0,44	<0,01	Зворотний, помірної сили

Результати таблиці 3.7 підтверджують, що повторний перебіг гіперплазії ендометрія формується не за рахунок одного ізольованого чинника. Найбільш інформативним був зв'язок між НОМА-IR і частотою рецидивів, що відображає системну роль інсулінорезистентності. З практичної точки зору це означає, що підвищення НОМА-IR має розцінюватися не як другорядна метаболічна знахідка, а як показник, пов'язаний із повторним розвитком гіперпластичного процесу.

Зв'язок естрадіолу з товщиною ендометрія вказує на значення естрогенного стимулу, а зворотна кореляція з прогестероном - на втрату належного антипроліферативного контролю. Сукупність цих зв'язків добре пояснює клінічну ситуацію, коли стандартне гормональне лікування може бути недостатнім, якщо не враховуються метаболічні механізми, що підтримують проліферацію ендометрія.

3.8. Незалежні предиктори рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія

Для переходу від описової характеристики до прогнозування ризику повторного розвитку захворювання було застосовано багатофакторний логістичний регресійний аналіз. До моделі включали клінічні, антропометричні, гормональні та метаболічні показники, які мали статистичне або клінічне значення за результатами попередніх етапів аналізу.

Незалежними предикторами рецидиву були HOMA-IR >3,5, IMT ≥ 30 кг/м², прогестерон <6 нмоль/л та тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л. Найбільший прогностичний внесок мав HOMA-IR >3,5 (OR=2,84), що підтверджує провідну роль інсулінорезистентності у формуванні рецидивуючого перебігу. Дані регресійного аналізу подано в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Незалежні предиктори рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія

Предиктор	Порогове значення	OR	Клінічне значення
HOMA-IR	>3,5	2,84	Найбільш вагомий метаболічний предиктор рецидиву
IMT	≥ 30 кг/м ²	2,31	Відображає роль ожиріння у підтриманні проліферативного процесу
Прогестерон	<6 нмоль/л	2,58	Маркер недостатньої антипроліферативної дії
Тригліцериди	$\geq 1,7$ ммоль/л	1,96	Компонент атерогенного метаболічного профілю

Дані таблиці 3.8 засвідчують, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія має чітко окреслений гормонально-метаболічний профіль. Інсулінорезистентність, ожиріння, прогестероновий дефіцит і підвищення тригліцеридів не дублюють одне одного, а відображають різні ланки єдиного патогенетичного ланцюга. Їх поєднання суттєво підвищує ймовірність повторного розвитку гіперпластичного процесу.

Особливо важливим є те, що серед незалежних предикторів були як показники, які легко визначити під час стандартного клінічного огляду (IMT), так і лабораторні параметри, доступні в рутинній практиці (HOMA-IR, прогестерон, тригліцериди). Це робить отримані результати не лише статистично значущими, але й практично придатними для щоденної клінічної роботи.

3.9. Прогностична цінність моделі ризику рецидиву

На основі визначених незалежних предикторів сформовано прогностичну модель ризику рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія. Її завданням було не лише підтвердити статистичну значущість окремих факторів, а й створити

практичний інструмент для виділення пацієток із високою ймовірністю повторного розвитку захворювання.

Розроблена модель мала високу дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою становила $AUC=0,84$. Оптимальне порогове значення НОМА-ІР дорівнювало 3,45, що забезпечувало чутливість 78 % і специфічність 74 %. Основні характеристики моделі наведено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Прогностичні характеристики моделі ризику рецидиву
гіперплазії ендометрія**

Показник	Значення	Клінічна інтерпретація
AUC моделі	0,84	Висока дискримінаційна здатність
Оптимальне порогове значення НОМА-ІР	3,45	Критерій підвищеного ризику рецидиву
Чутливість	78 %	Здатність моделі виявляти пацієток із ризиком рецидиву
Специфічність	74 %	Здатність моделі виключати низький ризик
НОМА-ІР >3,5	OR=2,84	Найбільш значущий незалежний предиктор

Дані таблиці 3.9 показують, що інтеграція гормональних і метаболічних показників дозволяє перейти від формального спостереження після лікування до активної ризик-орієнтованої тактики. Значення $AUC=0,84$ свідчить про добру здатність моделі розрізняти пацієток із високою та нижчою ймовірністю повторного розвитку гіперпластичного процесу.

Практична цінність моделі полягає у можливості вже на етапі клініко-лабораторного обстеження виділити пацієток, яким потрібна не лише гормональна терапія, а й цілеспрямована метаболічна корекція. Такий підхід є особливо важливим для жінок пізнього репродуктивного віку, у яких поєднання ановуляторних циклів, ожиріння та інсулінорезистентності може підтримувати рецидивуючий перебіг навіть після морфологічного покращення.

3.10. Клінічна ефективність персоналізованого алгоритму у профілактиці рецидиву

Оскільки попередні підрозділи показали вагому роль метаболічних чинників у формуванні рецидиву, наступним кроком було порівняння двох терапевтичних підходів у межах основної групи. Перший підхід передбачав стандартну гормональну терапію, другий - персоналізований алгоритм, який поєднував гормональне лікування з оцінкою та корекцією метаболічних порушень.

Застосування персоналізованого алгоритму супроводжувалося зниженням ризику повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія порівняно зі стандартною терапією. Відносний ризик становив $RR=0,44$, абсолютне зниження ризику - $ARR=21,6\%$, а показник NNT - 4,6 (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Клінічна ефективність персоналізованого алгоритму щодо профілактики рецидиву

Показник	Значення	Клінічна інтерпретація
RR	0,44	Зниження відносного ризику рецидиву при персоналізованому підході
ARR	21,6 %	Абсолютне зниження частоти рецидивів
NNT	4,6	Кількість пацієнток, яких потрібно пролікувати для запобігання одному рецидиву

Дані таблиці 3.10 мають безпосереднє клінічне значення. Показник $RR=0,44$ демонструє зменшення відносного ризику рецидиву при використанні персоналізованої тактики, а $ARR=21,6\%$ відображає реальну різницю у частоті повторного розвитку захворювання між підходами. Це важливо, оскільки статистична достовірність у дисертаційному дослідженні має бути доповнена клінічно зрозумілим ефектом.

Показник $NNT=4,6$ означає, що лікування приблизно п'яти пацієнток за персоналізованим алгоритмом дозволяє запобігти одному випадку рецидиву. Отже, перевага персоналізованої тактики полягає не лише у статистичній значущості, а й у практично відчутному зниженні частоти повторного розвитку захворювання. Це обґрунтовує доцільність переходу від ізольованої

гормональної терапії до комплексного ведення з обов'язковим урахуванням метаболічного профілю.

3.11. Узагальнена клінічна характеристика пацієнтки з високим ризиком рецидиву

На підставі проведеного клініко-лабораторного, гормонального, метаболічного та статистичного аналізу сформовано узагальнений клініко-метаболічний профіль пацієнтки з високим ризиком рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія. Такий профіль має практичне значення, оскільки дозволяє своєчасно виділити пацієнток, які потребують розширеного спостереження і персоналізованої лікувально-профілактичної тактики.

Ключовими критеріями високого ризику були $IMT \geq 30$ кг/м², HOMA-IR >3,5, прогестерон <6 нмоль/л, тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, абдомінальне ожиріння та підвищений рівень естрадіолу. Узагальнений профіль наведено в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Клініко-метаболічний профіль пацієнтки з високим ризиком рецидиву

Клініко-лабораторний критерій	Ризикове значення	Прогностичне значення
IMT	≥ 30 кг/м ²	Підвищення ризику рецидиву, OR=2,31
HOMA-IR	>3,5	Найбільш вагомий предиктор, OR=2,84
Прогестерон	<6 нмоль/л	Недостатній антипроліферативний контроль, OR=2,58
Тригліцериди	$\geq 1,7$ ммоль/л	Метаболічний компонент ризику, OR=1,96
Абдомінальне ожиріння	Окружність талії >88 см	Маркер вісцеральної метаболічної дисфункції
Естрадіол	Підвищений рівень	Асоціація з товщиною ендометрія, r=0,37

Дані таблиці 3.11 формують практично орієнтований портрет пацієнтки з високою ймовірністю рецидиву. Найбільш несприятливим є фенотип, у якому поєднуються абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, підвищені

тригліцериди, прогестероновий дефіцит і посилений естрогенний вплив. Важливо, що кожен із цих показників є клінічно доступним і може бути оцінений ще до формування повторного морфологічно підтвердженого епізоду.

Такий профіль підтверджує, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є системним гормонально-метаболічним станом, а не лише локальною патологією ендометрія. Тому клінічна тактика має включати не лише контроль морфологічного стану ендометрія, а й оцінку маси тіла, окружності талії, показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну та прогестеронового статусу.

Висновки до розділу 3

1. У розділі 3 проведено клініко-лабораторну характеристику 120 жінок пізнього репродуктивного віку: 60 пацієток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, 30 жінок із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія та 30 практично здорових жінок контрольної групи. Така структура дозволила зіставити первинний і рецидивуючий перебіг захворювання та визначити клініко-метаболічні особливості повторного розвитку патології.

2. Частота рецидиву протягом 24 місяців у пацієток основної групи становила 38,3 %, тоді як у групі порівняння - 16,7 % ($p < 0,01$). Це підтверджує, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія є окремим клініко-патогенетичним варіантом перебігу, який потребує поглибленої оцінки чинників ризику.

3. Пацієнтки з рецидивуючим перебігом мали достовірно вищий ІМТ - $29,8 \pm 4,2$ кг/м² порівняно з $27,1 \pm 3,8$ кг/м² у групі порівняння ($p = 0,032$) та $23,5 \pm 2,6$ кг/м² у контрольній групі ($p < 0,001$). Абдомінальне ожиріння встановлено у 68,3 % жінок основної групи, у 40,0 % групи порівняння та у 10,0 % контролю ($p < 0,001$), що підтверджує значення вісцеральної метаболічної дисфункції.

4. Гормональний профіль пацієток основної групи характеризувався вищим рівнем естрадіолу ($210,0 \pm 56,0$ пмоль/л) та нижчим рівнем прогестерону

($5,2 \pm 1,1$ нмоль/л), що свідчить про переважання естрогенного проліферативного впливу на тлі недостатньої прогестеронової протекції.

5. У пацієнок основної групи встановлено вираженіші прояви інсулінорезистентності: інсулін натще - $18,5 \pm 5,1$ мкОд/мл, НОМА-IR - $4,1 \pm 1,3$. Ці показники достовірно перевищували відповідні значення групи порівняння та контролю, що підтверджує метаболічну обтяженість рецидивуючого перебігу.

6. Ліпідний профіль пацієнок із рецидивуючою гіперплазією ендометрія мав ознаки атерогенної дисліпідемії: тригліцериди становили $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л, а ЛПВЩ - $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л. У сукупності з ожирінням та інсулінорезистентністю це формувало несприятливе метаболічне тло.

7. Кореляційний аналіз показав прямий зв'язок НОМА-IR із частотою рецидивів ($r=0,46$; $p<0,001$), прямий зв'язок естрадіолу з товщиною ендометрія ($r=0,37$; $p=0,014$) та зворотний зв'язок прогестерону з проліферативними змінами ендометрія ($r=-0,44$; $p<0,01$).

8. Незалежними предикторами рецидиву були НОМА-IR $>3,5$ (OR=2,84), прогестерон <6 нмоль/л (OR=2,58), IMT ≥ 30 кг/м² (OR=2,31) та тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л (OR=1,96). Найбільший прогностичний внесок мав НОМА-IR, що підкреслює роль інсулінорезистентності.

9. Прогностична модель ризику рецидиву продемонструвала високу дискримінаційну здатність (AUC=0,84). Оптимальне порогове значення НОМА-IR 3,45 забезпечувало чутливість 78 % і специфічність 74 %, що дозволяє використовувати цей показник як практичний критерій стратифікації ризику.

10. Персоналізований алгоритм лікування з метаболічною корекцією мав клінічну перевагу над стандартною гормональною терапією: RR=0,44, ARR=21,6 %, NNT=4,6. Це означає, що лікування приблизно п'яти пацієнок за персоналізованим алгоритмом дозволяє запобігти одному випадку рецидиву.

11. Узагальнення результатів дозволило сформувати профіль пацієнтки високого ризику: IMT ≥ 30 кг/м², абдомінальне ожиріння, НОМА-IR $>3,5$, прогестерон <6 нмоль/л, тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, підвищений естрадіол і недостатня антипроліферативна дія прогестерону. Це обґрунтовує перехід від

ізолюваної гормональної терапії до персоналізованого підходу з обов'язковою метаболічною корекцією.

Дані розділу 3 висвітлено у наукових працях Дворник М. П.

Основні результати, наведені у розділі 3, висвітлено у таких наукових працях Дворник М. П.:

1. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10.

У зазначеній праці висвітлено антропометричні, гормональні та метаболічні особливості пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, зокрема ІМТ, абдомінальне ожиріння, рівні естрадіолу, прогестерону, інсуліну натще, НОМА-IR, тригліцеридів, ЛПВЩ, а також кореляційні зв'язки між гормонально-метаболічними показниками та рецидивуючим перебігом.

2. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5.

У цій праці наведено дизайн проспективного когортного дослідження за участю 120 жінок, структуру клінічних груп, критерії рецидиву, терапевтичні підгрупи, незалежні предиктори повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія, ROC-характеристики прогностичної моделі, а також показники клінічної ефективності персоналізованого алгоритму лікування - RR, ARR та NNT.

РОЗДІЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВІ, ГІСТЕРОСКОПІЧНІ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ ПЕРВИННОЮ ТА РЕЦИДИВУЮЧОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

Результати попереднього етапу дисертаційного дослідження окреслили клініко-метаболічний портрет пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Повторний перебіг захворювання частіше спостерігався у жінок пізнього репродуктивного віку з надлишковою масою тіла, абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, відносним переважанням естрогенного впливу та недостатньою прогестероновою протекцією. Сукупність цих ознак дає підстави розглядати рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія не лише як локальну патологію слизової оболонки матки, а як клінічний прояв ширшого гормонально-метаболічного фенотипу.

Водночас самих клініко-лабораторних показників недостатньо, щоб зрозуміти, як системні порушення реалізуються безпосередньо в ендометрії. Для цього необхідно оцінити морфофункціональний стан слизової оболонки матки: товщину та ехографічну структуру, характер візуалізації під час гістероскопії, залозисто-стромальні співвідношення, а також наявність або відсутність клітинної атипії. Тому наступний етап роботи було спрямовано на вивчення ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних особливостей ендометрія у пацієнток із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією.

За сучасними уявленнями, ризик виникнення та рецидивування гіперплазії ендометрія формується під впливом не одного чинника, а кількох взаємопов'язаних передумов — гормональних, метаболічних, морфологічних і клінічних [1, 3, 5]. Особливе значення мають ожиріння, інсулінорезистентність і метаболічний синдром: вони підтримують проліферативний вплив на ендометрій через периферичну ароматизацію стероїдів, зміну біодоступності статевих гормонів, активацію інсуліноподібних факторів росту та хронічне

низькоінтенсивне запалення [10, 11, 36, 37]. За такого фону ендометрій довше перебуває під дією стимулів, що підтримують проліферацію, тоді як прогестеронова протекція може бути недостатньою або функціонально неповноцінною [8, 9, 40].

У клінічній практиці неатипову гіперплазію ендометрія часто розглядають передусім як морфологічний діагноз. Для первинного епізоду такого підходу іноді достатньо, однак при повторному перебігу він не пояснює головного: чому після лікування в одних пацієнток формується стійка ремісія, а в інших гіперпластичний процес повертається. Тому при рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія морфологічну верифікацію потрібно поєднувати з ультразвуковою оцінкою, гістероскопічною візуалізацією та аналізом фонових гормонально-метаболічних чинників [2, 6, 202, 203].

Ультразвукове дослідження є першим неінвазивним етапом оцінки ендометрія. Воно дає змогу визначити товщину М-ехо, однорідність структури, відповідність ендометрія фазі менструального циклу, наявність локальних або дифузних змін, а також супутню патологію матки й яєчників. Водночас ехографічна картина не може замінити морфологічне підтвердження, оскільки потовщення ендометрія, неоднорідність або локальні вклучення можуть відповідати різним патологічним станам і потребують подальшої верифікації [22, 73, 189].

Гістероскопія має особливе значення у пацієнток із рецидивуючим перебігом, оскільки забезпечує безпосередню оцінку порожнини матки, поверхні ендометрія, поліпоподібних розростань, вогнищевої або дифузної проліферації, нерівномірності функціонального шару та судинного рисунка. На відміну від сліпого забору матеріалу, гістероскопія допомагає прицільно оцінити найбільш змінені ділянки ендометрія і підвищує діагностичну цінність морфологічної верифікації [25, 26, 125, 162, 169].

Патогістологічне дослідження залишається вирішальним етапом діагностики. Саме воно підтверджує неатиповий характер гіперплазії, дає змогу оцінити залозисто-стромальні співвідношення, характер проліферації, кістозне розширення залоз, архітектурну перебудову та виключити цитологічну атипію

або злоякісний процес [12, 13, 55, 152]. Для дисертаційного дослідження це принципово важливо, оскільки коректність формування груп залежить від чіткого розмежування неатипової гіперплазії, атипової гіперплазії / ендометріоїдної інтраепітеліальної неоплазії та раку ендометрія [15, 16, 159].

У цьому розділі ультразвукові, гістероскопічні та морфологічні методи розглянуто як послідовні ланки єдиного клінічного аналізу. УЗД допомагає запідозрити патологічний стан ендометрія; гістероскопія — оцінити характер внутрішньоматкових змін; патогістологічне дослідження — підтвердити морфологічну сутність процесу. Така послідовність дає можливість описати не лише факт гіперплазії, а й її морфофункціональний фенотип.

У цьому контексті ендометрій є не тільки тканиною-мішенню для естрогенів і прогестерону, а й інтегральним індикатором системного стану пацієнтки. У жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією він відображає наслідки тривалого проліферативного впливу, недостатнього антипроліферативного контролю, метаболічної дисфункції та, ймовірно, нижчої чутливості до стандартної гормональної терапії. Тому візуалізовані зміни ендометрія мають не лише діагностичне, а й прогностичне значення.

Метою цього розділу було визначити ультразвукові, гістероскопічні й морфологічні особливості ендометрія у жінок із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією, а також обґрунтувати їх клінічне значення для прогнозування ризику рецидиву й вибору персоналізованої лікувальної тактики.

4.1. Морфофункціональна роль ендометрія при неатиповій гіперплазії: від локальної проліферації до системного гормонально-метаболічного фенотипу

Неатипова гіперплазія ендометрія є доброякісним гіперпластичним процесом, у межах якого відбувається надмірна проліферація залозистого компонента слизової оболонки матки без ознак клітинної атипії. Однак клінічне значення цього стану не обмежується самим фактом потовщення ендометрія або результатом гістологічного висновку. У жінок пізнього репродуктивного віку неатипова гіперплазія нерідко формується на тлі порушень овуляції,

відносної гіперестрогенії, недостатності лютеїнової фази, ожиріння, інсулінорезистентності та інших метаболічних чинників, які змінюють як структуру, так і функціональну поведінку ендометрія [1, 3, 7, 11].

Фізіологічно ендометрій є тканиною з високою циклічною динамікою. У першій фазі менструального циклу естрогени стимулюють проліферацію залоз і стромы, тоді як у другій фазі прогестерон забезпечує секреторну трансформацію, обмежує надмірне розростання залозистого компонента та сприяє функціональній зрілості слизової оболонки матки. Якщо цей баланс порушується, ендометрій поступово втрачає властиву йому циклічну впорядкованість. Тривалий естрогенний стимул на тлі недостатньої прогестеронової дії створює морфологічні передумови для гіперпластичного процесу [5, 8, 9, 40].

У пацієнок із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія патологічний процес може бути першим клінічно зафіксованим проявом гормонального дисбалансу. У таких випадках ультразвукова, гістероскопічна та морфологічна картина переважно відображає активний проліферативний стан слизової оболонки матки. Водночас рецидивуючий перебіг має інше клінічне наповнення. Він свідчить про те, що навіть після проведеного лікування зберігаються чинники, які підтримують повторну проліферацію ендометрія.

З огляду на це рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія не може бути пояснена лише локальними змінами слизової оболонки матки. Її доцільно трактувати ширше — як морфологічний прояв системного гормонально-метаболічного фенотипу. У попередньому розділі було показано, що пацієнтки з рецидивуючим перебігом мали вищий індекс маси тіла, більшу частоту абдомінального ожиріння, вищі показники НОМА-IR, підвищений рівень тригліцеридів, нижчий рівень ліпопротеїнів високої щільності та недостатній рівень прогестерону. Таке поєднання чинників створює умови, за яких ендометрій продовжує отримувати проліферативні сигнали, а антипроліферативний контроль залишається ослабленим [10, 11, 36, 37, 160].

Метаболічні чинники не діють окремо від гормонального фону. Абдомінальне ожиріння посилює периферичну ароматизацію андрогенів в

естрогени; інсулінорезистентність впливає на інсуліноподібні фактори росту та біодоступність статевих стероїдів; дисліпідемія відображає системну метаболічну обтяженість. У сукупності ці зміни формують середовище, у якому ендометрій стає більш схильним до повторної проліферації та менш здатним до стабільної морфофункціональної ремісії [11, 36, 38, 39, 182].

Патогенетичний ланцюг рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія можна подати як взаємопов'язану послідовність змін: абдомінальне ожиріння й інсулінорезистентність посилюють метаболічну дисфункцію; периферична ароматизація стероїдів підтримує естрогенний вплив; дефіцит прогестерону або зниження тканинної відповіді на нього обмежують антипроліферативний контроль; у відповідь ендометрій зберігає проліферативний морфофункціональний стан, що клінічно реалізується рецидивом захворювання (рис. 4.1).

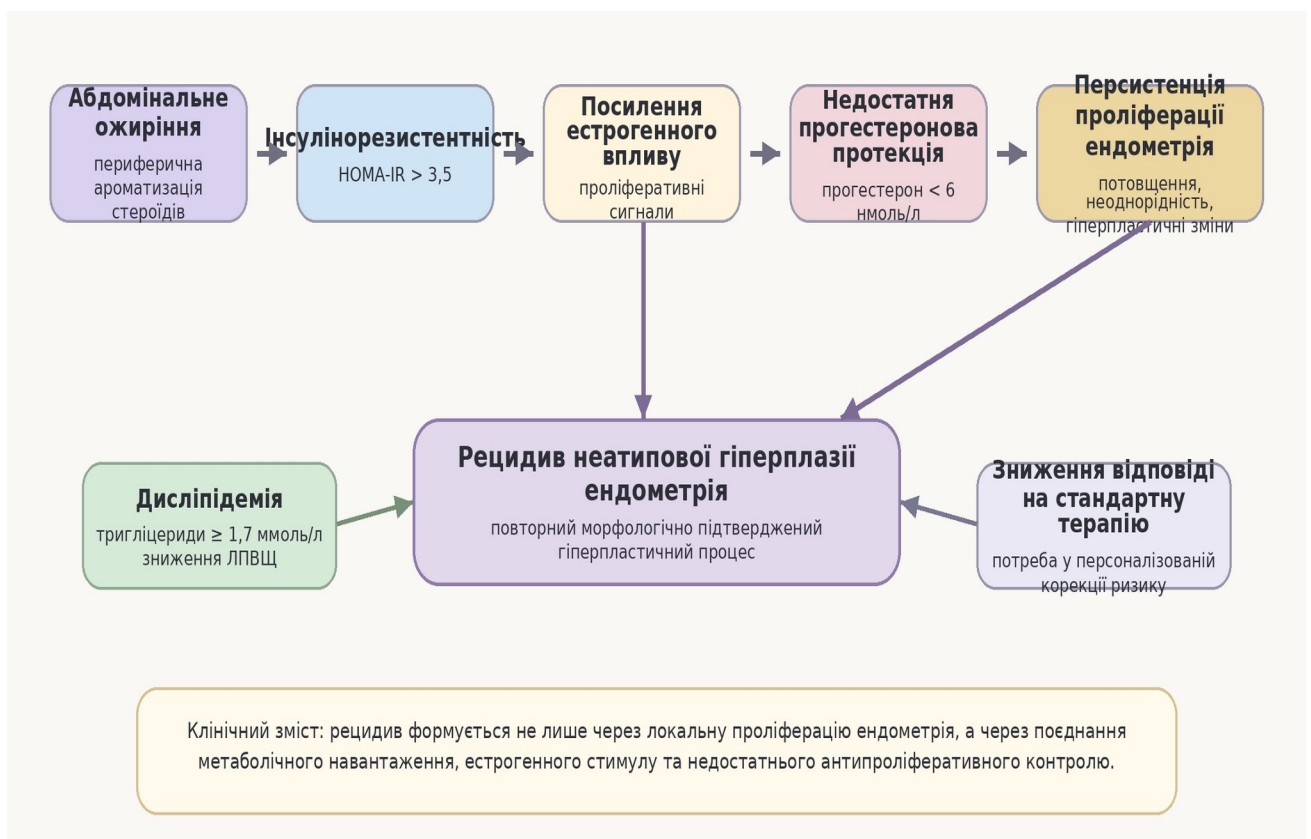


Рис. 4.1. Патогенетичний ланцюг рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія: абдомінальне ожиріння → інсулінорезистентність → посилення естрогенного впливу → недостатня прогестеронова протекція → проліферація ендометрія → рецидив.

Схема має не лише ілюстративне, а й клінічне значення: вона пояснює, чому у пацієнок з однаковим морфологічним діагнозом перебіг захворювання може бути різним. В однієї жінки гіперпластичний процес може бути наслідком відносно короткочасного гормонального дисбалансу, тоді як в іншій він підтримується стійким метаболічним фоном, інсулінорезистентністю, ожирінням, прогестероновою недостатністю або зниженою чутливістю до прогестинового впливу [14, 40, 46, 181]. Саме другий варіант є більш характерним для рецидивуючого перебігу й потребує не тільки стандартної гормональної терапії, а й персоналізованої корекції фонових порушень.

Отже, морфофункціональна оцінка ендометрія при неатиповій гіперплазії має виходити за межі простого підтвердження діагнозу. Вона повинна відповідати на кілька практично важливих питань: процес є дифузним чи вогнищевим; чи має ознаки стійкого проліферативного ремоделювання; чи поєднується морфологічна картина з гормонально-метаболічним профілем високого ризику; чи достатньо пацієнтці стандартного лікування, чи потрібна розширена персоналізована тактика. Така логіка переводить опис гіперплазії у площину клінічно значущої стратифікації ризику рецидиву.

4.2. Ультразвукові фенотипи ендометрія у пацієнок досліджуваних груп

Ультразвукове дослідження органів малого таза було першим інструментальним етапом, за допомогою якого неінвазивно оцінювали стан ендометрія у пацієнок досліджуваних груп. У цьому розділі його значення полягає не лише у вимірюванні товщини М-ехо, а й у комплексному аналізі структури слизової оболонки матки, її однорідності, відповідності фазі менструального циклу, локальних або дифузних змін, а також супутньої патології матки та яєчників.

У клінічній практиці товщину ендометрія часто сприймають як провідний ехографічний критерій, однак при гіперпластичних процесах одного цього показника недостатньо. Ендометрій може бути не тільки потовщеним, а й структурно неоднорідним, з локальними ділянками підвищеної ехогенності, нерівномірним функціональним шаром, поліпоподібними включеннями або

ознаками дифузної проліферації. Тому при оцінці пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія важливим є не формальне значення М-ехо, а цілісний ультразвуковий фенотип [22, 73, 189].

У контрольній групі ультразвукова картина ендометрія відповідала очікуваним віковим і циклічним характеристикам. Ендометрій мав однорідну структуру, чіткі контури, збережену відповідність фазі менструального циклу, без ознак локальних гіперпластичних включень або патологічного потовщення. Саме така ехографічна картина була прийнята як референтна модель для порівняння з пацієнтками, у яких було діагностовано первинну або рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія.

У групі первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія ультразвукові зміни здебільшого відповідали активному проліферативному фенотипу. Для нього були характерні збільшення товщини М-ехо, помірна неоднорідність структури, відносно збережені контури слизової оболонки матки та відсутність виражених ознак повторного ремоделювання ендометрія. Такий варіант можна розглядати як ехографічне відображення першого клінічно зафіксованого гіперпластичного епізоду, який потребує морфологічної верифікації, але ще не завжди має ознаки стійкого рецидивного перебігу.

Найбільш несприятливий ультразвуковий фенотип був характерний для пацієнток основної групи, тобто жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. У цій групі частіше виявляли поєднання надмірного потовщення М-ехо, неоднорідної ехоструктури, нерівномірності функціонального шару, локальних або поліпоподібних включень, а також ехографічних ознак повторної проліферативної перебудови. Така картина мала особливе клінічне значення, оскільки відповідала не просто наявності гіперпластичного процесу, а його більш стійкому морфофункціональному фенотипу.

Для систематизації ультразвукових змін у пацієнток досліджуваних груп виділено три основні ехографічні фенотипи ендометрія: контрольний, первинно-проліферативний та рецидивуючий проліферативно-метаболічний. Їхню характеристику наведено в таблиці 4.1.

**Ультразвукові фенотипи ендометрія у пацієнток
досліджуваних груп**

Ультразвукови й фенотип	Найбільш характерна група	Основні ехографічні ознаки	Клінічне значення
Контрольний	Контрольна група	Однорідний ендометрій, чіткі контури, відповідність фазі циклу, відсутність локальних включень	Референтний варіант нормальної ехографічної структури
Первинно-проліферативний	Група первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія	Потовщення М-ехо, помірна неоднорідність, переважно дифузний характер змін	Відображає перший клінічно зафіксований гіперпластичний епізод
Рецидивуючий проліферативно-метаболический	Основна група	Виражене потовщення М-ехо, структурна неоднорідність, локальні або поліпоподібні включення, нерівномірність функціонального шару	Маркер стійкого рецидивного фенотипу та підвищеного ризику повторної проліферації

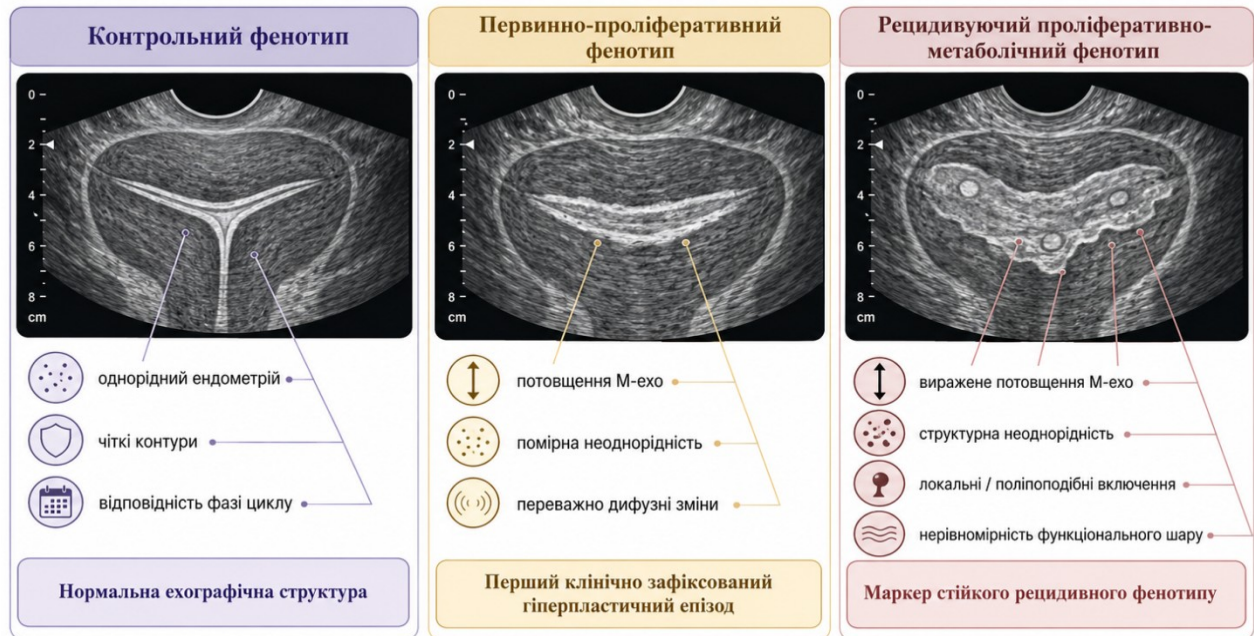
Примітка. М-ехо — ультразвуковий показник товщини та структури ендометрія. Виділені фенотипи відображають не окремий ізольований показник, а сукупність ехографічних ознак, які оцінювалися у поєднанні з клінічними, гормонально-метаболическими та морфологічними даними.

Аналіз таблиці 4.1 показує, що ультразвукова оцінка ендометрія має значення не лише для первинного виявлення патології, але й для стратифікації клінічного варіанта перебігу. Контрольний фенотип відображає збережену структурну впорядкованість слизової оболонки матки; первинно-проліферативний - активний гіперпластичний процес; рецидивуючий проліферативно-метаболический - поєднання повторної проліферації з гормонально-метаболическим профілем високого ризику.

При рецидивуючому перебігу ехографічна картина часто втрачає просту лінійну інтерпретацію. Йдеться не лише про «потовщений ендометрій», а про функціонально нестабільну слизову оболонку: з нерівномірною структурою, різною щільністю ехосигналу, локальними ділянками проліферації та ознаками

неповної циклічної впорядкованості. Така картина потребує подальшого гістероскопічного уточнення та морфологічної верифікації [24, 125, 165].

Схематичне узагальнення основних ультразвукових фенотипів ендометрія подано на рис. 4.2.



Примітка. Схема відображає узагальнені ехографічні ознаки ендометрія та використовується для морфофункціональної стратифікації пацієнток.

Рис. 4.2. Схематична ультразвукова характеристика ендометрія у пацієнток досліджуваних груп: контрольний фенотип, первинно-проліферативний фенотип та рецидивуючий проліферативно-метаболический фенотип.

На рис. 4.2 контрольний фенотип відображає однорідний ендометрій із чіткими межами та збереженою циклічною відповідністю. Первинно-проліферативний варіант характеризується збільшенням товщини М-ехо та помірною неоднорідністю, що потребує подальшої морфологічної оцінки. Рецидивуючий проліферативно-метаболический фенотип демонструє найбільш виражені зміни: нерівномірне потовщення, структурну неоднорідність і локальні ділянки проліферації, які можуть відповідати повторному гіперпластичному процесу.

Водночас ультразвукове дослідження не замінює гістологічної діагностики гіперплазії ендометрія. Його завдання — своєчасно виявити патологічну ехографічну картину, визначити показання до гістероскопії або

біопсії та сформуванню попередню оцінку ризику. Тому результати УЗД у межах дослідження аналізували не ізольовано, а у зв'язку з клінічними проявами, гормонально-метаболічним профілем і подальшими морфологічними даними [2, 6, 22, 203].

У пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія ультразвукова картина мала особливу прогностичну цінність. Поєднання потовщеного М-ехо, неоднорідної структури ендометрія та метаболічного профілю високого ризику - інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та прогестеронової недостатності - дозволяло розглядати таких пацієнток як групу підвищеного ризику повторного розвитку гіперпластичного процесу [10, 11, 36, 160].

Отже, ультразвукове дослідження в межах дисертаційної роботи виконувало не лише скринінгову функцію. Воно стало важливою ланкою морфофункціональної оцінки ендометрія, оскільки допомагало перейти від первинного виявлення патологічного М-ехо до клінічного припущення про характер гіперпластичного процесу. Найбільш значущим для подальшої тактики був рецидивуючий проліферативно-метаболічний фенотип, який найкраще узгоджувався з гормонально-метаболічним профілем високого ризику.

4.3. Гістероскопічна характеристика ендометрія при первинній та рецидивуючій неатиповій гіперплазії

Гістероскопічне дослідження стало наступним етапом після ультразвукової оцінки та мало принципове значення для безпосередньої візуалізації внутрішньоматкових змін. Якщо УЗД дозволяло запідозрити патологічний стан ендометрія за непрямыми ехографічними ознаками, то гістероскопія давала можливість оцінити реальний вигляд слизової оболонки матки: її товщину, рельєф, колір, судинний рисунок, характер поверхні, наявність локальних розростань або дифузної проліферації.

Для пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія гістероскопія має подвійну цінність. З одного боку, це метод візуальної оцінки порожнини матки; з іншого — інструмент для прицільного забору матеріалу з найбільш змінених

ділянок. Такий підхід особливо важливий при рецидивуючому перебігу, коли патологічні зміни можуть бути неоднорідними, а сліпе вишкрібання або випадковий забір матеріалу не завжди відображають повну картину внутрішньоматкового процесу [25, 26, 125, 169].

У групі первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія гістероскопічна картина частіше відповідала дифузному проліферативному фенотипу. Візуально це проявлялося потовщенням ендометрія, відносно рівномірним розростанням слизової оболонки, помірною складчастістю або хвилястістю поверхні, без вираженої вогнищевої неоднорідності. Такий варіант добре узгоджувався з первинно-проліферативним ультразвуковим фенотипом і відображав активний, але ще не обов'язково рецидивно перебудований гіперпластичний процес.

У пацієнток основної групи гістероскопічна картина мала більш складний і неоднорідний характер порівняно з групою первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія. Для рецидивуючого перебігу були типовими не лише ознаки потовщення ендометрія, а й поєднання кількох візуальних характеристик, які свідчили про триваліший і стійкіший проліферативний процес. Зокрема, частіше визначали нерівномірність поверхні слизової оболонки, поєднання дифузного потовщення з локальними ділянками надмірної проліферації, поліпоподібні розростання, неоднорідність кольору та рельєфу ендометрія, а також зміни судинного рисунка.

Особливе клінічне значення мала саме неоднорідність гістероскопічної картини. Якщо при первинному гіперпластичному процесі ендометрій частіше виглядав як відносно рівномірно потовщена слизова оболонка, то при рецидивуючому перебігу візуально простежувалася більша мозаїчність змін. Окремі ділянки мали вигляд більш активної проліферації, тоді як інші могли відповідати зонам неповної регресії після попереднього лікування або повторного локального розростання. Така картина створювала підстави розглядати рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія не як просте повторення первинного епізоду, а як прояв стійкого морфофункціонального ремоделювання слизової оболонки матки.

Візуальні ознаки, виявлені під час гістероскопії, мали важливе практичне значення для вибору ділянки забору матеріалу. За умов неоднорідної поверхні ендометрія саме прицільна біопсія з найбільш змінених зон дозволяла підвищити інформативність патогістологічного дослідження та зменшити ризик недооцінки характеру процесу. Це особливо актуально для пацієнток із рецидивуючим перебігом, у яких локальні проліферативні ділянки можуть мати більше діагностичне значення, ніж загальна візуальна картина порожнини матки.

Таким чином, гістероскопічні особливості основної групи свідчили про те, що ендометрій не просто перебував у фазі активної проліферації, а мав ознаки повторної структурної перебудови. Поєднання дифузного потовщення, локальних розростань, нерівномірності рельєфу та зміненого судинного рисунка відображало більш складний морфофункціональний стан ендометрія. Саме така картина узгоджувалася з попередньо встановленим гормонально-метаболічним профілем високого ризику, зокрема з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням, дисліпідемією та недостатньою прогестероновою протекцією.

Основні гістероскопічні фенотипи, виділені у пацієнток із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Гістероскопічні фенотипи ендометрія у пацієнток
із неатиповою гіперплазією ендометрія**

Гістероскоп ічний фенотип	Найбільш характерна група	Візуальні ознаки	Клінічне значення
Дифузний проліферати вний	Група первинно виявленої неатипової гіперплазії	Рівномірне потовщення ендометрія, помірна складчастість, відносно однорідна поверхня	Відповідає первинному гіперпластичному процесу
Вогнищево- проліферати вний	Основна група	Локальні ділянки потовщення, поліпоподібні розростання, нерівномірність рельєфу	Свідчить про неоднорідність процесу та потребу в прицільній біопсії

Рецидивуючий ремодельований	Основна група	Поєднання дифузного потовщення з неоднорідністю поверхні, змінами судинного рисунка, повторними локальними проліферативними ділянками	Відображає стійкий морфофункціональний фено-тип рецидиву
--------------------------------	------------------	--	---

Примітка. Гістероскопічні фенотипи оцінювали у поєднанні з ультразвуковими даними, морфологічною верифікацією та клініко-метаболічною характеристикою пацієнток.

Їх виокремлення мало не лише описове, а й клініко-аналітичне значення, оскільки дозволяло зіставити характер візуалізованих внутрішньоматкових змін із перебігом захворювання та подальшою потребою в індивідуалізації лікувальної тактики.

Порівняльна характеристика гістероскопічних фенотипів подана в таблиці 4.2. Вона показує, що гістероскопічна картина при неатиповій гіперплазії ендометрія не є одноманітною. При первинному процесі переважають ознаки відносно рівномірної проліферації: ендометрій виглядає потовщеним, але без вираженої мозаїчності поверхні та складної локальної перебудови. Натомість при рецидивуючому перебігу частіше формується неоднорідна картина, яка може відображати повторні цикли патологічного розростання, неповної регресії після лікування та нового проліферативного стимулу.

Отже, гістероскопічна оцінка не лише підтвердила наявність внутрішньоматкових змін, а й допомогла охарактеризувати їхній клінічний фенотип. Для рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія найбільш показовими були просторова неоднорідність процесу, локальна проліферативна активність і структурне ремоделювання слизової оболонки матки. Саме ці характеристики обґрунтовують потребу в прицільній морфологічній верифікації та персоналізованому підході до лікування і спостереження.

Гістероскопічний етап допомагає побачити те, що не завжди чітко розмежовується за даними УЗД. Наприклад, однакове за числовим значенням потовщення М-ехо може відповідати різним клінічним ситуаціям: рівномірному дифузному процесу, локальному поліпоподібному розростанню або складному рецидивуючому фенотипу з неоднорідною поверхнею. Тому при повторному

перебігу гіперплазії гістероскопія має не лише діагностичну, а й тактичну цінність.

Схематичне порівняння гістероскопічних фенотипів подано на рис. 4.3

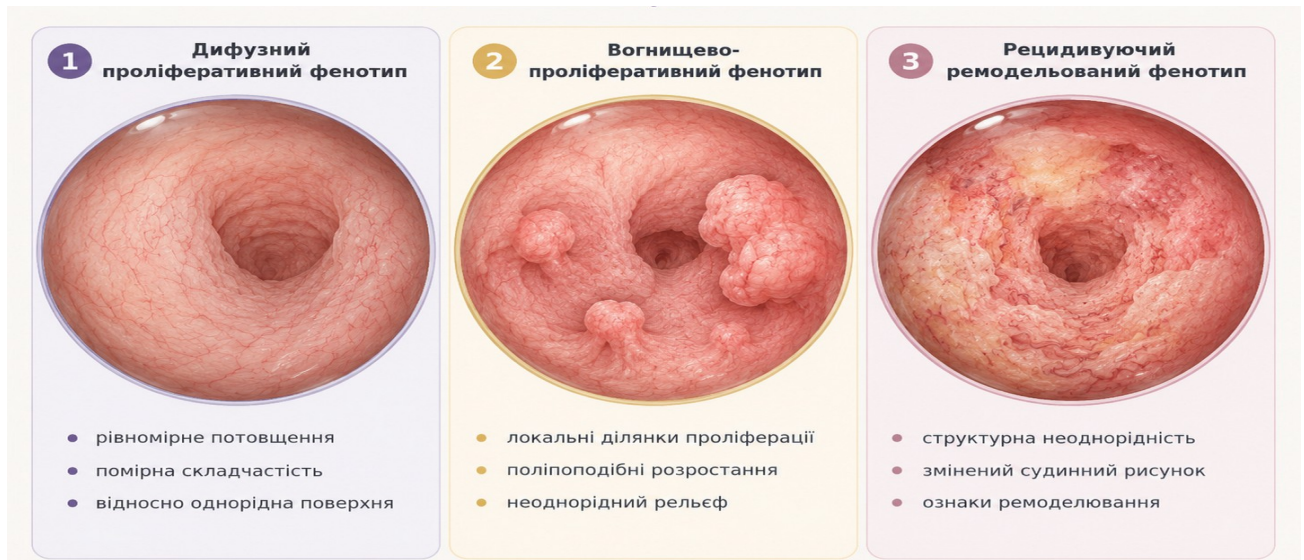


Рис. 4.3. Гістероскопічні фенотипи ендометрія при неатиповій гіперплазії: дифузний проліферативний фенотип, вогнищево-проліферативний фенотип та рецидивуючий ремодельований фенотип.

Дифузний проліферативний фенотип відображає переважно рівномірне потовщення слизової оболонки матки, яке є типовішим для первинно виявленого процесу. Вогнищево-проліферативний фенотип має більше клінічне значення, оскільки потребує прицільної оцінки локальних ділянок. Рецидивуючий ремодельований фенотип є найбільш несприятливим, адже поєднує ознаки повторної проліферації, структурної неоднорідності та потенційно нижчої відповіді на стандартну терапію.

Гістероскопію не слід розглядати як формальну процедуру перед морфологічним дослідженням. Її роль значно ширша: вона допомагає оцінити просторовий характер ураження ендометрія, визначити ділянки для прицільного забору матеріалу та зіставити візуальну картину з клінічним профілем пацієнтки. У жінок із ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та прогестероновою недостатністю гістероскопічно виявлена

неоднорідність ендометрія набуває особливої прогностичної ваги [10, 11, 36, 40].

Отже, гістероскопічна характеристика ендометрія поглибила розуміння відмінностей між первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією. При первинному процесі переважала картина активної дифузної проліферації, тоді як при рецидивуючому перебігу частіше виявляли структурну неоднорідність, локальне проліферативне ремоделювання та складніший морфофункціональний фенотип. Ці особливості підтримують необхідність персоналізованого підходу до діагностики, лікування та подальшого спостереження.

4.4. Морфологічна характеристика ендометрія у пацієнток із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією

Патогістологічне дослідження ендометрія було завершальним і водночас вирішальним етапом діагностичної верифікації гіперпластичного процесу. Якщо ультразвукове дослідження дозволяло запідозрити патологічне потовщення або структурну неоднорідність ендометрія, а гістероскопія — безпосередньо оцінити характер внутрішньоматкових змін, то саме морфологічний аналіз давав можливість остаточно підтвердити неатиповий характер гіперплазії, оцінити залозисто-стромальні співвідношення та виключити клітинну атипію або злоякісний процес.

Неатипова гіперплазія ендометрія морфологічно характеризується проліферацією залозистого компонента без ознак цитологічної атипії. При цьому важливим є не лише сам факт збільшення кількості залоз, а й характер їх розташування, співвідношення зі строною, наявність кістозного розширення, нерівномірність архітектоніки та ступінь проліферативної активності. Саме ці ознаки дозволяють відрізнити неатиповий гіперпластичний процес від нормальних циклічних змін ендометрія, поліпозних структур, а також від атипової гіперплазії / ендометріоїдної інтраепітеліальної неоплазії [12, 13, 55, 159].

У групі первинно виявленої неатипової гіперплазії ендометрія морфологічна картина переважно відповідала активному проліферативному процесу без ознак клітинної атипії. Найчастіше визначали збільшення кількості

залоз, помірне порушення їх просторового розташування, нерівномірне співвідношення залозистого та стромального компонентів, а також окремі кістозно-розширені залози. Строма при цьому зберігала відносну структурну впорядкованість, а клітинна атипія була відсутня, що дозволяло підтвердити саме неатиповий характер процесу.

У пацієнток основної групи з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія морфологічна картина мала більш складний характер. Окрім типових ознак залозистої проліферації, частіше простежувалася архітектурна неоднорідність, нерівномірність залозисто-стромальних співвідношень, поєднання ділянок активної проліферації з фрагментами неповної регресії після попереднього лікування, а також ознаки повторного морфофункціонального ремоделювання ендометрія. Така картина добре узгоджувалася з гістероскопічними даними, де в цій групі частіше виявляли нерівномірність поверхні, локальні розростання та неоднорідність рельєфу.

Особливе значення мало виключення цитологічної атипії. Це було принциповим методологічним критерієм формування досліджуваних груп, оскільки атипова гіперплазія / ендометріїдна інтраепітеліальна неоплазія має інший онкологічний ризик і потребує іншої клінічної тактики. Тому морфологічна верифікація у межах цього дослідження мала не лише діагностичне, а й безпекове значення для пацієнтки [15, 16, 55, 152].

Основні морфологічні ознаки, які враховувалися при характеристиці ендометрія у пацієнток досліджуваних груп, наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Морфологічні ознаки ендометрія у пацієнток із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією

Морфологічна ознака	Первинно виявлена неатипова гіперплазія	Рецидивуюча неатипова гіперплазія	Клінічне значення
Залозиста проліферація	Помірно виражена, переважно дифузна	Більш виражена, нерівномірна, з локальними ділянками активної проліферації	Підтверджує гіперпластичний характер процесу

Залозисто-стромальні співвідношення	Помірне порушення співвідношення залоз і строми	Більш виражена нерівномірність, ознаки архітектурної перебудови	Відображає ступінь морфофункціонального ремоделювання
Кістозно-розширені залози	Поодинокі або помірно виражені	Частіше поєднуються з неоднорідною проліферацією	Свідчать про тривалість та неоднорідність гіперпластичного процесу
Цитологічна атипія	Відсутня	Відсутня	Ключовий критерій належності до неатипової гіперплазії
Ознаки неповної регресії після лікування	Не характерні	Можуть визначатися у вигляді неоднорідності тканинної відповіді	Підтверджують рецидивуючий характер процесу
Поліпоподібні або локальні структури	Можливі, але менш типові	Частіше поєднуються з рецидивним фенотипом	Потребують прицільної морфологічної оцінки

Примітка. Морфологічна характеристика ендометрія оцінювалася у поєднанні з даними ультразвукового дослідження, гістероскопічною картиною та клініко-метаболічним профілем пацієнток.

Дані таблиці 4.3 демонструють, що морфологічна картина при первинній та рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія має спільну основу — проліферацію залозистого компонента без клітинної атипії. Водночас між цими варіантами існують важливі відмінності. При первинному процесі переважає відносно більш однорідна дифузна проліферація, тоді як при рецидивуючому перебігу частіше визначаються ознаки тканинної неоднорідності, локальної активності та повторної архітектурної перебудови.

Клінічно це означає, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія не є простим повторенням первинного епізоду. Морфологічно вона може відображати складніший тканинний стан, у якому поєднуються активна проліферація, наслідки попереднього лікування, неповна регресія та повторна стимуляція ендометрія. Такий варіант перебігу потребує уважнішої інтерпретації, оскільки формально однаковий діагноз “неатипова гіперплазія ендометрія” може відповідати різним клініко-морфологічним ситуаціям.

Важливим було й те, що морфологічні дані підтверджували необхідність прицільного підходу до забору матеріалу. За умов неоднорідної гістероскопічної картини локальні ділянки проліферації могли мати більше діагностичне значення, ніж випадково отримані фрагменти ендометрія. Саме тому поєднання гістероскопічної візуалізації з морфологічною верифікацією дозволяло підвищити точність діагностики та зменшити ризик недооцінки патологічного процесу [26, 125, 165, 169].

Схематичне узагальнення морфологічних ознак неатипової гіперплазії ендометрія подано на рис. 4.4.

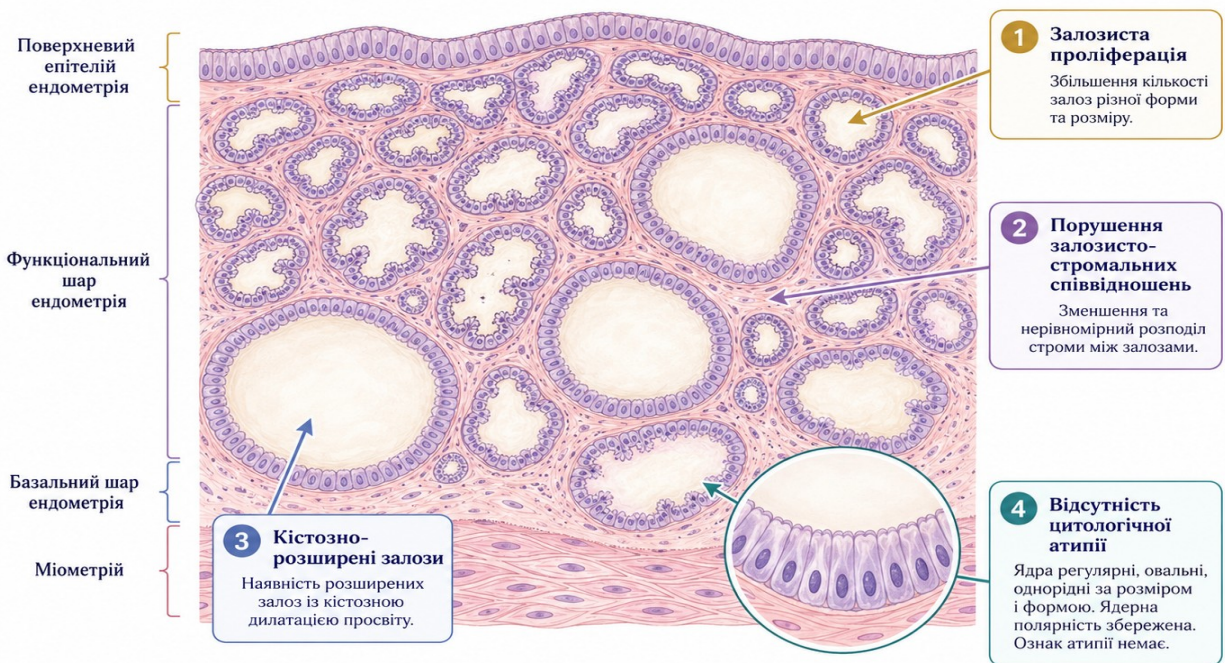


Рис. 4.4. Морфологічна схема неатипової гіперплазії ендометрія: залозиста проліферація, порушення залозисто-стромальних співвідношень, кістозно-розширені залози та відсутність цитологічної атипії.

На рис. 4.4 узагальнено ключові морфологічні критерії, важливі для верифікації діагнозу: збільшення кількості залоз, нерівномірність їх розташування, зміну співвідношення між залозами та стромою, наявність кістозно-розширених залоз і відсутність клітинної атипії. Саме відсутність атипії є принциповою ознакою, яка відмежовує досліджувану патологію від передракових станів із вищим онкологічним ризиком.

Отже, морфологічне дослідження виконувало в цьому розділі не лише роль остаточного підтвердження діагнозу. Воно поглибило розуміння відмінностей між первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. У пацієток із рецидивуючим перебігом морфологічні ознаки частіше відповідали не просто активній проліферації, а стійкому ремодельованому стану ендометрія, який формувався на тлі гормонально-метаболічних порушень і міг зумовлювати вищий ризик повторного розвитку захворювання.

4.5. Зв'язок ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних ознак із гормонально-метаболічним профілем

Ультразвукова, гістероскопічна та морфологічна оцінка ендометрія набуває найбільшого клінічного значення тоді, коли її результати аналізуються у зв'язку з гормонально-метаболічним профілем пацієнтки. Саме такий підхід дозволяє пояснити, чому у частини жінок неатипова гіперплазія ендометрія має первинний і відносно контрольований перебіг, тоді як в інших формується рецидивуючий процес із повторним потовщенням ендометрія, неоднорідною гістероскопічною картиною та ознаками морфологічного ремодельовання.

Результати попередніх етапів дослідження засвідчили, що пацієнтки з рецидивуючим перебігом мали більш несприятливий клініко-метаболічний профіль: вищий індекс маси тіла, більшу частоту абдомінального ожиріння, вищі показники інсуліну натще та НОМА-IR, підвищений рівень тригліцеридів, нижчий рівень ліпопротеїнів високої щільності та нижчий рівень прогестерону. У сукупності ці чинники створювали умови для тривалого проліферативного впливу на ендометрій і зниження ефективності антипроліферативних механізмів [10, 11, 36, 37, 160].

З ультразвукової точки зору це проявлялося більш частим формуванням рецидивуючого проліферативно-метаболічного фенотипу: вираженим потовщенням М-ехо, структурною неоднорідністю, нерівномірністю функціонального шару та локальними або поліпоподібними включеннями. Такі ознаки не можна трактувати лише як механічне збільшення товщини ендометрія. Вони відображають складніший морфофункціональний стан

слизової оболонки матки, у якому тканина реагує на тривалу гормонально-метаболічну стимуляцію.

Гістероскопічно цей самий процес проявлявся нерівномірністю поверхні ендометрія, локальними ділянками проліферації, поліпоподібними розростаннями, зміною рельєфу та судинного рисунка. При цьому найбільш важливим було зіставлення візуальної картини з клінічним профілем пацієнтки. Якщо подібні ознаки виявлялися у жінки з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та прогестероновою недостатністю, їх клінічне значення було значно вищим, ніж у пацієнтки без виражених метаболічних порушень.

Морфологічно такий фенотип підтверджувався поєднанням залозистої проліферації, нерівномірності залозисто-стромальних співвідношень, локальної архітектурної перебудови та відсутності клітинної атипії. Саме відсутність атипії дозволяла залишатися в межах діагнозу неатипової гіперплазії ендометрія, тоді як характер тканинної перебудови пояснював схильність до повторного розвитку процесу.

Інтеграцію інструментальних, морфологічних і гормонально-метаболічних ознак наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Інтегрована характеристика морфофункціональних і гормонально-метаболічних ознак рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія

Рівень оцінки	Основні ознаки при рецидивуючому перебігу	Патогенетичне значення	Клінічний висновок
Ультразвуковий	Виражене потовщення М-ехо, неоднорідність, локальні вclusions, нерівномірність функціонального шару	Відображає структурну нестабільність ендометрія	Потребує гістероскопічного уточнення та морфологічної верифікації
Гістероскопічний	Нерівномірність поверхні, локальні проліферативні ділянки, поліпоподібні розростання, змінений судинний рисунок	Свідчить про просторову неоднорідність процесу	Обґрунтовує прицільний забір матеріалу
Морфологічний	Залозиста проліферація без	Підтверджує неатиповий, але	Визначає морфологічну

	атипії, нерівномірність залозисто-стромальних співвідношень, архітектурна перебудова	ремоделювани й характер процесу	основу рецидиву
Гормональний	Підвищений естрогенний вплив, прогестеронова недостатність	Підтримує проліферативну активність ендометрія	Потребує оцінки естрогенно-прогестеронового балансу
Метаболічний	Ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія	Посилює системне проліферативне тло	Обґрунтовує метаболічну корекцію в межах персоналізованого алгоритму

Примітка. Таблиця узагальнює взаємозв'язок між візуалізованими змінами ендометрія та гормонально-метаболічними чинниками, які були асоційовані з рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії.

Аналіз таблиці 4.4 показує, що рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія неможливо повноцінно охарактеризувати одним методом дослідження. УЗД виявляє патологічний ехографічний фенотип, гістероскопія уточнює просторовий характер внутрішньоматкових змін, морфологія підтверджує тканинну сутність процесу, а гормонально-метаболічний аналіз пояснює схильність цього процесу до повторного розвитку.

Такий інтегрований підхід має безпосереднє практичне значення. Пацієнтка з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, потовщеним і неоднорідним М-ехо, гістероскопічними ознаками локальної проліферації, морфологічним підтвердженням неатипової гіперплазії, НОМА-IR >3,5, ІМТ ≥ 30 кг/м², підвищеними тригліцеридами та низьким прогестероном має принципово інший ризиковий профіль, ніж жінка з первинним епізодом і без виражених метаболічних порушень.

Схематичне узагальнення зв'язку гормонально-метаболічних порушень із морфофункціональним станом ендометрія подано на рис. 4.5.

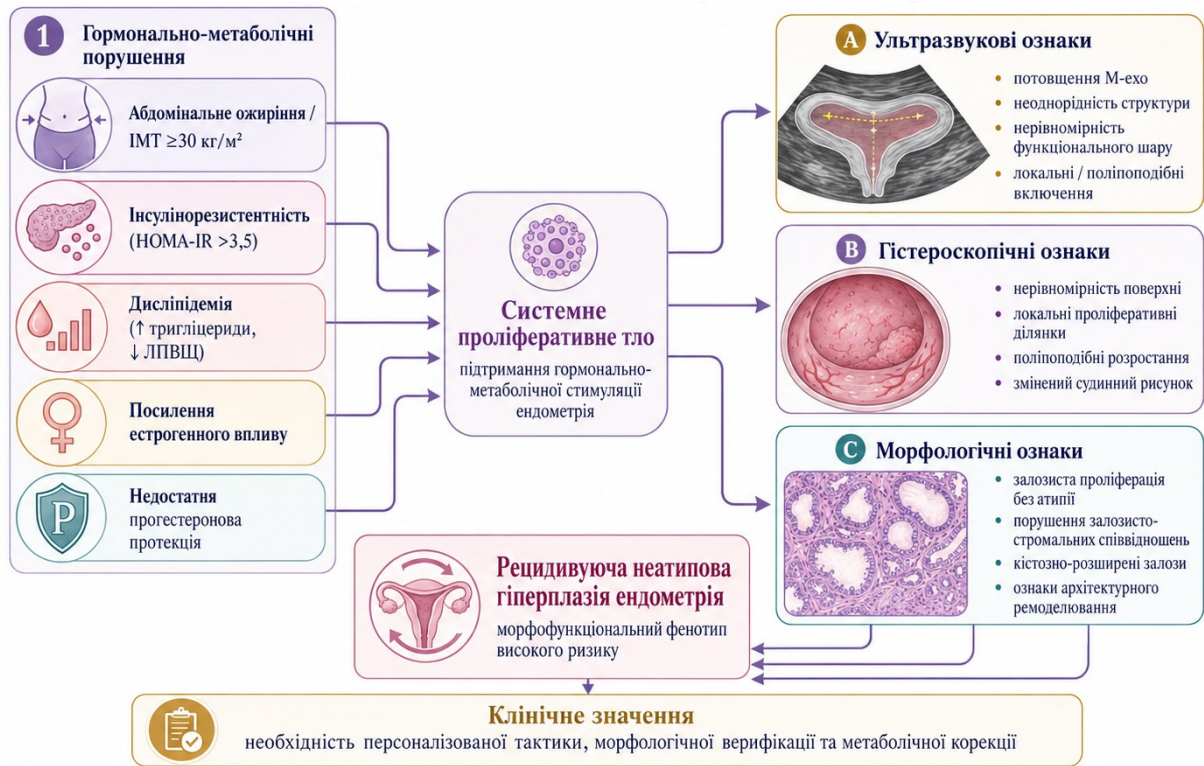


Рис. 4.5. Інтегрована модель зв'язку гормонально-метаболічних порушень із ультразвуковими, гістероскопічними та морфологічними ознаками рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія.

Рис. 4.5 підкреслює, що ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та прогестеронова недостатність не існують окремо від змін ендометрія. Вони формують системне тло, яке проявляється на трьох рівнях: ультразвуковому - через потовщення та неоднорідність М-ехо; гістероскопічному - через нерівномірну поверхню та локальні проліферативні ділянки; морфологічному - через залозисту проліферацію без атипії та ознаки архітектурного ремоделювання.

Отже, взаємозв'язок інструментальних, морфологічних і гормонально-метаболічних ознак допомагає глибше зрозуміти природу рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія. Такий підхід переводить діагностику з рівня простого підтвердження гіперплазії до рівня клінічної стратифікації ризику і створює основу для персоналізованої лікувально-профілактичної тактики.

4.6. Клінічне значення візуалізованих змін для вибору лікувальної тактики

Клінічна цінність ультразвукової, гістероскопічної та морфологічної оцінки ендометрія полягає не лише у підтвердженні факту наявності гіперпластичного процесу. Значно важливішим є те, що ці методи дозволяють уточнити характер ураження, оцінити його поширеність, визначити ознаки рецидивного перебігу та обґрунтувати подальшу лікувальну тактику. Для пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія це має принципове значення, оскільки однаковий морфологічний діагноз може відповідати різним клінічним ситуаціям: первинному гіперпластичному епізоду, локальному проліферативному процесу, дифузній гіперплазії або рецидивуючому морфофункціональному фенотипу високого ризику.

У пацієнток із первинно виявленою неатиповою гіперплазією ендометрія тактика ведення здебільшого ґрунтувалася на стандартній послідовності: ультразвукове виявлення патологічного М-ехо, гістероскопічне уточнення внутрішньоматкової картини, морфологічне підтвердження неатипового характеру процесу та подальше призначення гормональної терапії з динамічним спостереженням. За умови відсутності виражених метаболічних порушень, локальної проліферативної перебудови та ознак попереднього рецидивування така тактика могла бути достатньою для досягнення клініко-морфологічної ремісії [5, 6, 202, 203].

Іншою була ситуація у пацієнток основної групи з рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії ендометрія. У них ультразвукове дослідження частіше виявляло не лише потовщення М-ехо, а й неоднорідність структури, нерівномірність функціонального шару та локальні або поліпоподібні вклучення. Гістероскопічно це відповідало складнішій картині: нерівномірній поверхні ендометрія, локальним проліферативним ділянкам, поліпоподібним розростанням і зміненому судинному рисунку. Морфологічно такі зміни підтверджувалися залозистою проліферацією без атипії, нерівномірністю залозисто-стромальних співвідношень, кістозно-розширеними залозами та ознаками архітектурного ремоделювання.

Саме поєднання цих ознак дозволяло розглядати рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія як окремий клініко-морфофункціональний фенотип. Його відмінність полягала не лише у факті повторного виникнення захворювання, а й у наявності стійкого фону, який підтримував проліферативну активність ендометрія. У попередніх підрозділах було показано, що таким фоном є поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, підвищеного естрогенного впливу та недостатньої прогестеронової протекції. Тому лікувальна тактика у таких пацієнток не могла обмежуватися лише повторним призначенням стандартної гормональної терапії.

У практичному вимірі це означає, що при виявленні рецидивуючого проліферативно-метаболічного фенотипу пацієнтка потребує розширеної оцінки ризику. До неї мають входити не лише морфологічна верифікація, а й визначення індексу маси тіла, окружності талії, показників вуглеводного обміну, НОМА-IR, ліпідного профілю, рівнів естрадіолу та прогестерону. Такий підхід дозволяє не просто підтвердити діагноз, а зрозуміти, чому гіперпластичний процес повторюється і які саме ланки потребують корекції [10, 11, 36, 37, 160].

Важливим клінічним моментом є також вибір інтенсивності подальшого спостереження. Пацієнтки з первинним гіперпластичним процесом без виражених ознак метаболічної обтяженості можуть перебувати під стандартним динамічним контролем відповідно до чинних клінічних рекомендацій. Натомість жінки з рецидивуючим перебігом, неоднорідною гістероскопічною картиною, морфологічними ознаками ремоделювання та НОМА-IR >3,5 потребують щільнішого моніторингу, оскільки саме в цій групі ризик повторного розвитку патології є найвищим.

Окреме значення має гістероскопічна верифікація. За наявності локальних або поліпоподібних змін сліпе отримання матеріалу може бути недостатньо інформативним, оскільки найбільш змінені ділянки ендометрія можуть не потрапити до зразка. Тому при рецидивуючому перебігу перевагу слід надавати прицільному забору тканини під візуальним контролем, що

підвищує точність морфологічної діагностики та зменшує ризик недооцінки патологічного процесу [25, 26, 125, 165, 169].

Лікувальна тактика повинна враховувати не лише морфологічний висновок, але й біологічну поведінку ендометрія. Якщо ендометрій має ознаки повторного ремоделювання, а пацієнтка водночас демонструє метаболічний профіль високого ризику, ізольована прогестина терапія може бути недостатньою. У таких випадках доцільним є персоналізований алгоритм, який поєднує гормональне лікування, корекцію маси тіла, вплив на інсулінорезистентність, нормалізацію ліпідного профілю та динамічну оцінку морфологічної відповіді.

Алгоритм вибору лікувальної тактики залежно від ультразвукових, гістероскопічних, морфологічних і гормонально-метаболічних ознак наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Клінічне значення візуалізованих змін ендометрія для вибору лікувальної тактики

Клініко-діагностична ситуація	Основні ознаки	Тактичне значення	Рекомендований підхід
Первинно виявлена неатипова гіперплазія вираженого метаболічного ризику без	Потовщення М-ехо, помірна неоднорідність, дифузна проліферація без атипії	Відносно контрольований первинний гіперпластичний епізод	Стандартна гормональна терапія, морфологічний контроль, динамічне спостереження
Первинна гіперплазія локальними змінами ендометрія з	Локальні або поліпоподібні включення за УЗД / гістероскопією	Ризик недооцінки вогнищевого процесу	Гістероскопія з прицільною біопсією, подальша терапія за морфологічним висновком
Рецидивуюча неатипова гіперплазія неоднорідною структурою ендометрія з	Виражене потовщення М-ехо, нерівномірність поверхні, локальна	Високий ризик повторного перебігу	Персоналізований алгоритм лікування, прицільна морфологічна верифікація,

	проліферація, ремоделювання без атипії		щільніший контроль
Рецидивуюча гіперплазія на тлі метаболічного профілю високого ризик	ІМТ ≥ 30 кг/м ² , НОМА-IR $> 3,5$, дисліпідемія, прогестерон < 6 нмоль/л	Системне проліферативне тло, що підтримує рецидив	Поєднання гормональної терапії з метаболічною корекцією та індивідуалізованим спостереженням
Підозра на атипію або невідповідність клінічної, УЗД- та морфологічної картини	Виражена неоднорідність, нетипова судинна картина, недостатня відповідь на лікування	Потреба у виключенні передракових або злоякісних змін	Повторна гістероскопія, розширена морфологічна оцінка, перегляд тактики ведення

Примітка. Тактичні підходи формувалися з урахуванням морфологічної верифікації, клінічного перебігу захворювання, ультразвукових і гістероскопічних ознак, а також гормонально-метаболічного профілю пацієнтки.

Аналіз таблиці 4.5 підтверджує, що лікувальна тактика при неатиповій гіперплазії ендометрія не повинна бути однаковою для всіх пацієнток. Формально однаковий морфологічний діагноз може мати різну клінічну вагу залежно від того, чи йдеться про первинний епізод, локальний процес, рецидивуючий фенотип або поєднання гіперплазії з вираженими метаболічними порушеннями.

Найбільшої уваги потребують пацієнтки, у яких візуалізовані зміни ендометрія поєднуються з метаболічним профілем високого ризику. Для таких жінок характерне не лише повторне потовщення ендометрія, а й наявність системного проліферативного тла, яке може знижувати ефективність стандартного лікування. Персоналізований підхід у цій групі є не додатковою опцією, а патогенетично обґрунтованою необхідністю.

Клінічне рішення у таких випадках має ґрунтуватися на принципі багаторівневої оцінки. Спершу визначають наявність ехографічних ознак патології ендометрія. Далі за допомогою гістероскопії уточнюють характер внутрішньоматкових змін і виконують прицільний забір матеріалу. Після морфологічної верифікації оцінюють гормонально-метаболічний фон пацієнтки

та визначають ризик рецидиву. Лише поєднання цих етапів дозволяє обрати тактику, яка відповідає реальному клінічному профілю пацієнтки, а не лише формальному діагнозу.

Схематично алгоритм клінічного рішення залежно від ультразвукового, гістероскопічного, морфологічного та гормонально-метаболічного профілю подано на рис. 4.6.

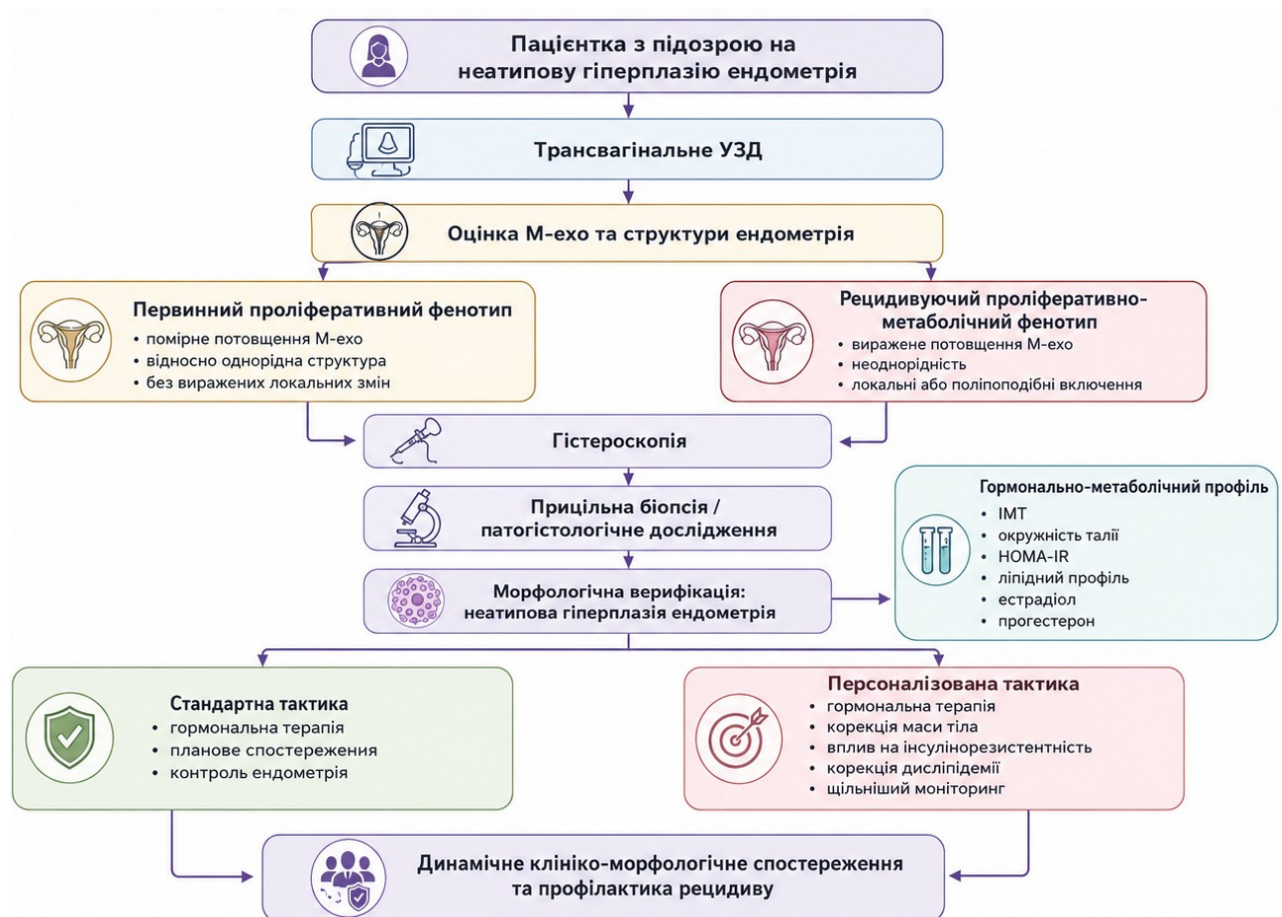


Рис. 4.6. Алгоритм вибору лікувальної тактики у пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія з урахуванням ультразвукових, гістероскопічних, морфологічних і гормонально-метаболічних ознак.

Рис. 4.6 узагальнює послідовність прийняття клінічного рішення: первинна ультразвукова оцінка → гістероскопічна візуалізація → морфологічна верифікація → оцінка гормонально-метаболічного ризику → вибір стандартної або персоналізованої тактики → динамічне спостереження. Така схема

систематизує підхід до пацієнток із різними варіантами перебігу неатипової гіперплазії ендометрія.

Отже, візуалізовані зміни ендометрія мають безпосереднє значення для вибору лікувальної тактики. При первинному процесі вони допомагають підтвердити показання до морфологічної верифікації та стандартного лікування. При рецидивуючому перебігу - виявити ознаки стійкого проліферативного ремоделювання й визначити потребу в персоналізованій терапії. Поєднання інструментальної, морфологічної та гормонально-метаболічної оцінки створює основу для індивідуалізованого ведення пацієнток і профілактики повторного розвитку захворювання.

Висновки до розділу 4

1. У розділі 4 проведено комплексну оцінку ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних особливостей ендометрія у жінок із первинною та рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Показано, що рецидивуючий перебіг захворювання має не лише клініко-лабораторні, але й чіткі морфофункціональні ознаки, які відрізняють його від первинно виявленого процесу.

2. Ультразвукова характеристика ендометрія дозволила виділити три основні фенотипи: контрольний, первинно-проліферативний та рецидивуючий проліферативно-метаболічний. Найбільш несприятливим був рецидивуючий проліферативно-метаболічний фенотип, для якого були характерні виражене потовщення М-ехо, структурна неоднорідність, нерівномірність функціонального шару та локальні або поліпоподібні включення.

3. Гістероскопічна оцінка показала, що при первинно виявленій неатиповій гіперплазії ендометрія переважав дифузний проліферативний фенотип із відносно рівномірним потовщенням слизової оболонки матки. Натомість при рецидивуючому перебігу частіше виявляли вогнищево-проліферативний або рецидивуючий ремодельований фенотип, що проявлявся нерівномірністю поверхні, локальними проліферативними ділянками, поліпоподібними розростаннями та зміненим судинним рисунком.

4. Морфологічне дослідження підтвердило, що основою неатипової гіперплазії ендометрія є залозиста проліферація без цитологічної атипії. Водночас у пацієток із рецидивуючим перебігом частіше простежувалися ознаки архітектурної неоднорідності, порушення залозисто-стромальних співвідношень, кістозно-розширені залози та риси повторного морфофункціонального ремоделювання.

5. Поєднання ультразвукових, гістероскопічних і морфологічних ознак із гормонально-метаболічним профілем дозволило розглядати рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія як системно зумовлений морфофункціональний фенотип. Його формування асоціювалося з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, посиленням естрогенним впливом і недостатньою прогестероновою протекцією.

6. Встановлено, що ультразвукова, гістероскопічна та морфологічна оцінка мають не лише діагностичне, але й тактичне значення. Вони дозволяють відрізнити первинний гіперпластичний процес від рецидивуючого фенотипу високого ризику, визначити потребу в прицільній біопсії, уточнити обсяг морфологічної верифікації та обґрунтувати інтенсивність подальшого спостереження.

7. Обґрунтовано, що при рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія ізольована гормональна терапія може бути недостатньою, якщо зберігається системне проліферативне тло. У таких випадках доцільним є персоналізований алгоритм лікування, який поєднує гормональну терапію з корекцією метаболічних порушень, контролем маси тіла, оцінкою інсулінорезистентності та динамічним морфологічним спостереженням.

8. Отримані результати підтверджують, що візуалізовані зміни ендометрія повинні інтерпретуватися не ізольовано, а в межах загального клініко-метаболічного профілю пацієнтки. Саме інтеграція ультразвукових, гістероскопічних, морфологічних і гормонально-метаболічних даних створює основу для персоналізованої стратифікації ризику рецидиву та вибору оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

Дані розділу 4 висвітлено у наукових працях Дворник М. П.

Основні положення розділу 4 узгоджуються з результатами наукових праць Дворник М. П., у яких висвітлено гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія, клінічну характеристику пацієнток високого ризику, а також обґрунтовано персоналізований алгоритм лікування і прогностичну модель рецидиву.

1. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10.

У зазначеній праці висвітлено значення ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, естрогенно-прогестеронового дисбалансу та їх зв'язку з рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії ендометрія.

2. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5.

У цій праці представлено підхід до стратифікації ризику рецидиву, незалежні предиктори повторного розвитку гіперплазії ендометрія, а також ефективність персоналізованої лікувальної тактики, що поєднує гормональне лікування та метаболічну корекцію.

РОЗДІЛ 5

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧІЙ НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ, АСОЦІЙОВАНИЙ З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ХРОНІЧНИМ ВОЄННИМ СТРЕСОМ

5.1. Обґрунтування комплексного підходу до лікування рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія

Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є багатфакторним клінічним станом. Його не можна пояснити лише надмірною естрогенною стимуляцією або ізольованою недостатністю прогестеронової дії. Результати попередніх етапів дослідження показали, що повторний розвиток гіперпластичного процесу формується на перетині кількох взаємопов'язаних площин: гормонально-метаболічної, морфофункціональної, інфекційно-іmunної та психоемоційної.

Гормонально-метаболічний компонент у таких пацієнток проявляється надлишковою масою тіла, абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, відносним посиленням естрогенного впливу та недостатньою прогестероною протекцією. Морфофункціональний компонент відображається у потовщенні та неоднорідності ендометрія, гістероскопічних ознаках повторної проліферації та патогістологічних проявах залозисто-стромальної перебудови. Інфекційно-іmunний компонент пов'язаний із персистуючими або рецидивуючими урогенітальними інфекціями, змінами мукозального іmunітету, дисбалансом цитокінів і зниженням локального бар'єрного захисту [204].

Окремого значення в умовах повномасштабної війни набуває психоемоційний компонент. Хронічний стрес, тривожність, порушення сну, вимушене переміщення, втрата звичного медичного маршруту та зниження прихильності до довготривалого спостереження можуть посилювати вже наявні

порушення. Вони не є прямою причиною гіперплазії ендометрія, однак можуть створювати фон, на якому легше активуються уrogenітальні інфекції, гірше контролюються хронічні стани та частіше виникають перерви у лікуванні.

Саме тому повторне призначення прогестинової терапії після чергового морфологічного підтвердження діагнозу не завжди є достатнім. Якщо у пацієнтки зберігаються метаболічне навантаження, активний або персистуючий інфекційно-запальний процес, високий рівень стресу чи нерегулярне спостереження, рецидив слід розглядати не як ізольовану подію, а як наслідок стійкого системного середовища, що підтримує проліферацію ендометрія.

Персоналізована лікувально-профілактична стратегія має поєднувати морфологічну верифікацію та контроль ендометрія, гормональну антипроліферативну терапію системними прогестинами або левоноргестрел-вивільнювальною внутрішньоматковою системою, корекцію метаболічних порушень, виявлення й лікування уrogenітальних інфекцій, відновлення мукозального імунітету, психоемоційну підтримку та своєчасне визначення показань до радикального лікування у випадках неефективності консервативної тактики.

Метою цього розділу є обґрунтування комплексного персоналізованого підходу до лікування рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія з урахуванням гормонально-метаболічних, інфекційно-імуних і психоемоційних чинників, а також визначення місця системних прогестинів, левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи та гістеректомії в індивідуалізованому алгоритмі ведення пацієнток.

5.2. Хронічний воєнний стрес і статус внутрішньо переміщеної особи як фонові чинники імунної дисрегуляції

Повномасштабна війна створила для значної частини українських жінок умови тривалого психоемоційного напруження. Для пацієнток зі статусом внутрішньо переміщеної особи цей вплив часто поєднується з вимушеною зміною місця проживання, втратою звичного медичного маршруту, економічною нестабільністю, розривом соціальних зв'язків, порушенням сну та відкладенням планових профілактичних оглядів. У клінічній практиці це

проявляється не лише психологічним дискомфортом, а й реальною зміною доступу до діагностики, лікування та динамічного контролю.

У межах цього дослідження воєнний стрес розглядався не як пряма причина рецидивуючої гіперплазії ендометрія, а як фоновий психонейроімунний модифікатор. Через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі хронічне напруження може супроводжуватися змінами кортизолового профілю, імунної відповіді, продукції прозапальних медіаторів, якості сну та здатності організму контролювати латентні або персистуючі інфекції. У клінічному вимірі це може сприяти реактивації HSV, тривалішій персистенції HPV, цервіко-вагінальному дисбіозу й загостренню хронічних урогенітальних інфекцій.

Для пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія такий фон має особливе значення. Якщо ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та недостатня прогестеронова протекція поєднуються з хронічним інфекційно-запальним навантаженням, ендометрій опиняється у середовищі постійної проліферативної та запальної стимуляції. У таких умовах навіть коректно підібрана гормональна терапія може давати нестійкий ефект, якщо не усунуто чинники, що підтримують рецидив.

Практично це означає, що пацієнтка з рецидивуючою гіперплазією ендометрія та досвідом вимушеного переміщення потребує розширеного, а не формального збору анамнезу. Необхідно з'ясувати, чи були перерви у спостереженні, чи відкладалися контрольне ультразвукове дослідження, гістероскопія або біопсія, чи зберігалися симптоми урогенітальної інфекції, чи були епізоди HSV/HPV-асоційованих проявів, чи наявні порушення сну та тривожність, які впливають на прихильність до лікування.

Отже, воєнний стрес у структурі розділу розглядається як клінічно значущий модифікатор ризику. Він не замінює гормонально-метаболічних і морфологічних пояснень рецидиву, але допомагає зрозуміти, чому в конкретної пацієнтки порушується регулярність спостереження, активуються урогенітальні інфекції, зберігається цитокіновий дисбаланс або знижується ефективність довготривалої терапії.

5.3. Оцінка психоемоційного стану, рівня стресу та депресивних проявів у пацієнток досліджуваних груп

З огляду на умови війни, вимушене переміщення частини пацієнток, тривале психоемоційне напруження та можливі порушення доступу до планової медичної допомоги, у межах дослідження було доцільним оцінити не лише клініко-гінекологічні, гормонально-метаболічні та інфекційно-імунні показники, а й психоемоційний стан жінок. Така оцінка дала змогу зрозуміти, наскільки стрес, тривожність і депресивні прояви впливають на прихильність до лікування, регулярність спостереження, якість сну та здатність пацієнтки виконувати тривалий лікувально-профілактичний план.

Психоемоційний стан оцінювали як фоновий модифікатор ризику, а не як самостійну причину рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія. Така позиція дозволяє зберегти наукову коректність і водночас врахувати реальний клінічний контекст, у якому перебували пацієнтки. Особливу увагу приділяли жінкам зі статусом внутрішньо переміщеної особи, перервами у спостереженні, повторними урогенітальними інфекціями, порушенням сну, високою тривожністю та зниженою прихильністю до довготривалого лікування.

Для кількісної оцінки рівня стресу застосовували шкалу сприйнятого стресу PSS-10 (Perceived Stress Scale). Вона дає змогу визначити суб'єктивне відчуття неконтрольованості, напруження та психоемоційного перевантаження протягом останнього місяця. Загальний бал інтерпретували так: 0-13 балів - низький рівень стресу, 14-26 балів - помірний рівень стресу, 27-40 балів - високий рівень стресу.

Тривожні та депресивні прояви оцінювали за госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), яка містить дві підшкали: HADS-A для тривоги та HADS-D для депресивних проявів. Для кожної підшкали використовували стандартну інтерпретацію: 0-7 балів - відсутність клінічно значущих проявів, 8-10 балів - субклінічно виражені прояви, 11 балів і більше - клінічно значущі прояви. Такий інструмент є зручним для гінекологічної практики, оскільки швидко виявляє пацієнток, яким

потрібна додаткова психоемоційна підтримка або консультація профільного спеціаліста.

Результати оцінки психоемоційного стану наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Показники психоемоційного стану, стресу та депресивних проявів у пацієнток досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=60	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	p
Статус внутрішньо переміщеної особи, n (%)	26 (43,3)	8 (26,7)	4 (13,3)	<0,05
PSS-10, бали	24,6 ± 5,3	19,8 ± 4,9	15,2 ± 4,1	<0,001
Високий рівень стресу за PSS-10, n (%)	21 (35,0)	6 (20,0)	2 (6,7)	<0,01
HADS-A, бали	10,8 ± 3,1	8,6 ± 2,7	6,4 ± 2,1	<0,001
Клінічно значуща тривога, HADS-A ≥11, n (%)	27 (45,0)	8 (26,7)	3 (10,0)	<0,01
HADS-D, бали	8,9 ± 2,8	7,1 ± 2,4	5,3 ± 1,9	<0,001
Клінічно значущі депресивні прояви, HADS-D ≥11, n (%)	15 (25,0)	4 (13,3)	1 (3,3)	<0,05
Порушення сну, n (%)	34 (56,7)	12 (40,0)	5 (16,7)	<0,001
Перерви у плановому спостереженні понад 6 місяців, n (%)	29 (48,3)	10 (33,3)	3 (10,0)	<0,001

Примітка. PSS-10 - шкала сприйнятого стресу; HADS-A - підшкала тривоги госпітальної шкали тривоги і депресії; HADS-D - підшкала депресивних проявів. Основну групу становили пацієнтки з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія; групу порівняння - жінки з первинно виявленою неатиповою гіперплазією; контрольну групу - практично здорові жінки без структурної патології ендометрія.

Аналіз таблиці 5.1 показав, що найвище психоемоційне навантаження було характерне для пацієнток основної групи. Середній показник PSS-10 у жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія становив 24,6 ± 5,3 бала, тобто наближався до верхньої межі помірного рівня стресу. Високий рівень стресу виявлено у 35,0 % пацієнток основної групи, тоді як у групі порівняння - у 20,0 %, а в контрольній групі - у 6,7 % жінок.

Подібна закономірність простежувалася щодо тривожності. Середній бал HADS-A в основній групі становив 10,8 ± 3,1, що фактично наближалось до

порогу клінічно значущої тривоги. Частка пацієнток із HADS-A ≥ 11 у цій групі досягала 45,0 %, тобто майже кожна друга жінка з рецидивуючим перебігом мала виражений тривожний компонент. Депресивні прояви були менш інтенсивними, проте також частіше реєструвалися саме в основній групі: HADS-D ≥ 11 визначали у 25,0 % пацієнток.

Статус внутрішньо переміщеної особи частіше траплявся серед пацієнток основної групи - 43,3 % проти 26,7 % у групі порівняння та 13,3 % у контролі. Це не дає підстав розглядати вимушене переміщення як причину рецидиву, однак воно відображає вищий рівень життєвого стресу, нестабільність доступу до медичної допомоги та більшу ймовірність перерв у спостереженні.

Практично важливим було те, що 48,3 % пацієнток основної групи мали перерви у плановому гінекологічному спостереженні понад 6 місяців. У поєднанні з порушенням сну, високою тривожністю та урогенітальними інфекціями це створювало умови для несвоєчасного контролю ендометрія й пізнішого виявлення повторного гіперпластичного процесу.

Отже, психоемоційний компонент у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія має не лише психологічне, але й клініко-організаційне значення. Він впливає на регулярність спостереження, своєчасність контрольного УЗД, гістероскопії або біопсії, прихильність до гормональної терапії, готовність до корекції маси тіла та лікування урогенітальних інфекцій.

5.4. Корекція виявлених психоемоційних порушень у межах персоналізованої лікувально-профілактичної стратегії

Корекцію психоемоційних порушень проводили диференційовано: з урахуванням рівня стресу, тривожності, депресивних проявів, порушень сну, статусу внутрішньо переміщеної особи та ризику низької прихильності до лікування. Її метою було не замінити основне гінекологічне лікування, а зробити персоналізовану стратегію реалістичною для конкретної пацієнтки.

Пацієнткам із низьким або помірним рівнем стресу без клінічно значущої тривоги чи депресивних проявів надавали коротке психоосвітнє консультування. Пояснювали зв'язок між хронічним стресом, сном, імунною

відповіддю, реактивацією урогенітальних інфекцій і прихильністю до лікування. Рекомендували нормалізацію режиму сну, помірну фізичну активність, контроль інформаційного навантаження, короткі дихальні техніки саморегуляції, ведення щоденника симптомів і чітке дотримання графіка контрольних візитів.

Пацієнткам із високим рівнем стресу за PSS-10 або клінічно значущою тривогою за HADS-A ≥ 11 формували індивідуальний план підтримки. Він включав структурування медичного маршруту, нагадування про контрольні обстеження, пояснення мети кожного етапу лікування, роботу з тривожними очікуваннями щодо рецидиву та обговорення реалістичного прогнозу. За наявності порушень сну, панічних проявів, страху перед повторною гістероскопією або відмови від лікування через тривогу рекомендували консультацію психолога або психотерапевта.

Пацієнтки з клінічно значущими депресивними проявами за HADS-D ≥ 11 , стійким порушенням сну, зниженням повсякденної активності або ознаками вираженої дезадаптації скеровувалися до психіатра або психотерапевта. У межах гінекологічного протоколу антидепресивна чи анксиолітична фармакотерапія самостійно не призначалася; потребу в медикаментозній корекції визначав профільний спеціаліст.

Для пацієнток зі статусом внутрішньо переміщеної особи важливою була не лише психологічна підтримка, але й організаційна допомога. Формували письмовий план обстежень, фіксували контрольні точки, погоджували реалістичний графік спостереження, надавали пояснення щодо симптомів, які потребують позапланового звернення. Такий підхід зменшував ризик втрати пацієнтки з поля спостереження.

Таблиця 5.2

Диференційована корекція стресу, тривоги та депресивних проявів у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Виявлені зміни	Критерії оцінки	Основні заходи корекції	Мета корекції
Низький або	PSS-10 до 26 балів, HADS-	Психоосвіта, нормалізація сну,	Профілактика наростання стресу та

помірний рівень стресу	A/D <8	фізична активність, контроль інформаційного навантаження	підтримка прихильності до лікування
Високий рівень стресу	PSS-10 $\geq$ 27	Індивідуальний план підтримки, техніки саморегуляції, чіткий графік контрольних візитів	Зменшення психоемоційного напруження та стабілізація медичного маршруту
Клінічно значуща тривога	HADS-A $\geq$ 11	Розширене консультування, робота з тривожними очікуваннями, консультація психолога / психотерапевта	Зменшення страху рецидиву та підвищення готовності до лікування
Клінічно значущі депресивні прояви	HADS-D $\geq$ 11	Направлення до психіатра або психотерапевта, оцінка потреби в медикаментозній корекції	Безпечне ведення пацієнтки з вираженою дезадаптацією
Статус внутрішньо переміщеної особи	Вимушене переміщення, перерви у спостереженні, логістичні бар'єри	Письмовий план лікування, дистанційні нагадування, узгодження реалістичного графіка контрольних обстежень	Попередження втрати спостереження та несвочасного контролю рецидиву
Порушення сну	Безсоння, часті пробудження, зниження відновлення	Гігієна сну, зменшення вечірнього інформаційного навантаження, психологічна підтримка	Покращення відновлення та зменшення стресового навантаження

Примітка. Психоемоційна корекція не замінювала основного гінекологічного лікування, а була складовою персоналізованої стратегії ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Післятабличний аналіз показує, що психоемоційна підтримка мала чітко прикладне значення. Вона допомагала не лише зменшити суб'єктивне напруження, але й підвищити виконуваність лікувального плану: пацієнтки краще розуміли мету контрольних обстежень, рідше відкладали візити та активніше погоджувалися на корекцію супутніх чинників ризику.

У практичному вимірі цей блок став містком між психологічною оцінкою та основним лікуванням. Пацієнтка не розглядалася окремо як “гінекологічна” і “психологічна” проблема. Навпаки, її стан оцінювали цілісно: морфологічний діагноз, метаболічний профіль, інфекційно-імунний фон, психоемоційне навантаження та реальна здатність проходити тривале спостереження.

Таким чином, включення PSS-10, HADS і диференційованої психоемоційної підтримки до персоналізованого алгоритму дозволило врахувати психонейроімунний компонент рецидивуючого перебігу та зробити профілактику рецидивів більш життєздатною для умов воєнного часу.

5.5. Корекція уrogenітальних інфекцій як складова профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія

У пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія уrogenітальні інфекції доцільно розглядати не як випадкову супутню патологію, а як потенційно модифікований фоновий чинник. Він може підтримувати хронічне запалення, порушувати мукозальний імунітет і змінювати локальну імунну відповідь. Найбільше клінічне значення мають бактеріально-вірусні мікст-інфекції, для яких характерні триваліший перебіг, персистенція та повторні клінічні прояви.

У цьому контексті важливим є не лише факт наявності збудника, а й те, як інфекційний процес змінює середовище репродуктивного тракту. Персистенція *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma/Ureaplasma spp.*, HSV-1/2, високоонкогенних типів HPV або їх асоціацій може супроводжуватися активацією прозапальних цитокінів, зниженням секреторного імуноглобуліну А, порушенням епітеліального бар'єра та дисбіозом цервіко-вагінального середовища [204].

На тлі гормонально-метаболічних порушень і хронічного стресу такий інфекційно-імунний фон може погіршувати умови для стабільної ремісії ендометріального процесу. Тому корекція уrogenітальних інфекцій у пацієнток із рецидивуючою гіперплазією ендометрія має розглядатися як частина персоналізованої профілактики рецидиву, а не лише як лікування супутніх скарг.

У науковій праці Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. було проаналізовано ефективність додавання cridanimod до стандартної етіотропної терапії уrogenітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку. Для цього розділу ці дані мають значення як клініко-мікробіологічне та імунологічне обґрунтування корекції інфекційно-запального компонента у пацієнток із рецидивуючим перебігом гіперпластичних процесів [204].

На 14-й день лікування клінічне покращення спостерігали у 76,7 % пацієнток ІА підгрупи та у 80,0 % пацієнток ІБ підгрупи, які отримували стандартну терапію в поєднанні з cridanimod. У групі стандартної терапії без імуномодулювального супроводу цей показник становив 56,7 %. Повна клінічна ремісія на 28-30-й день становила відповідно 86,7 %, 90,0 % та 66,7 %.

Таблиця 5.3

Клінічна ефективність корекції уrogenітальних інфекцій у контексті профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія

Показник	ІА підгрупа, n=30	ІБ підгрупа, n=30	ІІ група, n=30	p
Клінічне покращення на 14-й день, n (%)	23 (76,7)	24 (80,0)	17 (56,7)	<0,05
Повна клінічна ремісія на 28-30-й день, n (%)	26 (86,7)	27 (90,0)	20 (66,7)	<0,05

Примітка. ІА підгрупа - пацієнтки з моноінфекціями, які отримували стандартну терапію в комбінації з cridanimod; ІБ підгрупа - пацієнтки з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, які отримували стандартну терапію в комбінації з cridanimod; ІІ група - пацієнтки, які отримували лише стандартну етіотропну терапію.

Дані таблиці 5.3 свідчать, що додавання імуномодулювального компонента забезпечувало швидший і повніший клінічний ефект. Важливо, що в підгрупі мікст-інфекцій результат був зіставним із підгрупою моноінфекцій, хоча саме бактеріально-вірусні асоціації зазвичай мають складніший перебіг і більшу схильність до персистенції.

Для пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія ця динаміка має ширше значення, ніж просто зменшення симптомів. Регрес клінічних проявів інфекції можна розглядати як непрямий маркер зниження

локального запального навантаження, що створює сприятливіші умови для подальшої гормональної терапії та морфологічного контролю ендометрія.

5.6. Мікробіологічна та імунологічна ефективність лікування інфекційно-запального компонента

Мікробіологічну ефективність терапії оцінювали за частотою ПЛР-негативізації основних збудників через 1 місяць після завершення лікування. У контексті рецидивуючої гіперплазії ендометрія цей показник є важливим, оскільки збереження урогенітальних патогенів, особливо вірусних ко-збудників, може підтримувати хронічний мукозальний запальний фон.

За результатами дослідження, частота ПЛР-негативізації *Chlamydia trachomatis* становила 93,3 % у ІА підгрупі, 90,0 % у ІБ підгрупі та 83,3 % у ІІ групі. Для *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. відповідні показники становили 100,0 %, 96,7 % та 86,7 %. Найбільш виражені відмінності стосувалися вірусних збудників: HSV-1/2 - 86,7 %, 83,3 % та 63,3 %, HPV high-risk - 90,0 %, 88,0 % та 42,0 % відповідно [204].

Таблиця 5.4

Частота ПЛР-негативізації збудників після лікування

Збудник	ІА підгрупа, n=30	ІБ підгрупа, n=30	ІІ група, n=30	p
<i>Chlamydia trachomatis</i> , n (%)	28 (93,3)	27 (90,0)	25 (83,3)	0,047
<i>Mycoplasma/Ureaplasma</i> spp., n (%)	30 (100,0)	29 (96,7)	26 (86,7)	0,039
HSV-1/2, n (%)	26 (86,7)	25 (83,3)	19 (63,3)	0,031
HPV high-risk, n (%)	27 (90,0)	26 (88,0)	13 (42,0)	0,001

Примітка. ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; HSV - вірус простого герпесу; HPV high-risk - високоонкогенні типи вірусу папіломи людини.

Дані таблиці 5.4 показують, що найбільша перевага комбінованої терапії стосувалася елімінації вірусних ко-збудників - HSV та HPV high-risk. Це має принципове значення, оскільки вірусна персистенція здатна підтримувати хронічне імунне напруження, сприяти реактиваціям і погіршувати перебіг супутніх запальних процесів у репродуктивному тракті.

Імунологічну ефективність оцінювали за динамікою IFN- γ , IL-6 та sIgA. IFN- γ відображав активність Th1/NK-опосередкованого протівірусного захисту, IL-6 - інтенсивність прозапального процесу, а sIgA - стан місцевого мукозального імунітету. Така трирівнева оцінка дозволила визначити, чи супроводжується клінічна відповідь реальним відновленням імунологічної рівноваги.

Після лікування в підгрупах із cridanimod рівень IFN- γ зріс з $18,4 \pm 3,5$ до $23,9 \pm 4,2$ пг/мл у ІА підгрупі та з $17,9 \pm 3,2$ до $23,2 \pm 4,0$ пг/мл у ІБ підгрупі. У ІІ групі цей показник змінився менш виражено - з $18,1 \pm 3,4$ до $19,1 \pm 3,6$ пг/мл. Рівень IL-6 у сироватці крові знизився до $3,6 \pm 1,2$ пг/мл та $3,8 \pm 1,3$ пг/мл у підгрупах комбінованої терапії, тоді як у групі стандартної терапії залишався вищим - $7,2 \pm 2,5$ пг/мл. Рівень sIgA після лікування становив $1,72 \pm 0,30$ г/л, $1,66 \pm 0,28$ г/л та $1,50 \pm 0,25$ г/л відповідно [204].

Таблиця 5.5

Динаміка імунологічних маркерів до та після лікування

Показник	Етап оцінки	ІА, n=30	ІБ, n=30	ІІ група, n=30	p
IFN- γ , пг/мл	До лікування	$18,4 \pm 3,5$	$17,9 \pm 3,2$	$18,1 \pm 3,4$	0,912
IFN- γ , пг/мл	Після лікування	$23,9 \pm 4,2$	$23,2 \pm 4,0$	$19,1 \pm 3,6$	0,021
IL-6, сироватка, пг/мл	До лікування	$9,6 \pm 2,8$	$9,9 \pm 3,0$	$9,5 \pm 2,9$	0,774
IL-6, сироватка, пг/мл	Після лікування	$3,6 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,3$	$7,2 \pm 2,5$	0,033
IL-6, цервікальний секрет, пг/мл	До лікування	$8,7 \pm 2,5$	$8,5 \pm 2,4$	$8,9 \pm 2,6$	0,684
IL-6, цервікальний секрет, пг/мл	Після лікування	$2,7 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,8$	$6,9 \pm 2,3$	0,028
sIgA, секрет, г/л	До лікування	$1,32 \pm 0,25$	$1,28 \pm 0,22$	$1,30 \pm 0,24$	0,701
sIgA, секрет, г/л	Після лікування	$1,72 \pm 0,30$	$1,66 \pm 0,28$	$1,50 \pm 0,25$	0,039

Примітка. IFN- γ - інтерферон гамма; IL-6 - інтерлейкін-6; sIgA - секреторний імуноглобулін А.

Після табличний аналіз підтверджує, що комбінована терапія супроводжувалася не лише елімінацією збудників, а й більш вираженим відновленням імунологічної рівноваги. Підвищення IFN-γ свідчило про активацію протівірусної відповіді, зниження IL-6 - про зменшення прозапального навантаження, а підвищення sIgA - про посилення місцевого мукозального захисту.

У контексті рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія ці результати слід трактувати як можливість впливу на один із фонових патогенетичних чинників. Якщо інфекційно-запальний компонент зменшується, а мукозальна імунна відповідь відновлюється, створюються сприятливіші умови для стабілізації ендометріального процесу та підвищення ефективності подальшої антипроліферативної терапії.

5.7. Левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система як локальна антипроліферативна стратегія

Після корекції активного інфекційно-запального компонента центральним напрямом лікування рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія залишається антипроліферативний вплив на слизову оболонку матки. Одним із найбільш практично значущих варіантів такої терапії є левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система, відома у клінічній практиці як Мірена.

Її перевага полягає у тривалому локальному прогестиновому впливі без потреби щоденного прийому препарату. Для пацієнок із рецидивуючим перебігом це має особливе значення, оскільки тривалість лікування, прихильність до терапії та регулярність спостереження часто визначають стабільність результату. Локальна дія левоноргестрелу спрямована на пригнічення залозистої проліферації, індукцію секреторної трансформації та поступову атрофізацію ендометрія.

Мірена може бути цінною за умови відсутності цитологічної атипії, підтвердженої морфологічної неатипової гіперплазії, бажання пацієнтки уникнути радикального лікування, можливості регулярного контролю та відсутності протипоказань до внутрішньоматкового введення системи. Перед її

встановленням необхідною є повноцінна морфологічна верифікація з виключенням атипової гіперплазії або злоякісного процесу.

Для пацієнток із урогенітальними інфекціями принциповим є попереднє лікування активного процесу. Встановлення внутрішньоматкової системи не повинно проводитися на тлі активного цервіциту, вагініту або нелікованої інфекції, що передається статевим шляхом. Тому в межах персоналізованого алгоритму спочатку проводили ПЛР-верифікацію, етіотропну терапію, за потреби - імуномодулювальний супровід, контроль клінічної та мікробіологічної відповіді, і лише після цього розглядали встановлення системи.

Таблиця 5.6

Клінічне значення левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Клінічний аспект	Значення для пацієнтки з рецидивуючою гіперплазією	Практичний підхід
Локальна дія на ендометрій	Пригнічення проліферації та формування антипроліферативного ефекту	Розгляд як тривалої консервативної терапії після морфологічної верифікації
Прихильність до лікування	Не потребує щоденного прийому препарату	Доцільна у пацієнток із ризиком нерегулярного прийому системних препаратів
Метаболічна обтяженість	Менше системне гормональне навантаження	Перевага у жінок із ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією
Фонові урогенітальні інфекції	Активний інфекційний процес може підвищувати ризик ускладнень	Попередня ПЛР-верифікація, лікування інфекції та контроль клінічної відповіді
Рецидивний перебіг	Потребує тривалого впливу на ендометрій і регулярного моніторингу	Контроль УЗД, за показаннями - повторна гістероскопія / біопсія

Примітка. Левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система розглядалася як компонент консервативної антипроліферативної терапії за умови відсутності атипії та можливості регулярного морфологічного контролю.

Таблиця 5.6 узагальнює місце Мірени у персоналізованій стратегії. Її головна перевага полягає у поєднанні тривалого локального антипроліферативного ефекту та зручності для пацієнтки. Це особливо важливо в умовах війни, коли регулярний доступ до медичної допомоги може бути ускладненим, а прихильність до щоденного прийому препаратів - нестійкою.

Водночас Мірена не є універсальним рішенням для всіх пацієнток. Її застосування має бути поетапним і безпечним: після виключення атипії, лікування активних урогенітальних інфекцій, оцінки репродуктивних планів, інформованої згоди та забезпечення подальшого контролю ендометрія.

5.8. Системні прогестини у лікуванні рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія

Системні прогестини залишаються важливим напрямом консервативної терапії неатипової гіперплазії ендометрія. Їхній ефект ґрунтується на здатності протидіяти естроген-індукованій проліферації, сприяти секреторній трансформації ендометрія, зменшувати залозисту активність та створювати умови для морфологічної регресії гіперпластичного процесу.

У пацієнток із первинно виявленою неатиповою гіперплазією системні прогестини можуть бути ефективною терапією першої лінії, особливо за відсутності вираженого метаболічного ризику, інфекційно-запального фону та значних порушень прихильності до лікування. Однак при рецидивуючому перебігу їх ефективність може бути нестійкою, якщо не усунуто фонові чинники, які підтримують повторну проліферацію ендометрія.

Особливої уваги потребують пацієнтки з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, хронічним стресом і рецидивуючими урогенітальними інфекціями. У таких випадках повторне призначення прогестину без корекції метаболічного, інфекційного та психоемоційного компонентів може дати лише тимчасовий ефект. Саме тому системні прогестини доцільно розглядати не ізольовано, а як частину ширшої персоналізованої стратегії.

До переваг системних прогестинів належать доступність, можливість індивідуального підбору препарату й дози, зручність коротко- або

середньострокового застосування, а також можливість використання у пацієнток, яким не підходить внутрішньоматкова система. Водночас обмеженнями є потреба в регулярному прийомі, побічні ефекти, можливий вплив на масу тіла, набряковий синдром, зміни настрою, проривні кровотечі та нижча прихильність до довготривалої терапії.

Таблиця 5.7

Переваги та обмеження системних прогестинів у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Аспект	Переваги	Обмеження / ризики
Антипроліферативна дія	Протидія естрогенному впливу, секреторна трансформація ендометрія	Можлива недостатня відповідь при прогестероновій резистентності
Доступність	Широка клінічна доступність, можливість індивідуального підбору	Потреба в регулярному прийомі
Застосування при інфекційному фоні	Можливе після паралельної корекції інфекції	Без лікування інфекційного компонента ефект може бути нестійким
Пацієнтки зі стресом / ТПО	Можливість швидкого старту терапії	Ризик пропусків, низька прихильність, перерви у спостереженні
Метаболічний профіль	Можливість застосування під контролем факторів ризику	Потенційне погіршення маси тіла, набряки, суб'єктивна непереносимість
Контроль ефективності	УЗД, гістероскопія, морфологічна оцінка	Потреба в чітких контрольних точках і дисциплінованому спостереженні

Примітка. Системні прогестини розглядалися як компонент консервативної терапії, ефективність якого залежить не лише від морфологічного діагнозу, але й від фонових гормонально-метаболічних, інфекційно-імунних і психоемоційних чинників.

Дані таблиці 5.7 показують, що системні прогестини мають важливе місце в лікуванні неатипової гіперплазії ендометрія, однак при рецидивуючому перебігу їх слід застосовувати після чіткої стратифікації ризику. За наявності високого НОМА-IR, абдомінального ожиріння, дисліпідемії, активної

урогенітальної інфекції або вираженого стресу прогестина терапія має супроводжуватися корекцією цих чинників.

Отже, завдання системних прогестинів - забезпечити антипроліферативний вплив на ендометрій. Стабільність результату залежить від того, чи вдалося одночасно зменшити метаболічне, запальне та психоемоційне навантаження.

5.9. Гістеректомія як радикальна тактика при неефективності консервативного лікування

Попри провідну роль консервативної терапії у веденні пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія, частина клінічних ситуацій потребує розгляду радикальнішої тактики. Гістеректомія не є методом першої лінії при неатиповій гіперплазії, однак може бути обґрунтованим рішенням, якщо рецидиви повторюються, консервативне лікування не забезпечує стійкої морфологічної ремісії, регулярний контроль неможливий, а репродуктивні плани пацієнтки завершені.

У персоналізованому підході питання гістеректомії розглядали лише після оцінки морфологічного типу гіперплазії, частоти рецидивів, ефективності попередньої прогестинової терапії, наявності супутньої патології матки, метаболічного профілю, інфекційно-запального фону, психоемоційного стану та репродуктивних планів. Така послідовність дозволяє уникнути як необґрунтованого радикалізму, так і тривалого неефективного органозберігаючого лікування.

Найбільш вагомими підставами для розгляду гістеректомії були повторний рецидив після адекватного курсу прогестинової терапії, відсутність морфологічної регресії, неможливість регулярного морфологічного контролю, поєднання рецидивуючої гіперплазії з іншою патологією матки, завершені репродуктивні плани та виражена тривожність пацієнтки щодо повторних рецидивів за умови повного інформованого вибору.

Водночас рішення про гістеректомію не повинно ґрунтуватися лише на самому факті рецидиву. Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія залишається доброякісним процесом без цитологічної атипії. Перед переходом

до радикальної тактики потрібно переконатися, що були реалізовані можливості консервативного лікування: адекватна гормональна терапія, розгляд Мірени, корекція метаболічних порушень, лікування урогенітальних інфекцій, психоемоційна підтримка та забезпечення регулярного контролю.

Таблиця 5.8

Клінічні ситуації, у яких може розглядатися гістеректомія при рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія

Клінічна ситуація	Обґрунтування	Тактичний підхід
Повторний рецидив після адекватної прогестинової терапії	Свідчить про недостатню стійкість морфологічної ремісії	Обговорення радикальної тактики після перегляду морфології та виключення атипії
Відсутність регресії на тлі лікування	Може вказувати на низьку чутливість до прогестинової терапії або збереження фонових чинників ризику	Повторна гістероскопія / біопсія, оцінка прихильності та фонових чинників, далі - індивідуальне рішення
Неможливість регулярного морфологічного контролю	Підвищує ризик несвоечасного виявлення прогресування або рецидиву	Спочатку - організаційне спрощення маршруту; за неможливості - розгляд хірургічного варіанта
Завершені репродуктивні плани	Зменшує потребу у фертильності-зберігаючій тактиці	Радикальне лікування може бути прийнятним за умови інформованої згоди
Поєднана патологія матки	Міома, аденоміоз, рецидивні кровотечі або інша патологія можуть посилювати показання до операції	Вибір обсягу хірургічного втручання з урахуванням віку, супутніх станів і ризиків
Висока тривожність щодо рецидиву	Може суттєво погіршувати якість життя та прихильність до тривалого спостереження	Психологічна підтримка, повторне консультування; гістеректомія - лише після виваженого інформованого вибору

Примітка. Гістеректомія при неатиповій гіперплазії ендометрія не є терапією першої лінії та розглядається лише після оцінки ефективності консервативного лікування, морфологічного контролю, репродуктивних планів і можливості безпечного спостереження.

Дані таблиці 5.8 підкреслюють, що гістеректомія має бути не автоматичним наслідком рецидиву, а результатом багатофакторного клінічного рішення. Найбільш обґрунтованим є її розгляд тоді, коли консервативна терапія вичерпала свої можливості, пацієнтка не планує вагітність, а повторні рецидиви або неможливість спостереження створюють реальні клінічні ризики.

Місце гістеректомії в персоналізованому алгоритмі полягає у визначенні безпечної межі між тривалим органозберігаючим лікуванням і радикальним вирішенням проблеми. Для пацієнтки це рішення має бути максимально прозорим: із поясненням переваг, ризиків, альтернатив, наслідків для репродуктивної функції та очікуваної якості життя.

5.10. Інтегрований алгоритм персоналізованого ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Узагальнення отриманих результатів дозволило сформувати інтегрований алгоритм ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Його основою є розуміння того, що рецидив формується не внаслідок одного ізольованого чинника, а через взаємодію гормонально-метаболических, морфофункціональних, інфекційно-імунних і психоемоційних механізмів.

Першим етапом алгоритму є морфологічна верифікація діагнозу. Усі випадки рецидивуючої гіперплазії потребують підтвердження неатипового характеру процесу, оскільки наявність атиpii або підозра на неопластичні зміни принципово змінює подальшу тактику. Оптимальним є поєднання ультразвукової оцінки, гістероскоpii та прицільного патогістологічного дослідження.

Другим етапом є оцінка гормонально-метаболического ризику: індексу маси тіла, окружності талії, HOMA-IR, рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, естрадіолу та прогестерону. Пацієнтки з $IMT \geq 30$ кг/м², HOMA-IR >3,5, тригліцеридами $\geq 1,7$ ммоль/л і прогестероном <6 нмоль/л потребують не лише гормональної тераpii, але й активної метаболічної корекції.

Третій етап передбачає оцінку інфекційно-імунного компонента: виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma/Ureaplasma* spp., HSV-1/2, HPV

high-risk та інших збудників за показаннями; визначення мікст-інфекційного профілю; контроль ПЛР-негативізації; оцінку IFN- γ , IL-6 і sIgA за клінічної потреби.

Четвертий етап - оцінка психоемоційного стану за PSS-10 і HADS, а також аналіз сну, статусу внутрішньо переміщеної особи, перерв у лікуванні та ризику втрати спостереження. Цей етап дозволяє зробити лікувальний маршрут не лише правильним з медичної точки зору, але й виконуваним для пацієнтки.

П'ятий етап - вибір антипроліферативної терапії. За відсутності атипії, активної інфекції та протипоказань перевагу надавали консервативній тактиці: левоноргестрел-вивільнювальній внутрішньоматковій системі або системним прогестинам. Радикальну тактику розглядали лише за чітких клінічних підстав.

Таблиця 5.9

Інтегрований алгоритм персоналізованого ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Етап	Що оцінювали	Критерії ризику	Тактичне рішення
Морфологічна верифікація	УЗД, гістероскопія, біопсія / патогістологія	Рецидив, неоднорідний ендометрій, локальні розростання, підозра на атипію	Підтвердження неатипової гіперплазії; виключення атипії або раку
Гормонально-метаболічний профіль	ІМТ, окружність талії, НОМА-IR, ліпіди, естрадіол, прогестерон	ІМТ ≥ 30 кг/м ² , НОМА-IR $> 3,5$, тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, прогестерон < 6 нмоль/л	Метаболічна корекція + антипроліферативна терапія
Інфекційно-імуний компонент	ПЛР на ІПСШ, HPV/HSV, IFN- γ , IL-6, sIgA за показаннями	Мікст-інфекції, HPV/HSV-персистенція, підвищений IL-6, знижений sIgA	Етіотропна терапія, контроль ПЛР-негативізації, відновлення мукозального захисту
Психоемоційний стан	PSS-10, HADS, сон, статус ТПО, перерви у спостереженні	PSS-10 ≥ 27 , HADS-A/D ≥ 11 , порушення сну, перерви > 6 місяців	Психоосвіта, психологічна підтримка, організаційне спрощення маршруту

Вибір гормональної терапії	Репродуктивні плани, прихильність, протипоказання, інфекційний статус	Ризик низької прихильності, активна інфекція, метаболічна обтяженість	Мірена після санації та верифікації або системні прогестини
Контроль ефективності	УЗД, симптоми, гістологія, ПЛР, метаболічні й психоемоційні показники	Збереження М-ехо, рецидив, неповна регресія, повторна інфекція	Корекція терапії, повторна біопсія, розгляд радикальної тактики
Радикальна тактика	Частота рецидивів, відповідь на лікування, можливість контролю, репродуктивні плани	Повторні рецидиви, неефективність терапії, неможливість спостереження	Обговорення гістеректомії за умови інформованої згоди

Примітка. ПСШ - інфекції, що передаються статевим шляхом; ТПО - внутрішньо переміщена особа; ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; HADS - госпітальна шкала тривоги і депресії; PSS-10 - шкала сприйнятого стресу.

Дані таблиці 5.9 демонструють, що персоналізоване ведення не повинно будуватися за принципом “один діагноз - одна схема лікування”. Для однієї пацієнтки провідним чинником рецидиву може бути метаболічне навантаження, для іншої - недостатня прогестеронова відповідь, для третьої - персистуючий інфекційно-запальний фон, для четвертої - поєднання цих чинників із хронічним стресом і нерегулярним спостереженням.

Саме така логіка дозволяє уникнути формального повторення терапії після кожного рецидиву. Якщо гіперплазія виникає повторно, важливо не лише призначити прогестин, а й з'ясувати, чому попередня ремісія була нестійкою: чи була достатньою терапія, чи мала пацієнтка інсулінорезистентність, чи зберігалися уrogenітальні інфекції, чи були перерви у спостереженні та чи впливав хронічний стрес на виконання лікувального плану.

5.11. Оцінка ефективності персоналізованої лікувально-профілактичної стратегії

Ефективність персоналізованої стратегії оцінювали не за одним показником, а за сукупністю клінічних, морфологічних, інфекційно-імуних,

метаболических і пацієнт-орієнтованих критеріїв. Такий підхід є принципово важливим, оскільки формальне зникнення скарг або тимчасове зменшення товщини ендометрія не завжди означає стабільну ремісію.

Клінічними критеріями були зменшення аномальних маткових кровотеч, нормалізація менструального патерну, регрес симптомів урогенітальних інфекцій, покращення самопочуття та зниження потреби у позапланових зверненнях. Морфологічними критеріями були регресія неатипової гіперплазії, відсутність атипії, зменшення ознак залозистої проліферації та відсутність рецидиву в період спостереження.

Інфекційно-імунні критерії включали ПЛР-негативізацію збудників, зниження IL-6, підвищення IFN-γ і sIgA, а також відсутність повторних проявів урогенітальної інфекції. Метаболическими критеріями були зниження або стабілізація IMT, зменшення HOMA-IR, покращення ліпідного профілю та зниження тригліцеридів. Психоемоційними критеріями були зниження PSS-10, HADS-A, HADS-D, покращення сну, відновлення прихильності до лікування та регулярність контрольних візитів.

Таблиця 5.10

Критерії оцінки ефективності персоналізованої стратегії при рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія

Рівень оцінки	Критерії ефективності	Практичне значення
Клінічний	Зменшення аномальних кровотеч, регрес урогенітальних симптомів, покращення самопочуття	Відображає безпосередню клінічну відповідь
Морфологічний	Регресія неатипової гіперплазії, відсутність атипії, відсутність рецидиву	Основний критерій контролю ендометріального процесу
Ультразвуковий	Зменшення М-ехо, однорідніша структура ендометрія, відсутність локальних включень	Дозволяє неінвазивно контролювати динаміку
Інфекційно-імунний	ПЛР-негативізація, IL-6 ↓, IFN-γ ↑, sIgA ↑	Відображає зменшення запального та інфекційного навантаження
Метаболический	IMT ↓ або стабілізація, HOMA-IR ↓, тригліцериди ↓, ЛПВЩ ↑	Зменшує системне проліферативне тло
Психоемоційний	PSS-10 ↓, HADS-A/D ↓	Підвищує прихильність

й	покращення сну, регулярність спостереження	до лікування та знижує ризик втрати контролю
Якість життя	Підвищення S+QoL, зниження тривоги щодо рецидиву	Відображає пацієнт-орієнтований результат терапії

Примітка. Ефективність персоналізованої стратегії оцінювали комплексно, з урахуванням не лише морфологічної регресії ендометрія, але й корекції фонових чинників, що могли підтримувати рецидивування.

Таблиця 5.10 показує, що персоналізована стратегія не зводиться до вибору між системними прогестинами, Міреною чи гістеректомією. Вона передбачає послідовне виявлення та корекцію тих чинників, які підтримують рецидивуючий перебіг у конкретної пацієнтки.

Успішною вважали не лише короткочасну ремісію, а стабільну багаторівневу відповідь: морфологічну, інфекційно-імунну, метаболічну та психоемоційну. Така модель є найбільш придатною для умов воєнного часу, коли клінічний перебіг часто ускладнюється хронічним стресом, вимушеним переміщенням, нерегулярним доступом до медичної допомоги та ризиком втрати спостереження.

5.12. Висновки до розділу 5

1. У розділі 5 обґрунтовано персоналізовану лікувально-профілактичну стратегію ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, яка враховує морфологічний діагноз, гормонально-метаболічний профіль, інфекційно-імунний фон і психоемоційний стан жінки.

2. Хронічний воєнний стрес і статус внутрішньо переміщеної особи розглянуто як фонові психонейроімунні модифікатори ризику. Вони не є прямою причиною гіперплазії ендометрія, однак можуть посилювати імунну дисрегуляцію, сприяти реактивації уrogenітальних інфекцій, знижувати прихильність до лікування та порушувати регулярність медичного спостереження.

3. Оцінка психоемоційного стану за PSS-10 і HADS показала вищий рівень стресу, тривожності, депресивних проявів, порушень сну та перерв у спостереженні у пацієнток із рецидивуючим перебігом порівняно з групою первинно виявленої гіперплазії та контролем.

4. Корекція психоемоційних порушень включала психоосвіту, нормалізацію режиму сну, техніки саморегуляції, структурований медичний маршрут, дистанційні нагадування про контрольні візити та, за потреби, направлення до психолога, психотерапевта або психіатра.

5. Урогенітальні інфекції розглянуто як модифікований інфекційно-запальний компонент, що може підтримувати несприятливий фон у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Особливе значення мали бактеріально-вірусні мікст-інфекції, HPV/HSV-персистенція, підвищений IL-6, недостатня IFN- γ -відповідь і зниження sIgA.

6. За даними клініко-мікробіологічного дослідження, додавання cridanimod до стандартної терапії урогенітальних інфекцій забезпечило клінічне покращення на 14-й день у 76,7-80,0 % пацієнток порівняно з 56,7 % у групі стандартної терапії, вищу ПЛР-негативізацію HPV high-risk - 88,0-90,0 % проти 42,0 %, HSV-1/2 - 83,3-86,7 % проти 63,3 %, а також покращення IFN- γ , IL-6 та sIgA [204].

7. Левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система є важливим варіантом локальної антипроліферативної терапії за умови відсутності атипії, попередньої санації активних урогенітальних інфекцій, інформованої згоди та можливості регулярного морфологічного контролю.

8. Системні прогестини залишаються значущим компонентом консервативного лікування, однак при рецидивуючому перебігу їх ефективність залежить від одночасної корекції ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, інфекційно-запального процесу, хронічного стресу та низької прихильності до терапії.

9. Гістеректомія не є методом першої лінії при неатиповій гіперплазії ендометрія, але може розглядатися при повторних рецидивах, неефективності консервативної терапії, неможливості адекватного спостереження, поєднаній патології матки, завершених репродуктивних планах і повному інформованому виборі пацієнтки.

10. Запропонований інтегрований алгоритм дозволяє перейти від формального лікування окремого епізоду гіперплазії до багаторівневої

профілактики рецидиву з одночасною оцінкою морфологічного стану ендометрія, гормонально-метаболічного ризику, інфекційно-імунного фону, психоемоційного навантаження, прихильності до лікування та репродуктивних планів пацієнтки.

Дані розділу 5 висвітлено у наукових працях Дворник М. П.

Основні положення розділу 5 узгоджуються з результатами наукових праць Дворник М. П., у яких висвітлено гормонально-метаболічні, інфекційно-імунні та терапевтичні аспекти персоналізованого ведення пацієнток із рецидивуючим перебігом гіперпластичних і запальних процесів репродуктивного тракту.

1. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70-76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10.

У зазначеній праці висвітлено значення ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії, естрогенно-прогестеронового дисбалансу та їх зв'язку з рецидивуючим перебігом неатипової гіперплазії ендометрія.

2. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41-52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5.

У статті наведено результати розроблення прогностичної моделі ризику рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Визначено клінічно значущі предиктори повторного розвитку захворювання та обґрунтовано персоналізований підхід до вибору лікувально-профілактичної тактики.

3. Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 8 (87). С. 59-67. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2025.349128.

У цій праці висвітлено клінічну, мікробіологічну та імунологічну ефективність корекції урогенітальних інфекцій, включно з ПЛР-негативізацією збудників, динамікою IFN- γ , IL-6, sIgA і показника якості життя S+QoL. У межах дисертаційного дослідження ці дані використано для обґрунтування корекції інфекційно-запального компонента як складової персоналізованої профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО АЛГОРИТМУ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕЦИДИВУЮЧОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РИЗИКУ

6.1. Обґрунтування оцінки ефективності запропонованого лікування

Рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є клінічно неоднорідним станом. Її перебіг не можна пояснити лише повторним морфологічним виявленням проліферативних змін слизової оболонки матки. У більшості випадків рецидив формується на тлі поєднання кількох патогенетичних рівнів: гормонально-метаболічного, морфофункціонального, інфекційно-імунного та психоемоційного. Саме тому ефективність лікування в цій категорії пацієнток має оцінюватися не тільки за фактом тимчасового регресу гіперплазії, а й за здатністю запропонованої тактики знижувати ризик повторного розвитку захворювання [1–5, 10–13].

Стандартний підхід до лікування неатипової гіперплазії ендометрія здебільшого ґрунтується на антипроліферативній дії прогестинів і подальшому динамічному контролі. Така тактика є клінічно виправданою для частини пацієнток, особливо за первинного епізоду захворювання або низького ризику рецидиву. Водночас при повторному перебігу вона може бути недостатньою, якщо залишаються неврахованими інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, прогестеронова недостатність, уrogenітальні інфекції, хронічний стрес, порушення сну або низька прихильність до тривалого спостереження [14–19].

З огляду на це в дисертаційному дослідженні ефективність персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму оцінювали у порівнянні зі стандартною терапевтичною тактикою. Персоналізований підхід передбачав не лише вплив на ендометрій як тканину-мішень, а й послідовну корекцію тих фонових чинників, які підтримують рецидивуючий перебіг. До них належали метаболічні порушення, недостатній антипроліферативний

гормональний контроль, інфекційно-запальний компонент, психоемоційне навантаження та ризик втрати пацієнтки з динамічного нагляду.

Ключовою передумовою для оцінки ефективності було визначення індивідуального ризику рецидиву. Багатофакторний аналіз дав змогу виокремити показники, які зберігали самостійний зв'язок із повторним розвитком гіперплазії ендометрія. До них належали НОМА-IR $>3,5$, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², рівень прогестерону <6 нмоль/л та тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л [1, 2, 14–19]. Клінічне значення цих критеріїв полягало в тому, що кожен із них характеризував окрему ланку ризику: інсулінорезистентність, надлишкове метаболічне навантаження, недостатню антипроліферативну дію прогестерону та порушення ліпідного обміну.

Оцінювання ефективності запропонованого алгоритму проводили послідовно. На першому етапі визначали вихідний ризик рецидиву, після чого обирали інтенсивність лікувально-профілактичної тактики. Надалі враховували можливість корекції модифікованих чинників ризику, динаміку морфологічної відповіді ендометрія та частоту повторних епізодів протягом 24 місяців спостереження. Такий підхід дозволив оцінити не лише безпосередню відповідь на лікування, а й стійкість досягнутої ремісії.

6.2. Структура порівняльної оцінки стандартної та персоналізованої терапії

Для оцінки клінічної цінності запропонованого алгоритму було порівняно дві терапевтичні стратегії. Перша відповідала стандартному підходу до ведення пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія та передбачала призначення гормональної терапії з подальшим динамічним контролем. Друга включала персоналізований лікувально-профілактичний алгоритм, у межах якого тактика визначалася з урахуванням індивідуального ризику рецидиву, гормонально-метаболічного профілю, інфекційно-імунного статусу, психоемоційного навантаження та можливості регулярного спостереження.

У групі стандартної терапії основний акцент робили на антипроліферативному впливі на ендометрій. Такий підхід фактично був спрямований на лікування вже сформованого гіперпластичного процесу.

Натомість персоналізований алгоритм мав профілактичну спрямованість: він дозволяв не лише досягти регресії гіперплазії, а й зменшити ймовірність її повторного розвитку шляхом впливу на патогенетичне тло.

Відмінності між двома підходами наведено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика стандартної терапії та персоналізованого алгоритму лікування

Компонент лікування	Стандартна терапія	Персоналізований алгоритм
Основна мета	Морфологічна регресія гіперплазії	Морфологічна регресія та профілактика повторного рецидиву
Гормональна терапія	Системні прогестини за стандартною схемою	Системні прогестини або левоноргестрел-вивільнювальна внутрішньоматкова система з урахуванням ризику
Оцінка метаболічного ризику	Проводиться не завжди системно	Обов'язкова оцінка ІМТ, окружності талії, HOMA-IR, ліпідного профілю
Корекція інсулінорезистентності	За наявності супутніх показань	Один із ключових напрямів профілактики рецидиву
Урогенітальні інфекції	Лікування переважно за наявності скарг або клінічних проявів	Активне виявлення, ПЛР-контроль, корекція інфекційно-імунного фону
Психоемоційний стан	Зазвичай не входить до стандартного алгоритму	Оцінка PSS-10, HADS, порушень сну, статусу ТПО та ризику втрати спостереження
Динамічний контроль	Плановий	Стратифікований за рівнем ризику
Очікуваний результат	Ремісія за умови достатньої відповіді на терапію	Зниження частоти рецидивів і контроль модифікованих чинників ризику

Примітка. ІМТ - індекс маси тіла; HOMA-IR - індекс інсулінорезистентності; ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; ТПО - внутрішньо переміщена особа; PSS-10 - шкала сприйнятого стресу; HADS - госпітальна шкала тривоги і депресії.

Таблиця 6.1 демонструє, що принципова відмінність між стандартною і персоналізованою терапією полягала не лише у виборі гормонального препарату. Стандартна тактика переважно відповідала на вже наявний морфологічний діагноз. Персоналізований алгоритм, навпаки, намагався

пояснити, чому гіперпластичний процес повторюється, і вплинути на ті ланки, які роблять ремісію нестійкою. Саме така логіка є найбільш виправданою при рецидивуючому перебігу захворювання.

6.3. Стратифікація пацієнток за рівнем ризику перед вибором лікувальної тактики

Перед вибором лікування пацієнток стратифікували за індивідуальним ризиком рецидиву. Для цього використовували спрощену клінічну шкалу, сформовану на основі трьох найбільш практично значущих предикторів: НОМА-IR >3,5, ІМТ ≥ 30 кг/м² та прогестерон <6 нмоль/л. Кожному критерію присвоювали 1 бал. Загальна сума могла становити від 0 до 3 балів.

Пацієнтки з 0–1 балом належали до групи низького ризику, з 2 балами - до групи помірного ризику, з 3 балами - до групи високого ризику. Такий підхід дозволяв швидко визначити не лише ймовірність рецидиву, а й інтенсивність необхідного лікувально-профілактичного втручання.

Таблиця 6.2

Стратифікація пацієнток за індивідуальним ризиком рецидиву перед вибором лікування

Сума балів	Категорія ризику	Орієнтовна ймовірність рецидиву	Тактичне значення
0–1	Низький ризик	≤ 12 %	Можливе стандартне лікування за умови морфологічного контролю
2	Помірний ризик	Близько 28 %	Потрібна активніша корекція метаболічних та фонових чинників
3	Високий ризик	≥ 55 %	Показаний персоналізований алгоритм із скороченими інтервалами контролю

Примітка. До шкали входили три критерії: НОМА-IR >3,5, ІМТ ≥ 30 кг/м² і прогестерон <6 нмоль/л. Сума балів визначала категорію ризику та інтенсивність подальшого ведення.

Запропонована стратифікація мала важливе практичне значення. Вона дозволяла уникнути двох крайнощів: недостатнього лікування у пацієнток із високим ризиком і надмірної інтенсифікації терапії у жінок із низькою ймовірністю повторного розвитку патології. Крім того, така шкала була

зручною для амбулаторної практики, оскільки не потребувала складних математичних розрахунків.

У пацієнок низького ризику основним завданням було досягнення морфологічної регресії та планове спостереження. У групі помірного ризику до стандартної антипроліферативної терапії додавали активнішу корекцію маси тіла, інсулінорезистентності й ліпідного профілю. Пацієнтки високого ризику потребували повного персоналізованого алгоритму, оскільки в цій групі просте повторення стандартної схеми не усувало ключових причин нестійкої ремісії.

6.4. Основні компоненти персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму

Персоналізований алгоритм був побудований як поетапна система. Кожен його компонент мав окреме клінічне призначення і був спрямований на певну ланку рецидивуючого перебігу. Такий підхід дозволяв уникнути формального лікування “за схемою” і перейти до обґрунтованого вибору втручань залежно від профілю конкретної пацієнтки.

Першим обов’язковим компонентом була морфологічна верифікація. Вона підтверджувала неатиповий характер гіперплазії та дозволяла виключити атипову гіперплазію або злоякісний процес. Без цього етапу неможливо безпечно планувати консервативну тактику [5, 6, 202, 203].

Другим компонентом була антипроліферативна гормональна терапія. Її реалізовували шляхом призначення системних прогестинів або левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи. Вибір залежав від репродуктивних планів, інфекційного статусу, прихильності до лікування, метаболічної обтяженості та можливості регулярного морфологічного контролю [5, 8, 9, 40].

Третім компонентом була метаболічна корекція. Саме цей блок мав особливе значення для пацієнок із НОМА-IR $>3,5$, $IMT \geq 30$ кг/м² і гіпертригліцеридемією. Він включав контроль маси тіла, оцінку харчової поведінки, фізичної активності, інсулінорезистентності та ліпідного профілю. Мета полягала не лише в покращенні загального здоров’я, а й у зниженні

системного проліферативного фону, який підтримує повторне розростання ендометрія [10, 11, 14–19].

Четвертим компонентом була інфекційно-імунна корекція. За наявності урогенітальних інфекцій проводили етіотропне лікування, ПЛР-контроль, а за показаннями - імуномодулювальний супровід. Цей блок був особливо важливим у пацієнток із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, HPV/HSV-персистенцією та ознаками мукозального імунного дисбалансу [204].

П'ятим компонентом була психоемоційна підтримка. В умовах війни та вимушеного переміщення частини пацієнток цей напрям мав не лише гуманітарне, але й клінічне значення. Оцінка рівня стресу, тривоги, депресивних проявів, порушень сну та ризику втрати спостереження дозволяла краще підтримати прихильність до лікування і своєчасність контрольних візитів.

Таблиця 6.3

Компоненти персоналізованого алгоритму та їх клінічне значення

Компонент алгоритму	Мета	Очікуваний ефект
Морфологічна верифікація	Підтвердити неатиповий характер гіперплазії	Безпечний вибір консервативної або радикальної тактики
Гормональна антипроліферативна терапія	Пригнічення проліферації ендометрія	Морфологічна регресія або стабілізація процесу
Метаболічна корекція	Зменшення НОМА-IR, ІМТ, тригліцеридів	Зниження системного проліферативного фону
Інфекційно-імунна корекція	Усунення урогенітальних інфекцій і зменшення запалення	Зменшення інфекційно-запального навантаження
Психоемоційна підтримка	Зменшення стресу, тривоги та ризику втрати спостереження	Покращення прихильності до лікування і регулярності контролю
Динамічний моніторинг	Вчасно виявити неповну відповідь або рецидив	Корекція тактики до розвитку клінічно значущого повторного епізоду

Примітка. Персоналізований алгоритм передбачав не однакове застосування всіх компонентів у кожної пацієнтки, а вибір тих напрямів, які відповідали її індивідуальному профілю ризику.

Таблиця 6.3 узагальнює головну ідею персоналізованої терапії: лікування має бути не максимальним, а точним. У пацієнтки низького ризику достатнім може бути стандартний антипроліферативний підхід із плановим контролем. Натомість у жінки з інсулінорезистентністю, ожирінням, низьким прогестероном, урогенітальними інфекціями та високим рівнем стресу така сама стандартна схема не вирішує проблему, оскільки не усуває патогенетичні умови для повторного рецидиву.

6.5. Оцінка ефективності стандартної терапії та персоналізованого алгоритму

Для порівняння результатів лікування кінцевою точкою було визначено морфологічно верифікований рецидив неатипової гіперплазії ендометрія протягом 24 місяців спостереження. Такий критерій є найбільш обґрунтованим для цієї категорії пацієнток, оскільки відображає не лише повернення клінічних симптомів або зміну ультразвукової картини, а підтверджене повторне формування гіперпластичного процесу.

Морфологічно підтверджений рецидив має безпосереднє значення для подальшої тактики: він потребує повторної оцінки причин нестійкої ремісії, перегляду лікувального маршруту та вирішення питання щодо подальшої антипроліферативної терапії, гістероскопічного контролю або радикальнішого підходу. Саме тому в оцінці ефективності алгоритму пріоритет надавали не лише короткостроковому зменшенню кровотеч чи нормалізації М-ехо, а стійкості морфологічного результату в динаміці.

У групі стандартної терапії рецидив було зареєстровано у 38,3 % пацієнток. У групі персоналізованого алгоритму цей показник становив 16,7 %. Отже, застосування запропонованої стратегії дозволило знизити частоту повторного розвитку гіперплазії більш ніж удвічі.

Таблиця 6.4

Порівняльна ефективність стандартної терапії та персоналізованого алгоритму щодо профілактики рецидиву

Показник	Стандартна терапія	Персоналізований алгоритм
----------	--------------------	---------------------------

Частота рецидиву через 24 місяці	38,3 %	16,7 %
Відносний ризик	—	0,44
Абсолютне зниження ризику	—	21,6 %
NNT	—	4,6

Примітка. RR=0,44 свідчить про зниження відносного ризику рецидиву при застосуванні персоналізованого алгоритму. ARR=21,6 % — абсолютне зниження ризику. NNT=4,6 означає, що для запобігання одному випадку рецидиву потрібно пролікувати приблизно п'ять пацієнток за персоналізованим алгоритмом.

Дані таблиці 6.4 мають безпосередню клінічну цінність. Відносний ризик 0,44 означає, що ймовірність рецидиву в групі персоналізованого алгоритму була меншою приблизно на 56 % порівняно зі стандартною терапією. Абсолютне зниження ризику на 21,6 % показує реальну різницю між підходами, а NNT=4,6 робить результат зрозумілим для практики: лікування приблизно п'яти пацієнток за запропонованим алгоритмом дозволяє запобігти одному випадку повторної гіперплазії.

Для жінок пізнього репродуктивного віку такий результат має значення не лише як статистичний показник. Рецидив гіперплазії ендометрія часто означає повернення аномальних маткових кровотеч, ризик анемізації, повторні гістероскопії, біопсії, психоемоційне напруження та посилення онкологічної настороженості. Тому зниження частоти рецидивів є не лише доказом ефективності алгоритму, а й реальним покращенням клінічного прогнозу та якості життя пацієнток [10–13].

6.6. Ефективність лікування залежно від категорії ризику

Окремо було проаналізовано клінічне значення персоналізованого алгоритму залежно від вихідної категорії ризику. Такий аналіз був необхідним, оскільки користь від індивідуалізованої стратегії не є однаковою для всіх пацієнток.

У групі низького ризику частота повторного розвитку гіперплазії була відносно невисокою навіть за умов стандартної терапії. Тому головним завданням було досягнення морфологічної регресії, уникнення надмірного лікування та плановий контроль.

У групі помірного ризику персоналізований підхід мав більше практичне значення. Саме в цій категорії корекція маси тіла, інсулінорезистентності та ліпідного профілю могла попередити перехід до стійкого рецидивного перебігу.

Найбільшу клінічну користь персоналізований алгоритм мав у пацієнток високого ризику. У цій групі стандартна терапія без корекції фонових чинників залишала високу ймовірність повторного розвитку патології. Натомість поєднання антипроліферативної терапії з метаболічною, інфекційно-іmunною та психоемоційною корекцією дозволяло впливати на кілька ланок патогенезу одночасно.

Таблиця 6.5

**Клінічне значення персоналізованого алгоритму
залежно від рівня ризику рецидиву**

Категорія ризику	Провідна клінічна задача	Оптимальна тактика	Очікувана користь
Низький ризик	Підтвердити регресію та уникнути надмірного лікування	Стандартна терапія, плановий контроль	Безпечне спостереження без зайвої інтенсифікації
Помірний ризик	Попередити перехід до рецидивного перебігу	Гормональна терапія + корекція метаболічних чинників	Зниження ймовірності повторного епізоду
Високий ризик	Зменшити системне проліферативне тло	Повний персоналізований алгоритм	Найбільше зниження ризику рецидиву
Високий ризик + інфекційний фон	Усунути запально-іmunний компонент	Антипроліферативна терапія + лікування інфекцій + контроль ПЛР	Кращі умови для стабільної ремісії
Високий ризик + стрес / ТПО	Запобігти втраті спостереження	Лікування + психоемоційна підтримка + структурований маршрут	Підвищення прихильності та своєчасності контролю

Примітка. Категорію ризику використовували для визначення інтенсивності лікувально-профілактичної тактики та частоти подальшого спостереження. Остаточний вибір маршруту залежав від морфологічного висновку, репродуктивних планів, супутньої гінекологічної та соматичної патології, інфекційного статусу, клінічних проявів і готовності пацієнтки до регулярного контролю.

Наведені в таблиці 6.5 підходи відображають принцип індивідуалізації лікування. Персоналізований алгоритм не передбачав однакового обсягу втручань для всіх пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Його структура змінювалася відповідно до профілю ризику: у пацієнток із нижчою ймовірністю рецидиву акцент робили на антипроліферативній терапії та плановому контролі, тоді як за поєднання кількох несприятливих чинників тактика передбачала ширшу корекцію - морфологічний контроль, вплив на метаболічні порушення, лікування урогенітальних інфекцій за показаннями та посилення динамічного спостереження.

6.7. Динаміка клініко-метаболічних показників як маркер ефективності алгоритму

Зниження частоти рецидивів у групі персоналізованого алгоритму супроводжувалося позитивною динамікою клініко-метаболічних показників. Це підтверджує, що ефект запропонованої стратегії не був лише наслідком інтенсивнішого гормонального лікування. Його перевага формувалася завдяки впливу на системне середовище, яке підтримує повторну проліферацію ендометрія.

Найбільш значущим напрямом була корекція інсулінорезистентності. Оскільки НОМА-IR >3,5 мав найбільшу прогностичну вагу в моделі ризику, його зменшення можна розглядати як один із ключових проміжних маркерів ефективності. Не менш важливими були контроль маси тіла, зниження рівня тригліцеридів, стабілізація ліпідного профілю та збереження достатнього прогестеронового впливу.

Таблиця 6.6

Клініко-метаболічні маркери ефективності персоналізованої стратегії

Показник	Очікувана позитивна динаміка	Клінічне значення
НОМА-IR	Зниження або перехід нижче ризикового порогу 3,5	Зменшення інсулінорезистентності як ключової ланки рецидиву
ІМТ	Зниження або стабілізація маси тіла	Зменшення периферичної ароматизації та метаболічного

		навантаження
Тригліцериди	Зниження нижче 1,7 ммоль/л або позитивна тенденція	Зменшення атерогенного та запального метаболічного фону
ЛПВЩ	Підвищення або стабілізація	Покращення ліпідного профілю
Прогестерон	Відсутність вираженого дефіциту	Відновлення антипроліферативного контролю
М-ехо	Зменшення товщини та структурної неоднорідності	Непрямий маркер регресії гіперпластичного процесу

Примітка. Метаболічні показники розглядали як додаткові критерії патогенетичної спрямованості лікування, а не як самостійні кінцеві точки ефективності. Їх динаміка дозволяла оцінити, чи вдалося зменшити вплив чинників, які підтримують нестійку ремісію: інсулінорезистентності, надлишкової маси тіла, абдомінального ожиріння та дисліпідемії.

Дані, наведені в таблиці 6.6, демонструють відмінність між стандартним і персоналізованим підходами. Стандартна терапія була спрямована переважно на пригнічення проліферативної активності ендометрія. Персоналізований алгоритм, окрім антипроліферативного впливу, передбачав корекцію системних чинників, які могли підтримувати повторний розвиток гіперпластичного процесу.

Зменшення проявів інсулінорезистентності, контроль маси тіла та поліпшення ліпідного профілю мали значення як складові протирецидивної стратегії. Такий підхід дозволяв оцінювати ефективність лікування не лише за морфологічною відповіддю ендометрія, а й за змінами фонового метаболічного профілю, від якого залежить стійкість досягнутої ремісії.

6.8. Пацієнт-орієнтована ефективність: якість життя, прихильність і безпека спостереження

Ефективність лікування при рецидивуючій неатиповій гіперплазії ендометрія не може оцінюватися лише за лабораторними або морфологічними показниками. Для пацієнтки не менш важливими є зменшення аномальних кровотеч, уникнення повторних інвазивних втручань, зниження тривоги щодо рецидиву, зрозумілість лікувального маршруту та можливість реально дотримуватися рекомендацій.

Тому в оцінці персоналізованого алгоритму враховували пацієнт-орієнтовані критерії: прихильність до гормональної терапії, регулярність контрольних візитів, відсутність тривалих перерв у спостереженні, зниження рівня стресу за PSS-10, зменшення тривожних і депресивних проявів за HADS, покращення сну та якості життя.

Особливо важливим цей блок був для пацієток зі статусом внутрішньо переміщеної особи. У них ризик втрати спостереження був пов'язаний не тільки з особистою мотивацією, а й з об'єктивними бар'єрами: зміною місця проживання, фінансовими труднощами, логістичними обмеженнями, втратою звичного медичного маршруту. Саме тому структурований план спостереження, письмові рекомендації, нагадування про контрольні точки та психоемоційна підтримка мали реальне клінічне значення.

Таблиця 6.7

**Пацієнт-орієнтовані критерії ефективності
персоналізованого алгоритму**

Критерій	Що оцінювали	Значення для профілактики рецидиву
Прихильність до терапії	Регулярність прийому прогестинів або контроль за левоноргестрел-вивільнювальною системою	Забезпечує сталість антипроліферативного впливу
Регулярність спостереження	Вчасне УЗД, гістероскопія / біопсія за показаннями	Дозволяє виявити неповну відповідь до формування рецидиву
Психоемоційний стан	PSS-10, HADS-A, HADS-D, сон	Зменшує ризик втрати контролю та пропусків лікування
Інформованість пацієнтки	Розуміння мети лікування і прогнозу	Підвищує довіру до довготривалої тактики
Якість життя	Зменшення кровотеч, симптомів інфекції, тривоги	Відображає реальну клінічну користь для пацієнтки
Доступність маршруту	Наявність письмового плану, контрольних точок, нагадувань	Особливо важливо для ТПО та пацієток із логістичними бар'єрами

Примітка. Пацієнт-орієнтовані показники розглядали як додатковий блок оцінки ефективності лікування. Вони не замінювали морфологічного контролю, однак дозволяли оцінити умови, від яких залежить сталість терапії: прихильність до лікування, регулярність контрольних візитів, переносимість обраної тактики, розуміння пацієнткою подальшого маршруту та своєчасність повторного звернення у разі відновлення симптомів.

Дані, наведені в таблиці 6.7, свідчать, що результат лікування визначався не лише вибором антипроліферативного препарату. Для пацієнок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія важливим було проходження повного лікувально-діагностичного маршруту: завершення призначеної терапії, виконання контрольного ультразвукового та морфологічного оцінювання, збереження регулярного контакту з лікарем і своєчасний перегляд тактики за ознак недостатньої відповіді.

В умовах воєнного часу цей компонент мав окреме практичне значення. Перерви у спостереженні, обмежений доступ до медичної допомоги, вимушене переміщення, хронічний стрес і порушення регулярності лікування могли знижувати ефективність навіть обґрунтованої терапевтичної схеми. Тому оцінка пацієнт-орієнтованих показників була необхідною для розуміння не лише біологічної відповіді ендометрія, а й реальної можливості пацієнтки дотримуватися запропонованого протирецидивного маршруту.

6.9. Узагальнена оцінка ефективності запропонованого алгоритму

Узагальнення отриманих результатів свідчить, що запропонований персоналізований алгоритм має клінічну перевагу порівняно зі стандартною терапією. Його ефективність проявилася не лише у зменшенні частоти рецидивів з 38,3 % до 16,7 %, а й у зміні самого підходу до пацієнтки з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Персоналізований алгоритм дозволив перейти від реактивної моделі лікування, коли терапія призначається після чергового епізоду гіперплазії, до профілактичної моделі, у якій ризик оцінюється наперед, а лікування спрямовується на чинники, що підтримують повторний розвиток процесу.

Таблиця 6.8

Узагальнена ефективність персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму

Рівень ефективності	Отриманий результат	Клінічна інтерпретація
Морфологічний	Зниження рецидивів із 38,3 % до 16,7 %	Основний доказ клінічної ефективності алгоритму
Статистичний	RR=0,44; ARR=21,6 %; NNT=4,6	Переконлива практична значущість лікування

Метаболічний	Позитивна динаміка НОМА-IR, ІМТ, тригліцеридів	Вплив на системне проліферативне тло
Інфекційно-імунний	Контроль уrogenітальних інфекцій та мукозального запалення	Зменшення фонових чинників рецидивування
Психоемоційний	Оцінка стресу, тривоги, депресивних проявів і прихильності	Зниження ризику втрати спостереження
Організаційний	Структурований маршрут контролю	Підвищення безпеки довготривалого ведення

Примітка. Ефективність алгоритму оцінювали комплексно, оскільки рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія є багатофакторним станом, а не лише локальним морфологічним процесом.

Таблиця 6.8 узагальнює багаторівневу ефективність запропонованої стратегії. Найбільш переконливим результатом є зниження частоти рецидивів більш ніж удвічі. Водночас не менш важливо, що алгоритм дозволив зробити лікування більш передбачуваним, структурованим і безпечним для пацієнтки. Запропонований алгоритм об'єднував кілька взаємопов'язаних компонентів: морфологічний контроль, антипроліферативну гормональну терапію, корекцію метаболічних порушень, урахування інфекційно-імунного фону, психоемоційну підтримку та структурований план подальшого спостереження.

Його клінічне значення полягало в тому, що тактика ведення визначалася не лише фактом наявності рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія, а й індивідуальним профілем ризику пацієнтки. Це давало змогу раніше виділяти жінок із високою ймовірністю повторного розвитку захворювання, посилювати контроль до появи нового морфологічно підтвердженого рецидиву та своєчасно коригувати чинники, які підтримують нестійку ремісію.

На відміну від стандартного підходу, персоналізована стратегія була спрямована не тільки на ендометрій як тканину-мішень, а й на умови, у яких формується повторна проліферація. До уваги брали метаболічні порушення, уrogenітальні інфекції за показаннями, інфекційно-імунний фон, психоемоційне навантаження, регулярність спостереження та можливість пацієнтки виконувати рекомендації в реальних життєвих обставинах, зокрема в умовах воєнного стресу, статусу ВПО та обмеженої доступності медичної допомоги,

його ефективність має чітке кількісне підтвердження: $RR=0,44$, $ARR=21,6\%$, $NNT=4,6$.

Висновки до розділу 6

1. У розділі 6 проведено оцінку ефективності персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму у пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія з урахуванням індивідуального ризику повторного розвитку захворювання.

2. Обґрунтовано, що оцінка ефективності лікування в цій категорії пацієнток має включати не лише морфологічну регресію гіперплазії, але й контроль гормонально-метаболических, інфекційно-імунних, психоемоційних та організаційних чинників, які можуть підтримувати рецидивуючий перебіг.

3. Перед вибором лікувальної тактики пацієнток стратифікували за рівнем ризику на основі трьох доступних клініко-лабораторних критеріїв: $HOMA-IR >3,5$, $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ та прогестерон $<6 \text{ нмоль/л}$. Така шкала дозволяла виділити групи низького, помірного та високого ризику й визначити інтенсивність подальшого ведення.

4. Персоналізований алгоритм включав морфологічну верифікацію, антипроліферативну гормональну терапію, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій, психоемоційну підтримку та структурований динамічний моніторинг.

5. Застосування персоналізованого алгоритму дозволило знизити частоту морфологічно підтверджених рецидивів протягом 24 місяців із $38,3\%$ при стандартній терапії до $16,7\%$. Відносний ризик становив $0,44$, абсолютне зниження ризику - $21,6\%$, а $NNT - 4,6$.

6. Найбільшу клінічну користь персоналізований алгоритм мав у пацієнток помірного та високого ризику, особливо за наявності інсулінорезистентності, ожиріння, прогестеронової недостатності, урогенітальних інфекцій, високого рівня стресу або нерегулярного спостереження.

7. Позитивна динаміка клініко-метаболических показників підтвердила, що ефективність алгоритму була пов'язана не лише з антипроліферативним

гормональним впливом, але й зі зменшенням системного патогенетичного тла рецидивування.

8. Пацієнт-орієнтовані критерії - прихильність до терапії, регулярність спостереження, зниження психоемоційного навантаження, зрозумілий маршрут лікування та покращення якості життя - є важливою частиною оцінки ефективності, особливо в умовах воєнного часу.

9. Запропонований алгоритм дозволяє перейти від лікування окремого епізоду гіперплазії до довгострокової профілактики рецидивів через ранню стратифікацію ризику та багаторівневу корекцію модифікованих чинників.

10. Отримані результати підтверджують клінічну доцільність впровадження персоналізованого лікувально-профілактичного підходу у ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Дані розділу 6 висвітлено у наукових працях Дворник М. П.

Основні положення розділу 6 узгоджуються з результатами наукових праць Дворник М. П., у яких висвітлено гормонально-метаболичні предиктори рецидивуючого перебігу гіперплазії ендометрія, побудову прогностичної моделі ризику, ефективність персоналізованого алгоритму лікування та значення інфекційно-імунного компонента в репродуктивній патології.

Основні положення розділу 6 відображено в таких наукових публікаціях:

1. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. Т. 6, № 1. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5.

У публікації обґрунтовано побудову багатофакторної прогностичної моделі ризику рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія, визначено незалежні предиктори повторного розвитку захворювання, наведено результати ROC-аналізу та внутрішньої bootstrap-валідації. Отримані дані використано в розділі 6 для оцінки прогностичної точності моделі та клінічної ефективності персоналізованого лікувально-профілактичного алгоритму.

2. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболичні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. Т. 5, № 4. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10.

Матеріали цієї статті стали підґрунтям для аналізу гормонально-метаболичного профілю пацієнток із рецидивуючим перебігом. У розділі 6 ці результати використано для інтерпретації ролі інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії, відносного посилення естрогенного впливу та недостатньої прогестеронової протекції у формуванні ризику повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія.

3. Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 8 (87). С. 59–67. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2025.349128.

Результати цієї публікації використано для обґрунтування інфекційно-іmunного компонента персоналізованої профілактики рецидивів. У статті проаналізовано клінічну, мікробіологічну та імунологічну ефективність корекції урогенітальних інфекцій, зокрема ПЛР-негативізацію збудників, динаміку IFN- γ , IL-6, sIgA та зміну інтегрального показника симптомів і якості життя S+QoL.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

7.1. Загальна концепція інтерпретації результатів дослідження

Проведене дисертаційне дослідження було спрямоване на розв'язання однієї з практично складних проблем сучасної гінекології - підвищення ефективності прогнозування, лікування та профілактики рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Особливість цієї патології полягає в тому, що вона формально належить до доброякісних гіперпластичних процесів, однак у разі повторного перебігу набуває іншого клінічного значення. Повторне морфологічне підтвердження неатипової гіперплазії ендометрія має не лише діагностичне, а й безпосереднє клінічне значення. Для пацієнтки рецидив зазвичай супроводжується відновленням аномальних маткових кровотеч, необхідністю повторного ультразвукового контролю, гістероскопії або біопсії, зростанням тривожності щодо можливого онкологічного ризику та потребою в подальшому лікуванні й тривалому спостереженні.

Тому рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія доцільно оцінювати ширше, ніж окремий гістологічний висновок. Морфологічна верифікація, виключення атипії та призначення прогестинової терапії залишаються базовими елементами ведення, однак вони не вичерпують клінічної проблеми. Важливо визначити, які чинники підтримують повторний розвиток процесу та чи здатна обрана тактика забезпечити не лише регресію, а й стабільність ремісії. Такий підхід залишається базовим і клінічно виправданим, оскільки без морфологічної верифікації неможливо безпечно планувати консервативне лікування. Водночас результати нашої роботи показали, що для пацієнток із рецидивуючим перебігом цього недостатньо. Якщо лікувати тільки ендометрій, але не враховувати системне тло, яке підтримує повторну проліферацію, ризик повторного епізоду залишається високим.

Саме тому в межах дисертаційного дослідження рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія розглянуто як багаторівневий клініко-патогенетичний стан. У його формуванні беруть участь не лише гормональні порушення, але й метаболічна дисфункція, інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, недостатня прогестеронова протекція, морфофункціональне ремоделювання ендометрія, урогенітальні інфекції, порушення мукозального імунітету, хронічний воєнний стрес, тривожність, порушення сну та нерегулярність спостереження.

Такий підхід дозволив перейти від описової моделі до пояснювальної. Описова модель відповідає на питання: “чи є у пацієнтки гіперплазія?”. Пояснювальна модель ставить інше, клінічно важливіше питання: “чому саме в цієї пацієнтки гіперплазія рецидивує і які ланки потрібно скоригувати, щоб зменшити ризик повторного розвитку?”. У цьому полягає основна логіка дисертаційної роботи.

7.2. Клініко-метаболічний профіль пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія

Аналіз клінічної вибірки показав, що пацієнтки з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія відрізнялися від жінок із первинно виявленим процесом не лише фактом повторного епізоду. Вони мали інший антропометричний, гормональний і метаболічний профіль, що дозволяє говорити про формування окремої групи ризику.

Основну групу становили 60 пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія, групу порівняння - 30 жінок із первинно виявленою неатиповою гіперплазією, контрольну групу - 30 практично здорових жінок без структурної патології ендометрія. Такий дизайн дозволив відокремити ознаки, характерні для гіперпластичного процесу загалом, від тих, які асоціюються саме з рецидивуючим перебігом.

Найбільш виразною відмінністю був антропометричний профіль. Середній індекс маси тіла у пацієнток основної групи становив $29,8 \pm 4,2$ кг/м², тоді як у групі первинної гіперплазії - $27,1 \pm 3,8$ кг/м², а в контрольній групі - $23,5 \pm 2,6$ кг/м². Абдомінальне ожиріння виявляли у 68,3 % пацієнток із

рецидивуючим перебігом, у 40,0 % жінок із первинною гіперплазією та лише у 10,0 % жінок контрольної групи. Такий градієнт свідчить, що ожиріння, особливо абдомінальне, є не випадковою супутньою ознакою, а важливою частиною клінічного портрета пацієнтки з рецидивом.

Гормональний профіль підтвердив наявність порушеного естрогенно-прогестеронового балансу. У пацієток основної групи рівень естрадіолу становив $210,0 \pm 56,0$ пмоль/л, тоді як рівень прогестерону був нижчим - $5,2 \pm 1,1$ нмоль/л. У групі первинної гіперплазії рівень прогестерону був вищим - $6,8 \pm 1,4$ нмоль/л, а в контрольній групі - $8,1 \pm 1,6$ нмоль/л. Це означає, що у жінок із рецидивуючим перебігом формується не просто “підвищення естрогенів” або “зниження прогестерону”, а саме порушення співвідношення між проліферативним і антипроліферативним впливом на ендометрій.

Найбільш виражені міжгрупові відмінності були отримані під час оцінки показників вуглеводного обміну. У пацієток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія рівень інсуліну натще становив $18,5 \pm 5,1$ мкОд/мл, а індекс НОМА-IR - $4,1 \pm 1,3$. Ці значення перевищували відповідні показники у групі первинно виявленої гіперплазії та в контрольній групі, що свідчило про залучення інсулінорезистентності до патогенетичного фону рецидивуючого перебігу.

У прогностичній моделі саме НОМА-IR мав найбільшу вагу серед досліджуваних метаболічних показників. За результатами ROC-аналізу оптимальна точка відсікання становила 3,45; при цьому чутливість дорівнювала 78,0 %, а специфічність - 74,0 %. З практичної позиції це дозволило використовувати НОМА-IR як доступний критерій стратифікації ризику повторного розвитку гіперплазії ендометрія.

Ліпідний профіль доповнив цю модель. Рівень тригліцеридів у пацієток основної групи становив $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л, що перевищувало відповідні показники групи порівняння та контролю. Одночасно спостерігалось зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності. У сукупності це свідчить про метаболічно несприятливе середовище, у якому ендометрій перебуває під

впливом не лише гормональних, але й ростових, прозапальних і метаболічних стимулів.

Отримані дані узгоджуються з українськими та зарубіжними дослідженнями, у яких підкреслено роль ожиріння, інсулінорезистентності та метаболічного синдрому в розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Зокрема, Семенюк А. О. (2021) вивчав тактику ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі надлишкової маси тіла. Юрченко С. В. (2023) досліджувала комплексне лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок із надмірною масою тіла. Бенюк В. О. та співавт. (2025) акцентували увагу на індивідуалізації лікування пацієнток із гіперплазією ендометрія, зокрема в контексті метаболічної коморбідності [Семенюк, 2021; Юрченко, 2023; Бенюк та співавт., 2025].

Водночас відмінність нашої роботи полягає в тому, що метаболічні чинники розглянуто не лише як фон або супутню патологію, а як основу прогностичної моделі рецидиву. У нашому дослідженні $\text{НОМА-IR} > 3,5$, $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, прогестерон $< 6 \text{ нмоль/л}$ і тригліцериди $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ були використані для стратифікації ризику та вибору інтенсивності лікувальної тактики. Саме цей перехід від опису чинників ризику до їх практичного використання в алгоритмі є однією з принципових відмінностей роботи.

7.3. Порівняння з близькими українськими дослідженнями та визначення власної наукової ніші

Аналіз українських наукових робіт останніх років показує, що проблема гіперплазії ендометрія активно вивчалася в кількох напрямках: гормонально-метаболічному, репродуктивному, морфологічному, запальному та терапевтичному. Водночас більшість досліджень зосереджувалася на окремих аспектах проблеми, тоді як рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія як інтегральний багатофакторний фенотип потребував додаткового опрацювання.

У роботі Семенюка А. О. (2021) увагу було зосереджено на тактиці ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла. Ця праця є важливою для розуміння зв'язку між

надлишковою масою тіла та гіперпроліферативними процесами. Водночас у нашому дослідженні зроблено наступний крок: надлишкова маса тіла розглянута не ізольовано, а в поєднанні з НОМА-ІR, прогестероновою недостатністю, дисліпідемією, морфофункціональними ознаками ендометрія та 24-місячною частотою рецидиву.

Дисертаційна робота С. В. Юрченко (2023) є близькою за тематикою, оскільки розглядає комплексне лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок із надмірною масою тіла. У цьому дослідженні поєднано гінекологічний, метаболічний і репродуктивний аспекти проблеми, що має значення для розуміння ролі надлишкової маси тіла у перебігу гіперпластичних процесів ендометрія.

Разом із тим представлене дисертаційне дослідження має іншу наукову спрямованість. У ньому основну увагу зосереджено на прогнозуванні та профілактиці повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Тому ключовим об'єктом аналізу був не лише факт досягнення регресії після лікування, а ризик рецидиву, його незалежні предиктори та можливість зменшення частоти повторних епізодів за допомогою персоналізованого алгоритму.

Клінічну ефективність запропонованої тактики оцінено за кількісними показниками результативності: відносний ризик становив $RR=0,44$, абсолютне зниження ризику - $ARR=21,6\%$, а кількість пацієнток, яких необхідно пролікувати для запобігання одному рецидиву, - $NNT=4,6$. Це дозволило подати ефективність алгоритму не лише описово, а через показники, придатні для клінічної інтерпретації.

Робота Абдулаєва В. Е. (2023), присвячена клініко-патогенетичним аспектам гіперпроліферативних процесів ендометрія, асоційованих із хронічним ендометритом, є близькою до нашого дослідження в частині запального компонента. Вона підкреслює значення хронічного запалення у формуванні патології ендометрія. Наша робота розширює цей підхід: інфекційно-запальний компонент розглянуто не тільки через хронічний ендометрит, а через урогенітальні інфекції, HPV/HSV-персистенцію, ПЛР-

негативізацію, IFN- γ , IL-6, sIgA та їх місце в персоналізованій профілактиці рецидивів.

Дисертаційна робота Т. В. Верещагіної (2021) розширює уявлення про гіперплазію ендометрія як процес, що не обмежується проліферацією залозистого компонента. У ній акцентовано увагу на змінах строми, тканинній організації ендометрія та молекулярних механізмах формування патології. Такий підхід має значення для розуміння гіперпластичного процесу як морфологічно й біологічно неоднорідного стану.

У представленому дослідженні морфологічну оцінку було поєднано з ультразвуковими та гістероскопічними характеристиками ендометрія. Це дало змогу описати рецидивуючу неатипову гіперплазію не лише через гістологічний висновок, а через морфофункціональний фенотип, у якому враховано структуру М-ехо, неоднорідність функціонального шару, наявність локальних або поліпоподібних змін та гістероскопічну картину рецидиву.

У роботі В. О. Бенюка та співавт. (2025) розглянуто питання індивідуалізації лікування пацієнток із гіперплазією ендометрія, зокрема з урахуванням метаболічної коморбідності. Цей напрям є близьким до теми дисертації, оскільки також виходить за межі уніфікованого призначення гормональної терапії та підкреслює значення індивідуального клініко-метаболічного профілю пацієнтки.

Відмінність представленого дослідження полягає в тому, що персоналізацію лікування було не лише обґрунтовано теоретично, а й переведено у практичну модель стратифікації ризику. Для цього визначено незалежні предиктори рецидиву, побудовано прогностичну модель, проведено ROC-аналіз, виконано внутрішню bootstrap-валідацію та оцінено клінічну ефективність персоналізованого алгоритму за показниками повторного розвитку неатипової гіперплазії ендометрія.

Українська клінічна настанова щодо гіперплазії ендометрія підкреслює необхідність гістологічної верифікації, розмежування гіперплазії без атипії та атипової гіперплазії, а також доцільність гістероскопії в окремих клінічних ситуаціях [МОЗ України, 2021]. Наша робота повністю узгоджується з цими

положеннями, однак додає до них ризик-орієнтований рівень: після підтвердження неатипового характеру процесу пацієнтка не просто отримує стандартну терапію, а проходить стратифікацію ризику рецидиву та отримує індивідуалізований маршрут лікування й спостереження.

Таким чином, власна наукова ніша роботи Дворник М. П. полягає в інтеграції кількох напрямів, які в інших українських дослідженнях часто розглядалися окремо: метаболічного ризику, гормонального дисбалансу, морфофункціонального фенотипу ендометрія, інфекційно-імунного фону, психоемоційного навантаження та ефективності лікування. Саме ця інтеграція дозволила сформувати не просто описову характеристику пацієнток, а практичний алгоритм прогнозування і профілактики рецидивів.

7.4. Морфофункціональна інтерпретація змін ендометрія

Результати ультразвукової, гістероскопічної та морфологічної оцінки ендометрія стали важливою ланкою, яка поєднала системні гормонально-метаболічні порушення з локальними тканинними змінами. Якщо клініко-лабораторний аналіз дозволив описати фон, на якому формується рецидив, то морфофункціональний аналіз показав, як цей фон реалізується безпосередньо в ендометрії.

Ультразвукова оцінка засвідчила, що при рецидивуючому перебігу важливим є не лише числове значення М-ехо. Значення має весь ехографічний фенотип: структурна неоднорідність, локальні або поліпоподібні включення, нерівномірність функціонального шару, ознаки повторної проліферативної перебудови. Саме тому у роботі було виділено контрольний, первинно-проліферативний і рецидивуючий проліферативно-метаболічний ультразвукові фенотипи.

Гістероскопічна картина поглибила цю інтерпретацію. При первинній гіперплазії переважав дифузний проліферативний фенотип, тоді як при рецидивуючому перебігу частіше виявляли локальні проліферативні ділянки, поліпоподібні розростання, нерівномірність рельєфу, зміну судинного рисунка та ознаки повторного ремоделювання. Виявлена неоднорідність ендометрія мала безпосереднє діагностичне значення, оскільки за рецидивуючого перебігу

патологічні зміни можуть бути розподілені нерівномірно. У таких випадках неприцільний забір матеріалу не завжди відображає реальний характер ураження, тоді як гістероскопія з біопсією з найбільш змінених ділянок підвищує інформативність морфологічного дослідження.

Патоморфологічне дослідження підтвердило неатиповий характер гіперпластичного процесу. Водночас у зразках ендометрія визначали ознаки архітектурної перебудови: залозисту проліферацію, зміну залозисто-стромальних співвідношень, наявність кістозно-розширених залоз за відсутності цитологічної атипії. Такий морфологічний профіль дозволяв розглядати консервативну тактику, однак повторний перебіг захворювання та тканинна неоднорідність потребували посиленого динамічного контролю, оцінки якості ремісії та корекції чинників, які могли підтримувати рецидивування.

Власна особливість нашого підходу полягає в тому, що УЗД, гістероскопія та морфологія не розглядалися як три окремі діагностичні етапи. Вони були об'єднані в єдину морфофункціональну модель. У цій моделі ендометрій виступає не лише об'єктом діагностики, а індикатором системного стану пацієнтки. Якщо у жінки наявні ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та прогестеронова недостатність, а ендометрій демонструє неоднорідність, локальні проліферативні ділянки та повторне ремоделювання, це має розцінюватися як фенотип високого ризику.

У цьому аспекті наша робота доповнює попередні українські дослідження. Якщо Верещагіна Т. В. (2021) акцентувала на морфологічній та молекулярній складності гіперплазії ендометрія, а Абдулаєв В. Е. (2023) - на ролі хронічного запалення в гіперпроліферативних процесах, то наше дослідження поєднало морфологічну, візуальну й системну метаболічну оцінку в єдину клінічну модель рецидиву [Верещагіна, 2021; Абдулаєв, 2023].

Отже, морфофункціональний блок дослідження підтвердив: рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія є не простим повторенням первинного процесу. Це стійкий тканинний фенотип, який формується в умовах тривалої гормонально-метаболічної, запальної та психоемоційної стимуляції.

7.5. Інфекційно-іmunний і психоемоційний компоненти: розширення класичної моделі рецидиву

Однією з особливостей дисертаційної роботи стало включення до аналізу чинників, які традиційно не завжди входять у стандартну схему ведення пацієнток із гіперплазією ендометрія. Йдеться про уrogenітальні інфекції, мукозальний імунітет, хронічний воєнний стрес, тривогу, депресивні прояви, порушення сну та перерви у спостереженні.

Такий підхід був обумовлений реальним клінічним контекстом сучасної України. Повномасштабна війна, вимушене переміщення, втрата звичного медичного маршруту, економічна нестабільність і тривале психоемоційне напруження створюють умови, у яких хронічні гінекологічні стани можуть перебігати менш контрольовано. При цьому воєнний стрес не слід трактувати як пряму причину гіперплазії ендометрія. Коректніше розглядати його як психонейроіmunний модифікатор, який може впливати на імунну відповідь, сон, прихильність до лікування, частоту реактивації інфекцій і регулярність медичного контролю.

У пацієнток основної групи психоемоційне навантаження було вираженим і поєднувалося з порушенням регулярності медичного супроводу. Середній показник за шкалою PSS-10 становив $24,6 \pm 5,3$ бала; клінічно значущу тривогу за HADS-A ≥ 11 виявлено у 45,0 % жінок, депресивні прояви за HADS-D ≥ 11 - у 25,0 %, порушення сну - у 56,7 %. Перерви у плановому спостереженні понад 6 місяців зафіксовано у 48,3 % пацієнток.

Таке поєднання мало значення для інтерпретації рецидивуючого перебігу. Психоемоційний стан не розглядався як самостійна причина гіперплазії ендометрія, однак він впливав на своєчасність повторних візитів, виконання рекомендацій, контроль ефективності лікування та ризик втрати пацієнтки з динамічного спостереження. Тому в персоналізованому алгоритмі цей компонент оцінювали як фактор, що може змінювати реальну результативність протирецидивної тактики.

Інфекційно-іmunний компонент також мав важливе значення. Уrogenітальні інфекції, особливо бактеріально-вірусні мікст-асоціації,

HPV/HSV-персистенція, підвищення IL-6, недостатня IFN-γ-відповідь і зниження sIgA створюють запально-іммунне тло, яке потенційно може ускладнювати досягнення стабільної ремісії. У пов'язаній публікації Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. (2025) було показано, що додавання cridanimod до стандартної терапії урогенітальних інфекцій супроводжувалося вищою ПЛР-негативізацією HPV high-risk - 88,0–90,0 % проти 42,0 %, HSV-1/2 - 83,3–86,7 % проти 63,3 %, а також підвищенням IFN-γ, зниженням IL-6 і зростанням sIgA [204].

Ці результати не означають, що урогенітальні інфекції є самостійною причиною гіперплазії ендометрія. Вони свідчать про інше: у пацієток із рецидивуючим перебігом інфекційно-запальний фон може бути важливим модифікованим чинником, який варто виявляти й коригувати. Особливо це стосується жінок із мікст-інфекціями, HPV/HSV-персистенцією, порушенням мукозального імунітету, високим рівнем стресу та нерегулярним спостереженням.

Саме тут наша робота має окрему відмінність від більшості близьких українських досліджень. У попередніх роботах запальний компонент переважно розглядався через хронічний ендометрит або локальні запальні зміни ендометрія. У нашому дослідженні інфекційно-іммунний компонент інтегровано ширше - як частину персоналізованої профілактики рецидиву, що включає ПЛР-верифікацію, контроль елімінації збудників, оцінку мукозального імунітету та взаємозв'язок із психоемоційним навантаженням.

Отже, включення інфекційно-іммунного й психоемоційного блоків зробило модель рецидиву більш наближеною до реальної клінічної практики. Пацієнтка з рецидивуючою гіперплазією - це не лише “ендометрій із повторною проліферацією”. Це жінка з конкретним метаболічним фоном, інфекційним анамнезом, рівнем стресу, якістю сну, можливістю або неможливістю регулярно приходити на контроль. Саме ця цілісність і визначає ефективність лікування.

7.6. Прогностична модель ризику та ефективність персоналізованого алгоритму

Одним із ключових результатів дисертаційної роботи стало створення клінічно зручної моделі прогнозування рецидиву. Її основою стали доступні показники, які можна визначити в реальній амбулаторній практиці: НОМА-IR, ІМТ, прогестерон і тригліцериди. Це принципово важливо, оскільки модель, побудована лише на складних або малодоступних маркерах, мала б обмежене практичне застосування.

За результатами багатофакторного аналізу незалежними предикторами рецидиву були НОМА-IR $>3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м², прогестерон <6 нмоль/л і тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л. Прогностична модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність: AUC=0,84. Оптимальне порогове значення НОМА-IR 3,45 мало чутливість 78,0 % і специфічність 74,0 %. Це дозволяє використовувати НОМА-IR як один із найбільш практичних показників для раннього виявлення пацієнток високого ризику.

На основі цих даних було запропоновано спрощену шкалу ризику: НОМА-IR $>3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м² і прогестерон <6 нмоль/л оцінювали по 1 балу. Сума 0–1 бал відповідала низькому ризику, 2 бали - помірному, 3 бали - високому. Така шкала не замінює клінічного мислення, але допомагає стандартизувати первинну оцінку та уникнути недооцінки пацієнток із метаболічно несприятливим профілем.

Ефективність запропонованого алгоритму була підтверджена порівнянням зі стандартною терапією. Частота рецидиву протягом 24 місяців становила 38,3 % при стандартному підході та 16,7 % при персоналізованому алгоритмі. Відносний ризик становив 0,44, абсолютне зниження ризику - 21,6 %, NNT - 4,6. У практичному вимірі це означає, що лікування приблизно п'яти пацієнток за персоналізованим алгоритмом дозволяє запобігти одному випадку повторної неатипової гіперплазії ендометрія.

Особливість нашої роботи полягає в тому, що персоналізований алгоритм був не декларативним, а результативним. Він не просто описував, що “пацієнток потрібно вести індивідуально”, а показав, які саме чинники потрібно враховувати, як їх оцінювати, як розподіляти пацієнток за ризиком і який

клінічний ефект це дає. Такий підхід відрізняє дисертаційне дослідження від робіт, у яких індивідуалізація подається переважно як загальний принцип.

Персоналізований алгоритм включав морфологічну верифікацію, вибір гормональної терапії, розгляд левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій, психоемоційну підтримку та ризик-орієнтований моніторинг. Саме багатокomпонентність забезпечила клінічну перевагу над стандартним підходом.

Отже, прогностична модель і персоналізований алгоритм є центральними практичними результатами роботи. Вони дозволяють перейти від реактивного лікування рецидиву до його профілактики. Це означає, що лікар отримує можливість не чекати повторного морфологічного епізоду, а заздалегідь виділити пацієнтку високого ризику й посилити спостереження та корекцію фонових чинників.

7.7. Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у формуванні цілісної багатофакторної моделі рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. У цій моделі рецидив пояснюється не лише повторною проліферацією ендометрія, а взаємодією гормонально-метаболічних, морфофункціональних, інфекційно-імунних і психоемоційних чинників.

Уперше в межах даної роботи рецидивуючий перебіг неатипової гіперплазії ендометрія представлено як окремий клініко-метаболічний фенотип, для якого характерні $IMT \geq 30$ кг/м², абдомінальне ожиріння, $HOMA-IR > 3,5$, прогестерон < 6 нмоль/л, тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, підвищений естрогенний вплив і недостатня антипроліферативна дія прогестерону.

Новим є також поєднання клініко-метаболічної оцінки з ультразвуковими, гістероскопічними та морфологічними фенотипами ендометрія. Це дозволило обґрунтувати поняття рецидивуючого проліферативно-метаболічного фенотипу, у якому системні порушення мають

локальне відображення у вигляді структурної неоднорідності, локальної проліферації та архітектурного ремоделювання ендометрія без атипії.

Окремим елементом новизни є включення інфекційно-імунного компонента до персоналізованої профілактики рецидивів. Урогенітальні інфекції, HPV/HSV-персистенція, IL-6, IFN- γ і sIgA були розглянуті не як випадкова супутня патологія, а як потенційно коригований фон, здатний впливати на стабільність ремісії.

Вперше в межах цього дослідження психоемоційний компонент, пов'язаний із воєнним стресом, статусом внутрішньо переміщеної особи, тривогою, депресивними проявами та порушенням сну, інтегровано в алгоритм ведення пацієнток із рецидивуючою гіперплазією ендометрія. Це дозволило врахувати не лише біологічні, а й організаційно-поведінкові чинники ризику втрати спостереження.

Найбільш практично значущим результатом є створення прогностичної моделі ризику рецидиву та клінічно зручної шкали, яка може бути використана в амбулаторній практиці. Ефективність персоналізованого алгоритму підтверджена кількісними показниками - зниженням частоти рецидивів до 16,7 %, RR=0,44, ARR=21,6 %, NNT=4,6.

7.8. Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у можливості застосування запропонованого алгоритму в реальній клінічній практиці для ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія.

Насамперед робота пропонує лікарю просту логіку стратифікації ризику. Визначення НОМА-IR, IMT і прогестерону дозволяє швидко виділити пацієнток низького, помірного та високого ризику. Це допомагає уникнути однакової тактики для всіх жінок і обґрунтувати різну інтенсивність лікування та спостереження.

Друге практичне значення полягає в уточненні ролі УЗД і гістероскопії. УЗД має оцінювати не лише М-ехо, а весь ехографічний фенотип. Гістероскопія

при рецидивуючому перебігу має проводитися не формально, а з урахуванням локальних зон проліферації та потреби в прицільній біопсії.

Третє практичне значення - розширення лікувального алгоритму. Персоналізована стратегія включає не лише системні прогестини, а й можливість застосування левоноргестрел-вивільнювальної внутрішньоматкової системи, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій, психоемоційну підтримку та структурований маршрут спостереження.

Четверте практичне значення полягає у врахуванні реалій воєнного часу. Пацієнтки зі статусом внутрішньо переміщеної особи, високим рівнем стресу, порушенням сну та перервами у спостереженні потребують не лише медичних призначень, а й зрозумілого маршруту контролю, письмових рекомендацій, нагадувань і за потреби психологічної підтримки.

П'яте практичне значення підтверджене ефективністю алгоритму. Зниження частоти рецидивів із 38,3 % до 16,7 % має не лише статистичну, а й реальну клінічну цінність: менше повторних кровотеч, менше інвазивних процедур, менше тривоги та краща якість життя пацієнток.

7.9. Обмеження дослідження та перспективи подальших розробок

Отримані результати мають достатню клінічну цінність, однак їх потрібно інтерпретувати з урахуванням певних обмежень. Перше обмеження стосується обсягу вибірки. У пацієнток основної групи психоемоційне навантаження було вираженим і поєднувалося з порушенням регулярності медичного супроводу. Середній показник за шкалою PSS-10 становив $24,6 \pm 5,3$ бала; клінічно значущу тривогу за HADS-A ≥ 11 виявлено у 45,0 % жінок, депресивні прояви за HADS-D ≥ 11 - у 25,0 %, порушення сну - у 56,7 %. Перерви у плановому спостереженні понад 6 місяців зафіксовано у 48,3 % пацієнток.

Таке поєднання мало значення для оцінки рецидивуючого перебігу неатипової гіперплазії ендометрія. Психоемоційний стан не розглядався як самостійна причина розвитку гіперпластичного процесу, однак був пов'язаний із своєчасністю повторних візитів, виконанням рекомендацій, контролем ефективності лікування та ризиком втрати пацієнтки з динамічного

спостереження. У персоналізованому алгоритмі цей компонент враховували як чинник, що може змінювати реальну здійсненність і стійкість протирецидивної тактики.

Третє обмеження полягає в тому, що психоемоційні чинники мають складну природу. Воєнний стрес, статус внутрішньо переміщеної особи, порушення сну, тривога, депресивні прояви та перерви у спостереженні взаємопов'язані між собою. У межах роботи вони проаналізовані як фонові модифікатори ризику, але потребують подальших спеціалізованих психонейроімунологічних досліджень.

Четверте обмеження стосується інфекційно-іmunного блоку. Дані щодо ефективності корекції урогенітальних інфекцій мають важливе патогенетичне значення, однак застосування імуномодулювальних підходів потребує подальшого вивчення в рандомізованих багатоцентрових дослідженнях.

Перспективними напрямками подальших досліджень є зовнішня валідація шкали ризику, порівняння ефективності різних прогестинових стратегій у групах ризику, поглиблене вивчення рецепторного статусу ендометрія, оцінка мікробіому та мукозального імунітету, а також створення цифрових маршрутів спостереження для пацієнток із високим ризиком втрати контролю.

7.10. Підсумкове узагальнення результатів дисертаційного дослідження

Проведене дослідження дозволило сформувати цілісне уявлення про рецидивуючу неатипову гіперплазію ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку як про багатофакторний стан, що виходить за межі локальної патології слизової оболонки матки. Рецидив формується не лише через повторну проліферацію ендометрія, а через збереження системного гормонально-метаболічного, інфекційно-іmunного та психоемоційного фону.

На клініко-метаболічному рівні пацієнтки з рецидивуючим перебігом характеризувалися вищим ІМТ, частішим абдомінальним ожирінням, вищими показниками інсуліну, HOMA-IR, тригліцеридів і нижчим рівнем прогестерону. На морфофункціональному рівні у них частіше виявляли неоднорідність ендометрія, локальні проліферативні ділянки, ремоделювання слизової

оболонки матки та залозисту проліферацію без атиpii. На інфекційно-імунному рівні значення мали уrogenітальні інфекції, HPV/HSV-персистенція, IL-6, IFN- γ і sIgA. На психоемоційному рівні - воєнний стрес, тривога, депресивні прояви, порушення сну та перерви у спостереженні.

Порівняння з українськими дослідженнями показало, що попередні роботи важливо висвітлювали окремі аспекти проблеми: надлишкову масу тіла, безпліддя, хронічне запалення, морфологічні зміни, метаболічну коморбідність та індивідуалізацію лікування. Відмінність нашої роботи полягає в інтеграції цих напрямів у єдину модель рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія з побудовою прогностичної шкали та оцінкою ефективності персоналізованого алгоритму.

Запропонований алгоритм дозволив перейти від реактивної моделі лікування до профілактичної. Його ефективність підтверджена зниженням частоти рецидивів із 38,3 % до 16,7 %, $RR=0,44$, $ARR=21,6$ % і $NNT=4,6$. Це свідчить, що лікування має бути спрямоване не лише на поточний морфологічний епізод, а на пацієнтку в цілому - з її метаболічним, гормональним, інфекційним, психоемоційним і соціальним профілем.

Отже, головний підсумок дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні персоналізованої моделі ведення жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Такий підхід є науково обґрунтованим, клінічно доцільним і практично придатним для впровадження, оскільки дозволяє не лише лікувати гіперпластичний процес, а й зменшувати ризик його повторного розвитку.

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу сучасних літературних джерел, міжнародних клінічних керівництв і українських нормативних документів встановлено, що неатипова гіперплазія ендометрія у жінок репродуктивного та пізнього репродуктивного віку залишається актуальною клінічною проблемою. Попри наявність стандартизованих підходів до морфологічної верифікації та прогестинової терапії, недостатньо вирішеними залишаються питання прогнозування рецидивів, стратифікації ризику та персоналізованої профілактики повторного розвитку захворювання. Це обґрунтовує необхідність комплексного ведення пацієнток із рецидивуючим перебігом як окремої клінічної категорії.

2. Встановлено, що пацієнтки з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія мають несприятливіший клініко-метаболічний і гормональний профіль порівняно з жінками з первинно виявленою гіперплазією та контрольною групою. Середній ІМТ в основній групі становив $29,8 \pm 4,2$ кг/м² проти $27,1 \pm 3,8$ кг/м² у групі первинної гіперплазії та $23,5 \pm 2,6$ кг/м² у контролі; абдомінальне ожиріння виявлено відповідно у 68,3 %, 40,0 % і 10,0 % жінок. Гормональний профіль характеризувався рівнем естрадіолу $210,0 \pm 56,0$ пмоль/л та прогестерону $5,2 \pm 1,1$ нмоль/л, а метаболічний — підвищенням інсуліну натще до $18,5 \pm 5,1$ мкОд/мл, НОМА-ІР до $4,1 \pm 1,3$ і тригліцеридів до $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Це підтверджує роль інсулінорезистентності, дисліпідемії, ожиріння та естрогенно-прогестеронового дисбалансу у формуванні рецидивного перебігу.

3. Ультразвукова, гістероскопічна та морфологічна оцінка підтвердила, що рецидивуюча неатипова гіперплазія ендометрія супроводжується стійким морфофункціональним фенотипом. Для пацієнток основної групи були характерні потовщення та неоднорідність М-ехо, нерівномірність функціонального шару, локальні або поліпоподібні включення, вогнищево-проліферативний чи ремодельований гістероскопічний фенотип, залозиста проліферація, порушення залозисто-стромальних співвідношень,

кістозно-розширені залози та відсутність цитологічної атипії. Такі зміни свідчать, що рецидив є не простим повторенням первинного процесу, а проявом тканинного ремоделювання на тлі системного гормонально-метаболічного ризику.

4. Доведено, що урогенітальні інфекції, інфекційно-імунний дисбаланс і психоемоційне навантаження можуть виступати модифікованими фоновими чинниками, які ускладнюють перебіг рецидивуючої неатипової гіперплазії ендометрія та впливають на стабільність ремісії. Корекція урогенітальних інфекцій із додаванням імуномодулювального компонента супроводжувалася кращою клінічною відповіддю, вищою ПЛР-негативізацією HPV high-risk і HSV-1/2, підвищенням IFN- γ , зниженням IL-6 та підвищенням sIgA. Психоемоційна оцінка показала, що у пацієнток основної групи середній показник PSS-10 становив $24,6 \pm 5,3$ бала, клінічно значуща тривога за HADS-A ≥ 11 виявлялася у 45,0 %, депресивні прояви за HADS-D ≥ 11 — у 25,0 %, порушення сну — у 56,7 %, а перерви у плановому спостереженні понад 6 місяців — у 48,3 % жінок.

5. Визначено незалежні предиктори рецидиву неатипової гіперплазії ендометрія: HOMA-IR $> 3,5$, IMT ≥ 30 кг/м², прогестерон < 6 нмоль/л і тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л. На основі найбільш практично значущих показників розроблено клінічну шкалу стратифікації індивідуального ризику, яка дозволяє відносити пацієнток до груп низького, помірного або високого ризику рецидиву. Її застосування дає змогу не лише прогнозувати повторний розвиток захворювання, а й визначати інтенсивність лікування, обсяг корекції фонових чинників і частоту динамічного спостереження.

6. Розроблений персоналізований лікувально-профілактичний алгоритм ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія включає морфологічну верифікацію, вибір антипроліферативної терапії системними прогестинами або левоноргестрел-вивільнювальною внутрішньоматковою системою, метаболічну корекцію, лікування урогенітальних інфекцій, психоемоційну підтримку та ризик-орієнтований динамічний контроль. Застосування алгоритму дозволило знизити частоту

морфологічно підтверджених рецидивів протягом 24 місяців із 38,3 % при стандартній терапії до 16,7 %. Відносний ризик становив 0,44, абсолютне зниження ризику — 21,6 %, NNT — 4,6, що підтверджує клінічну ефективність і практичну доцільність персоналізованого підходу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. **Оцінка ризику рецидивування.** У жінок пізнього репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія рекомендовано проводити комплексну оцінку клініко-анамнестичних, гормональних і метаболічних чинників, включаючи ІМТ, окружність талії, НОМА-IR, ліпідний профіль, естрадіол і прогестерон.

2. **Прогностична стратифікація.** Для визначення індивідуального ризику рецидиву доцільно використовувати три критерії: НОМА-IR $>3,5$, ІМТ ≥ 30 кг/м² та прогестерон <6 нмоль/л. Наявність 0–1 критерію відповідає низькому, 2 — помірному, 3 — високому ризику рецидивування.

3. **Морфологічна верифікація.** Діагностика та контроль ефективності лікування мають ґрунтуватися на комплексному використанні трансвагінального УЗД і морфологічного дослідження ендометрія. За підозри на локальні або поліпоподібні зміни показана гістероскопія з прицільною біопсією. Перед початком консервативного лікування необхідно виключити атипову гіперплазію та злоякісний процес.

4. **Персоналізація гормональної терапії.** Лікувальну тактику рекомендовано визначати відповідно до морфологічного діагнозу, ризику рецидивування, репродуктивних планів і супутньої патології. Доцільно застосовувати системні прогестини або левоноргестрел-вивільнювальну внутрішньоматкову систему з урахуванням протипоказань, переносимості та прихильності до лікування.

5. **Корекція супутніх порушень.** У пацієнток з ожирінням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією гормональну терапію слід поєднувати з корекцією маси тіла, харчування, фізичної активності та метаболічного профілю. Інфекційно-запальні захворювання необхідно діагностувати й лікувати за клінічними показаннями, зокрема до встановлення внутрішньоматкової системи за наявності відповідних протипоказань.

6. **Психоемоційний супровід.** За наявності хронічного стресу, тривожних або депресивних проявів доцільно оцінювати психоемоційний стан

за шкалами PSS-10 і HADS, проводити психоосвітнє консультування та за потреби забезпечувати спеціалізовану допомогу.

7. **Динамічне спостереження.** Пацієнткам із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія рекомендовано індивідуалізований план спостереження з контролем клінічних симптомів, морфологічного стану ендометрія, ультразвукових і метаболічних показників. Частоту обстежень визначати з урахуванням ризику рецидиву та відповіді на лікування.

8. **Хірургічна тактика.** Гістеректомію доцільно розглядати за повторних рецидивів, неефективності консервативної терапії або неможливості належного спостереження після оцінювання репродуктивних планів, супутніх ризиків та інформованого вибору пацієнтки.

9. СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Абдуллаєв В. Е. Клініко-патогенетичні аспекти гіперпроліферативних процесів ендометрія, асоційованих з хронічним ендометритом : дис. ... д-ра філософії : спец. 222 «Медицина». Вінниця : Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 2023. 201 с. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/9727> (дата звернення: 16.10.2026).

2. Бенюк В. О., Гончаренко В. М., Ковалюк Т. В., Бенюк С. В., Комар В. М., Ільницька Т. В., Буткевич Д. Б. Індивідуалізація лікування пацієнток із гіперплазією ендометрія із супутнім стеатогепатозом печінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 6. С. 83–90. DOI: 10.30841/2708-8731.6.2025.341008. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2025.341008> (дата звернення: 16.10.2026).

3. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія — сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему : огляд літератури. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. № 1. С. 67–72. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.9906. URL: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9906> (дата звернення: 16.10.2026).

4. Верещагіна Т. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія : дис. ... д-ра філософії : 222 «Медицина». Тернопіль : Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2021. URL: https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/17284/Дисертація_Верещагіної_Т_В.pdf (дата звернення: 16.10.2026).

5. Вітюк А. Д., Дворник М. П. Клініко-метаболичні та прозапальні механізми формування резистентності до прогестинової терапії при рецидивуючій гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. Т. 6, № 2. С. 13–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-02-2. URL: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2026-02-2> (дата звернення: 16.10.2026).

6. Вітюк А. Д., Нагірняк С. В., Дворник М. П. Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 8 (87). С. 59–67. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2025.349128. URL: <https://repro-health.com.ua/article/view/349128> (дата звернення: 16.10.2026).

7. Гаркавенко К. В., Лазуренко В. В., Мирошніченко М. С., Лященко О. А., Благовещенський Р. Є. Морфологічні особливості поліпів ендометрія у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі метаболічного синдрому. Вісник морської медицини. 2025. № 2 (107). С. 126–134. DOI: 10.5281/zenodo.15855805. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15855805> (дата звернення: 16.10.2026).

8. Гончаренко В. М. До питання пошуку нових патоморфологічних критеріїв діагностики гіперпластичних процесів ендометрію. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016. № 1. С. 50–55. URL: https://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?2_S21P03=FILA%3D&2_S21STR=znpaagu_2016_1_13&C21COM=S&I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&S21CNR=20&S21FMT=ASP_meta&S21REF=10&S21STN=1&Z21ID= (дата звернення: 16.10.2026).

9. Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025. № 4, т. 5. С. 70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10. URL: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/download/367/339> (дата звернення: 16.10.2026).

10. Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026. № 1, т. 6. С. 41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5. URL: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/download/382/352> (дата звернення: 16.10.2026).

11. Камінський АВ, Сербенюк АВ, Малишева ІВ, Лук'янченко ЮВ, Майстренко МВ, Ледін ДС. Національний консенсус з репродуктології. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 6 (85). С. 10–17. DOI: 10.30841/2708-8731.6.2025.341000. URL: <https://repro-health.com.ua/article/view/341000> (дата звернення: 16.10.2026).

12. Кравченко О. В. Профілактика рецидивів гіперплазії ендометрія в жінок пременопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2025. № 1 (76). С. 21–24. DOI: 10.18370/2309-4117.2025.76.21-24. URL: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.21-24> (дата звернення: 16.10.2026).

13. Кравченко О. В. Сучасний погляд на лікування гіперплазії ендометрія в жінок пізнього репродуктивного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2024. № 5 (74). С. 8–12. DOI: 10.18370/2309-4117.2024.74.8-12. URL: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.8-12> (дата звернення: 16.10.2026).

14. Кравченко О. В. Сучасні підходи до лікування поліпів ендометрія з урахуванням вікових та морфофункціональних аспектів. Репродуктивна ендокринологія. 2026. № 1 (82). С. 46–49. DOI: 10.18370/2309-4117.2026.82.46-49. URL: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2026.82.46-49> (дата звернення: 16.10.2026).

15. Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Горбач Т. В., Пархоменко І. К., Зуб О. В., Гаркавенко К. В. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології і медицини. 2024. Вип. 4 (175). С. 388–397. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397> (дата звернення: 16.10.2026).

16. Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Сафонов Р. А., Гаркавенко К. В., Васильєва І. А., Зуб О. В., Пархоменко І. К. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024. Т. 32, № 4. С. 491–503. DOI: 10.46879/ukroj.4.2024.491-503. URL: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503> (дата звернення: 16.10.2026).

17. Міністерство охорони здоров'я України. Аномальні маткові кровотечі : уніфікований клінічний протокол медичної допомоги, затверджений наказом МОЗ України від 13.04.2016 № 353. Державний експертний центр МОЗ України. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/anomalni-matkovi-krovotечи/> (дата звернення: 16.10.2026).

18. Міністерство охорони здоров'я України. Гіперплазія ендометрія : клінічна настанова, заснована на доказах, та уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Реєстровий № КН 2021-869, ГС 2021-869. Державний експертний центр МОЗ України. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/giperplaziya-endometriya/> (дата звернення: 16.10.2026).

19. Міністерство охорони здоров'я України. Гіперплазія ендометрія : клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2021. Реєстровий № КН 2021-869. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021_869_kn_gipendom_dor.pdf (дата звернення: 16.10.2026).

20. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» : наказ МОЗ України від 05.05.2021 № 869. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--869-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-giperplazija-endometrija> (дата звернення: 16.10.2026).

21. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» : наказ МОЗ України від 05.05.2021 № 869. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0869282-21> (дата звернення: 16.10.2026).

22. Пославська О. В., Хасхачих Д. А., Шпонька І. С., Потапов В. О. Значення імуногістохімічного методу в діагностиці атипових поліпів ендометрія як прояву локальної гіперплазії. Медичні перспективи. 2024. Т. 29, № 4. С. 145–156. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.4.319330. URL: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/319330> (дата звернення: 16.10.2026).

23. Потапов В. О., Хасхачих Д. А., Громова О. Л., Пославська О. В., Кукіна Г. О., Гарагуля І. С. Гестагенрезистентні форми гіперплазії ендометрія без атипії. Молекулярні критерії діагностики та стратегія патогенетичної терапії. Репродуктивна ендокринологія. 2025. № 2 (77). С. 40–46. DOI: 10.18370/2309-4117.2025.77.40-46. URL: <https://reproduct-endo.com/article/view/332331> (дата звернення: 16.10.2026).

24. Семенюк А. О. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надлишкової маси тіла : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2021. URL: https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka2/DrAr/Dr_Semenuk.pdf

25. Семенюк А. О. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надмірної маси тіла. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020. № 3 (43). С. 28–31. URL: <https://repro-health.com.ua/article/download/215009/215134> (дата звернення: 16.10.2026).

26. Сербенюк АВ. Вивчення ролі маткових натуральних кілерних клітин у період вікна імплантації у жінок-ветеранок, що зазнали контузії. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023. № 27 (1). С. 28–34. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-05. URL: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1135> (дата звернення: 16.10.2026).

27. Татарчук Т. Ф., Булашенко О. В., Педаченко Н. Ю. та ін. Резолюція III Українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч. Репродуктивна ендокринологія. 2025. № 4 (79). С. 8–16. DOI: 10.18370/2309-4117.2025.79.8-16. URL: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.8-16> (дата звернення: 16.10.2026).

28. Татарчук Т. Ф., Дубоссарська Ю. О., Дубоссарська З. М. та ін. Гіперплазія ендометрію: сучасні підходи до діагностики та лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2021. № 2 (58). С. 18–27. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27. URL: <https://reproduct-endo.com/article/view/234677> (дата звернення: 16.10.2026).

29. Хасхачих Д. А. Здобутки і перспективи терапії гіперплазії ендометрія: порівняльний аналіз сучасних методів лікування. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. № 51. DOI: 10.26565/2313-6693-2024-51-02. URL: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/89> (дата звернення: 16.10.2026).

30. Хасхачих Д. А. Розробка моделі прогнозування рецидиву та прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2025. Т. 33, № 1. С. 33–47. DOI: 10.26565/2313-6693-2025-52-03. URL: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/137> (дата звернення: 16.10.2026).

31. Хасхачих Д. А., Потапов В. О. Імуногістохімічна характеристика гіперплазій ендометрія порівняно із секреторним ендометрієм. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023. № 2. С. 69–80. DOI: 10.11603/24116-4944.2023.2.14171. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/act-pit-pediatr/en/article/view/14171> (дата звернення: 16.10.2026).

32. Юрченко С. В. Комплексне лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла : дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Одеса : Одеський національний медичний університет, 2023. 264 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14009> (дата звернення: 16.10.2026).

33. Adamyan L, Pivazyan L, Isaeva S, Shapovalenko R, et al. Metformin and progestins in women with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: impact on treatment outcomes. Arch Gynecol Obstet. 2024. № 309 (6). С. 2289–2305. DOI: 10.1007/s00404-024-07416-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38503850/> (дата звернення: 16.10.2026).

34. Adjei NN, Bowen MB, Wilke RN, Yates MS, Westin SN. Uterine-conserving treatment options for atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial carcinoma. Curr Oncol Rep. 2024. DOI: 10.1007/s11912-024-01603-9. URL: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01603-9> (дата звернення: 16.10.2026).

35. Ai F, Wang C, Luo Y, et al. Clinicopathologic characteristics and risk factors for endometrial malignancy in postmenopausal women with endometrial lesions. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013057/> (дата звернення: 16.10.2026).

36. Alnemr AA, Madkour H, Abdelhafez AM, et al. The efficacy of the levonorgestrel intrauterine system versus megestrol acetate in obese patients with atypical endometrial hyperplasia who declined hysterectomy. J Gynecol Oncol. 2024. T. 35. C. e62. DOI: 10.3802/jgo.2024.35.e62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38425141/> (дата звернення: 16.10.2026).

37. Alwafai Z, et al. Accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of endometrial cancer: a multicenter retrospective analysis of the JAGO-NOGGO. BMC Cancer. 2024. T. 24. C. 377. DOI: 10.1186/s12885-024-12127-7. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-024-12127-7> (дата звернення: 16.10.2026).

38. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometrial intraepithelial neoplasia or atypical endometrial hyperplasia. Obstet Gynecol. 2023. № 142 (3). С. e165–e177. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005297. URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-consensus/articles/2023/09/management-of-endometrial-intraepithelial-neoplasia-or-atypical-endometrial-hyperplasia> (дата звернення: 16.10.2026).

39. An H, et al. Pregnancy outcomes in infertile patients with endometrial hyperplasia with or without atypia undergoing IVF treatment. BMC Pregnancy Childbirth. 2024. T. 24. C. 143. DOI: 10.1186/s12884-024-06327-2. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10916507/> (дата звернення: 16.10.2026).

40. Arena A, et al. Conservative hysteroscopic treatment of endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial cancer in patients with high surgical risk. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40530764/> (дата звернення: 16.10.2026).

41. Asaturova A, et al. Advancements in minimally invasive techniques and biomarkers for the early detection of endometrial cancer: a comprehensive review of novel diagnostic approaches and clinical implications. J Clin Med. 2024. № 13 (24). C. 7538. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/24/7538> (дата звернення: 16.10.2026).

42. Ata C, et al. Diagnostic role of galanin in distinguishing endometrial atypical hyperplasia and carcinoma from benign endometrial conditions. Sci Rep. 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-21347-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41145669/> (дата звернення: 16.10.2026).

43. Aznar AL, et al. Current challenges and emerging tools in endometrial cancer diagnostics. Int J Gynecol Cancer. 2025. URL: <https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X%2824%2905909-7/fulltext> (дата звернення: 16.10.2026).

44. Beshar I, Lang S, Dorigo O, Howitt BE, Liu C, Karam A. Fertility-sparing treatment for atypical polypoid adenomyoma. Gynecol Oncol Rep. 2025. T. 58. C. 101714. DOI: 10.1016/j.gore.2025.101714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40125358/> (дата звернення: 16.10.2026).

45. Bhat R, Sudhamani S, Roplekar P. Histopathological study of endometrium in abnormal uterine bleeding in perimenopausal and postmenopausal women. J Sci Soc. 2019. T. 46. C. 95–98. DOI: 10.4103/jss.jss_39_19. URL: <https://www.cureus.com/articles/147414-endometrial-histopathology-in-abnormal-uterine-bleeding-and-its-relation-with-thyroid-profile-and-endometrial-thickness.pdf> (дата звернення: 16.10.2026).

46. Bildacı TB, et al. Exploring irisin levels in patients with endometrial atypical hyperplasia and endometrial carcinoma: diagnostic and pathophysiological implications. 2025. PMID: 41029625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41029625/> (дата звернення: 16.10.2026).

47. Bomans L, et al. Prediction of treatment failure after excisional treatment: implications for recurrence surveillance in lower genital tract neoplasia. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40638922/> (дата звернення: 16.10.2026).

48. Bostancı Eİ, et al. Outcomes of the conservative management of patients with endometrioid borderline lesions and early endometrial pathology: response, relapse, and reproductive results. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8569776/> (дата звернення: 16.10.2026).

49. Boureka E, Tsakiridis I, Kapetanios G, Michos G, Giouleka S, Liberis A, et al. Management of endometrial hyperplasia: a comparative review of guidelines. Cancers (Basel). 2025. № 17 (19). С. 3143. DOI: 10.3390/cancers17193143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41097670/> (дата звернення: 16.10.2026).

50. Bowen MB, Melendez B, Zhang Q, Yang RK, Fellman BM, Lawson BC, Adjei NN, Celestino J, Wani KM, Singh B, Urbauer DL, Lazar AJ, Lu KH, Wargo JA, Westin SN, Yates MS. Long-term follow-up of levonorgestrel intrauterine device for atypical hyperplasia and early endometrial cancer reveals relapse characterized by immune exhaustion. Clin Cancer Res. 2024. № 30 (22). С. 5073–5082. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38922360/> (дата звернення: 16.10.2026).

51. Brăila AD, Tudor V, Poalelungi CV, Damian CM, Bogdan-Andreescu CF, Burcea A, Bănăţeanu AM, Cadar E, Albu CC. Clinical and Histopathological Correlates of Endometrial Proliferative Lesions in Perimenopausal Women: A Retrospective Study with Internal Validation of a Risk Model. Clin Pract (Basel). 2025. № 15 (10). С. 177. DOI: 10.3390/clinpract15100177. URL: <https://www.mdpi.com/2039-7283/15/10/177> (дата звернення: 16.10.2026).

52. Cai J, Huang Y, Li Q. Meta-analysis on asymptomatic endometrial thickening and its association with endometrial cancer risk in women over 50 years of age. *Altern Ther Health Med*. 2024. № 30 (10). С. 174–178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38330563/> (дата звернення: 16.10.2026).

53. Capasso I, et al. Artificial intelligence model for enhancing the accuracy of endometrial atypical hyperplasia/cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2024. URL: <https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X%2824%2903581-3/fulltext> (дата звернення: 16.10.2026).

54. Carnovale N, et al. Metabolic syndrome impairs endometrial functioning and early pregnancy: an in vivo study. *Reproduction*. 2025. № 169 (2). С. e240321. DOI: 10.1530/REP-24-0321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39561036/> (дата звернення: 16.10.2026).

55. Catena U, Della Corte L, Raffone A, Travaglino A, et al. Fertility-sparing treatment for endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia in patients with Lynch syndrome: molecular diagnosis after immunohistochemistry of MMR proteins. *Front Med (Lausanne)*. 2022. Т. 9. С. 948509. DOI: 10.3389/fmed.2022.948509. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091691/> (дата звернення: 16.10.2026).

56. Chae-Kim J, Gavin PG, Yoon SH, et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2021. № 31 (11). С. 1499–1505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785524/> (дата звернення: 16.10.2026).

57. Chen J, Cao D, Yang J, Yu M, Zhou H, Cheng N, et al. Fertility-sparing re-treatment for endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients with progestin resistance: a retrospective analysis of 61 cases. *World J Surg Oncol*. 2024. Т. 22. DOI: 10.1186/s12957-024-03439-w. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12957-024-03439-w> (дата звернення: 16.10.2026).

58. Chen J, Cao D, Yang J, Yu M, Zhou H, Cheng N, Wang J, Zhang Y, Peng P, Shen K. Management of recurrent endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia patients after primary fertility-sparing therapy. *Front Oncol*. 2021. Т. 11. С. 738370. DOI: 10.3389/fonc.2021.738370. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.738370/full> (дата звернення: 16.10.2026).

59. Chen J, Cheng Y, Fu W, Peng X, Sun X, Chen H, Chen X, Yu M. PPOS protocol effectively improves the IVF outcome without increasing the recurrence rate in early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients after fertility-preserving treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Т. 8. С. 581927. DOI: 10.3389/fmed.2021.581927. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.581927/full> (дата звернення: 16.10.2026).

60. Cheng Y, Chen J, Zhou H, et al. Pregnancy complications and outcomes in patients with early endometrial cancer or atypical hyperplasia after fertility-sparing treatment. *J Gynecol Oncol*. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40619780/> (дата звернення: 16.10.2026).

61. Chhatrasal C, Shelgaonkar G, Kulkarni CV, Ghanghoria S, Yadav A, Aggarwal P. Evaluation of endometrial histopathological patterns in abnormal uterine bleeding: a study of 1545 cases. *Int J Med Sci Public Health*. 2017. № 6 (7). С. 1240–1243. DOI: 10.5455/ijmsph.2017.0511619052017. URL: https://www.researchgate.net/publication/317135905_Evaluation_of_endometrial_histopathological_patterns_in_abnormal_uterine_bleeding_A_study_of_1545_cases (дата звернення: 16.10.2026).

62. Choi CH, Lee YY, Lai YL, Chang K, Kim HS, Chen J, Chen YL. Outcomes of extended progestin therapy in atypical endometrial hyperplasia patients without an initial response to progestin: a retrospective study from two tertiary centers in Korea and Taiwan. *J Gynecol Oncol*. 2025. № 36 (2). С. e18. DOI: 10.3802/jgo.2025.36.e18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39028151/> (дата звернення: 16.10.2026).

63. Chou AJ, Bing RS, Ding DC. Endometrial atypical hyperplasia and risk of endometrial cancer. *Diagnostics* (Basel). 2024. № 14 (22). С. 2471. DOI: 10.3390/diagnostics14222471. URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/22/2471> (дата звернення: 16.10.2026).

64. Cohen A, et al. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial intraepithelial neoplasia versus atypical endometrial polyp. *Int J Gynecol Pathol*. 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36600505/> (дата звернення: 16.10.2026).

65. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2022. № 23 (5). С. 2531. DOI: 10.3390/ijms23052531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269674/> (дата звернення: 16.10.2026).

66. Cui J, Zhao YC, She LZ, Wang TJ. Comparative effects of progestin-based combination therapy for endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2024. Т. 14. С. 1391546. DOI: 10.3389/fonc.2024.1391546. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1391546/full> (дата звернення: 16.10.2026).

67. Dagher C, Manning-Geist B, Ellenson LH, Weigelt B, Rios-Doria E, Barry D, Abu-Rustum NR, Leitao MM Jr, Mueller JJ. Molecular subtyping in endometrial cancer: a promising strategy to guide fertility preservation. *Gynecol Oncol*. 2023. Т. 179. С. 180–187. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992549/> (дата звернення: 16.10.2026).

68. Darwish A, Balega J, Ewies AA. Endometrial hyperplasia and cancer: interrogating clinical data in a metabolically driven disease. *J Obstet Gynaecol*. 2025. № 45 (1). С. 2514157. DOI: 10.1080/01443615.2025.2514157. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2025.2514157> (дата звернення: 16.10.2026).

69. de Biase D, et al. Spatial cancer-immune phenotypes predict shorter disease-free survival in endometrial neoplasia treated conservatively. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39326496/> (дата звернення: 16.10.2026).

70. De Rocco S, Agostinelli A, Bogani G, Casarin J, Fanfani F, Gallotta V, et al. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022. Т. 273. С. 90–97. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35526471/> (дата звернення: 16.10.2026).

71. Di Spiezio Sardo A, et al. Endometrial biopsy under direct hysteroscopic visualisation versus blind sampling for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35781106/> (дата звернення: 16.10.2026).

72. Diagnosis and management of endometrial polyps: clinical practice guideline. 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38325734/> (дата звернення: 16.10.2026).

73. Ding Y, Fan Y, Li X, et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for time to complete remission of fertility-sparing treatment in atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022. Т. 20. С. 134. DOI: 10.1186/s12958-022-01006-0. URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-022-01006-0> (дата звернення: 16.10.2026).

74. Dreisler E, Løkkegaard E. Management of endometrial hyperplasia: a review. *Maturitas*. 2022. Т. 162. С. 49–57. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.02.001. URL: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.02.001> (дата звернення: 16.10.2026).

75. Dzyubak O, et al. Oncologic and fertility outcomes of progestin therapy for atypical hyperplasia or low-grade endometrial cancer in a specialized oncofertility program. *Gynecol Oncol*. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40592024/> (дата звернення: 16.10.2026).

76. D'Angelo E, Espinosa I, Cipriani V, Szafranska J, Barbareschi M, Prat J. Atypical endometrial hyperplasia, low-grade: “much ado about nothing”. *Am J Surg Pathol*. 2021. № 45 (7). C. 988–996. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001705. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105519/> (дата звернення: 16.10.2026).

77. Elassar GM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in the management of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760334/> (дата звернення: 16.10.2026).

78. Erdemoglu E, et al. Artificial intelligence for prediction of endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36691400/> (дата звернення: 16.10.2026).

79. Fernández-Montolí ME, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Lleberia J, et al. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and presumed stage IA grade 1 endometrioid endometrial cancer. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40626388/> (дата звернення: 16.10.2026).

80. Ferrari FA, Gullo G, Restaino S, Di Donato V, Falcone F, Moruzzi MC, et al. Performance of molecular classification in predicting oncologic outcomes of fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2025. № 35 (2). C. 242–249. DOI: 10.1136/ijgc-2024-006336. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39878274/> (дата звернення: 16.10.2026).

81. Galani A, Stavros S, Moustakli E, Potiris A, Zikopoulos A, Anagnostaki I, et al. Endometrial hyperplasia: current insights into epidemiology, risk factors, and clinical management. *Cancers (Basel)*. 2025. № 18 (1). C. 148. DOI: 10.3390/cancers18010148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41514656/> (дата звернення: 16.10.2026).

82. Gama Q, et al. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on recurrence and fertility outcomes during controlled ovarian stimulation after remission of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2025. PMID: 40366317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40366317/> (дата звернення: 16.10.2026).

83. Garuti G, et al. Hysteroscopic view of endometrial atypical hyperplasia: a multicenter retrospective study. Eur J Gynaecol Oncol. 2024. DOI: 10.22514/ejgo.2024.022. URL: <https://www.ejgo.net/articles/10.22514/ejgo.2024.022> (дата звернення: 16.10.2026).

84. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies AAA. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women - determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. J Obstet Gynaecol. 2018. № 38 (8). С. 1146–1149. DOI: 10.1080/01443615.2018.1458081. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862866/> (дата звернення: 16.10.2026).

85. Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A, Mollo A, Raffone A, Travaglino A, Boccellino A, et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. J Minim Invasive Gynecol. 2019. № 26 (4). С. 648–656. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.07.001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017893/> (дата звернення: 16.10.2026).

86. Giannella L, et al. Assessing the reliability of hysteroscopic sampling in patients with atypical endometrial hyperplasia. Cancers (Basel). 2025. № 17 (18). С. 3036. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/18/3036> (дата звернення: 16.10.2026).

87. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Cerami LB, Boselli F, Bergamini E. Atypical endometrial hyperplasia and concurrent cancer: a comprehensive overview on a challenging clinical condition. Cancers (Basel). 2024. № 16 (5). С. 914. DOI: 10.3390/cancers16050914. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10930610/> (дата звернення: 16.10.2026).

88. Giannella L, Piva F, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Grelloni C, Giulietti M, et al. Concurrent endometrial cancer in women with atypical endometrial hyperplasia: what is the predictive value of patient characteristics? Cancers (Basel). 2024. № 16 (1). С. 172. DOI: 10.3390/cancers16010172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201599/> (дата звернення: 16.10.2026).

89. Goddard E, et al. Laparoscopic bariatric surgery with hysterectomy for morbid obesity and endometrial hyperplasia or early-stage endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39971420/> (дата звернення: 16.10.2026).

90. Graziano Custodio M., Arab H., da Silva van der Laan A., Pedachenko N. et al. Unmet needs in the management of abnormal uterine bleeding: insights from social media listening. *Gynecological Endocrinology*. 2025. DOI: 10.1080/09513590.2025.2532613. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2025.2532613> (дата звернення: 16.10.2026).

91. Gregg RW, Kopelman ZA, Winkler SS, Penick ER, Miller CR, Darcy KM. Surgical management of endometrial intraepithelial neoplasia in the Military Health System. *Mil Med*. 2025. DOI: 10.1093/milmed/usaf110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40238642/> (дата звернення: 16.10.2026).

92. Guan J, Chen XJ. The present status of metformin in fertility-preserving treatment in atypical endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. T. 13. C. 1041535. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041535. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1041535/full> (дата звернення: 16.10.2026).

93. Guo XM, Lim LM, Matsuo K. Correspondence on “Sentinel lymph node assessment in patients with atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis” by Vieira-Serna et al. *Int J Gynecol Cancer*. 2024. № 34 (4). C. 654. DOI: 10.1136/ijgc-2023-005251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38471677/> (дата звернення: 16.10.2026).

94. Guo Y, Zong X, Li H, Qiao J. Analysis of factors associated with recurrence of early-stage endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia in infertile women after in vitro fertilization treatment. *Front Oncol*. 2022. T. 12. C. 892995. DOI: 10.3389/fonc.2022.892995. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.892995/full> (дата звернення: 16.10.2026).

95. Hagemann AR, et al. Enhancing progestin therapy with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in endometrial neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2025. № 17 (4). C. 598. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/4/598> (дата звернення: 16.10.2026).

96. Howard MD, et al. The use of GLP-1 receptor agonist medications for benign gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2025. PMID: 40183300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40183300/> (дата звернення: 16.10.2026).

97. Hsu YT, et al. Progression of fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia in a woman with Lynch syndrome: a case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2024. T. 14. C. 1422006. DOI: 10.3389/fonc.2024.1422006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39188674/> (дата звернення: 16.10.2026).

98. Imasheva BI, Kamaliev MA, Lokshin VN, Kiseleva MV, Laktionova MV. Medical and Social Characteristics of Patients with Endometrial Hyperplasia in a Large City in Kazakhstan: A Retrospective Comparative Study. *Healthcare (Basel)*. 2025. № 13 (23). C. 3174. DOI: 10.3390/healthcare13233174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41373390/> (дата звернення: 16.10.2026).

99. Jang S, Hwang SO. When should we biopsy? A risk factor-based predictive model for EIN and endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2025. № 17 (23). C. 3809. DOI: 10.3390/cancers17233809. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/23/3809> (дата звернення: 16.10.2026).

100. Jiang YL, Lin YY, Chen CX, Li YX, Xie HY, Zheng BH. Current research of assisted reproductive technology for women with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. T. 15. C. 1377396. DOI: 10.3389/fendo.2024.1377396. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1377396/full> (дата звернення: 16.10.2026).

101. Johannet P, Friedman CF. The intrauterine device: how to deploy this strategy in the molecular world? *Clin Cancer Res*. 2024. № 30 (22). C. 5001–5003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39254401/> (дата звернення: 16.10.2026).

102. Jordao H, et al. Pre-eclampsia during pregnancy and risk of endometrial cancer and endometrial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023. DOI: 10.1186/s12905-023-02408-x. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37173714/> (дата звернення: 16.10.2026).

103. Kaur SB, Singh S, Singh A. Correlation of body mass index with endometrial pathology in perimenopausal women with AUB: a prospective study. *J Midlife Health*. 2025. № 16 (1). С. 19–25. DOI: 10.4103/jmh.jmh_254_23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40330228/> (дата звернення: 16.10.2026).

104. Kim D, Sarri G, Lethaby A, Jordan V. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia or endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025. № 10 (10). С. CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41128095/> (дата звернення: 16.10.2026).

105. Kim H, Lim MC, Lee M, et al. Does endometriosis increase the risks of endometrial hyperplasia and endometrial cancer? A population-based cohort study. *Cancers (Basel)*. 2023. Т. 15(1). DOI: 10.3390/cancers15010123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36357191/> (дата звернення: 16.10.2026).

106. Kim NK, Choi CH, Seong SJ, Lee JM, Lee B, Kim K. Treatment outcomes according to various progestin treatment strategies in patients with atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia: multicenter retrospective study (KGOG2033). *Gynecol Oncol*. 2024. Т. 183. С. 68–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.03.017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38520881/> (дата звернення: 16.10.2026).

107. Kim T, et al. Clinicopathological characteristics of atypical polypoid adenomyoma with concurrent atypical hyperplasia or carcinoma and implications for conservative management. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41167709/> (дата звернення: 16.10.2026).

108. Knockdown of CTMP enhances progesterone sensitivity in atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41201690/> (дата звернення: 16.10.2026).

109. Kumari P, Gaikwad HS, Nath B. Endometrial cut off thickness as predictor of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding: a cross-sectional study. *Obstet Gynecol Int.* 2022. T. 2022. C. 5073944. DOI: 10.1155/2022/5073944. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/5073944> (дата звернення: 16.10.2026).

110. Lee HSJ, et al. Prospective evaluation of cervical scrapings CDO1 and ZSCAN12 methylation for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2025. PMID: 41008854. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41008854/> (дата звернення: 16.10.2026).

111. Lee SU, et al. Pregnancy outcomes of endometrial hyperplasia with or without atypia before pregnancy: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2025. T. 15. C. 13084. DOI: 10.1038/s41598-025-05906-0. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-05906-0> (дата звернення: 16.10.2026).

112. Levin G, et al. Examining the association of body mass index and postoperative complications in minimally invasive hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia with or without sentinel lymph node biopsy. *Cancers (Basel).* 2025. № 17 (8). C. 1257. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/8/1257> (дата звернення: 16.10.2026).

113. Li J, et al. Analysis of assisted reproductive outcomes in patients with atypical endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer after conservative treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2025.

114. Li Z, Yin J, Liu Y, et al. A risk prediction model for endometrial hyperplasia/endometrial carcinoma in premenopausal women. *Sci Rep.* 2025. T. 15. C. 1019. DOI: 10.1038/s41598-024-83568-0. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-83568-0> (дата звернення: 16.10.2026).

115. Lian C, He M, Zhao C, Wang T, Tong F, Chen J, Ju R. PLIN2: a potential prognostic marker of early-stage atypical endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2025. № 36 (5). C. e84. DOI: 10.3802/jgo.2025.36.e84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40114556/> (дата звернення: 16.10.2026).

116. Liang F, Zhu M, Wang J, et al. Nomogram for predicting pathology upstaging in patients with endometrial intraepithelial neoplasia: is sentinel lymph node assessment useful in these patients? *J Gynecol Oncol*. 2025. № 36 (1). С. e15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38872479/> (дата звернення: 16.10.2026).

117. Liu J, Zhou J, Wang Y, et al. Advances in the molecular mechanisms underlying progestin resistance in endometrial cancer. *Fundamental Research*. 2025. № 5 (5). С. 2330–2342. DOI: 10.1016/j.fmre.2023.07.008. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667325823002443> (дата звернення: 16.10.2026).

118. Liu N, Lin W, Wang Y, Yao Z, Rivera-Colon G, Li Y, Carrick KS, Chen H, Lucas E, Zheng W. Predicting progestin therapy response with PTEN, PAX2, and β -catenin in patients with endometrioid precancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2024. № 43 (5). С. 494–505. DOI: 10.1097/PGP.0000000000001008. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293998/> (дата звернення: 16.10.2026).

119. Liu Q, Zhou H, Yu M, Cao D, Yang J. GnRH-a-based fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma patients: a multicenter, open-label, randomized clinical trial protocol. *Trials*. 2024. № 25 (1). С. 578. DOI: 10.1186/s13063-024-08414-0. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39223633/> (дата звернення: 16.10.2026).

120. Lou Y, Ma W, Jiang F, Guan J. Human Epididymis Protein 4 Predicted Concurrent Intermediate-high-risk Endometrial Cancer and Eligibility of Fertility-sparing Treatment for Patients Diagnosed with Endometrial Atypical Hyperplasia Before Surgery. *Int J Med Sci*. 2025. № 22 (13). С. 3292–3303. DOI: 10.7150/ijms.115170. URL: <https://www.medsci.org/v22p3292.htm> (дата звернення: 16.10.2026).

121. Lucas E, et al. Utility of a PAX2, PTEN, and β -catenin panel in the diagnosis of atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 2023. № 42 (6). С. 560–567. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37314146/> (дата звернення: 16.10.2026).

122. Lundeberg KR, et al. Management of endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2025. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12547393/> (дата звернення: 16.10.2026).

123. MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone actions and resistance in gynecological disorders. *Cells.* 2022. № 11 (4). С. 647. DOI: 10.3390/cells11040647. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203298/> (дата звернення: 16.10.2026).

124. Manzi A, De Luca C, et al. Tissue expression of miR-504-5p and miR-429 as diagnostic biomarkers for endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia: a pilot study. *J Liquid Biopsy.* 2025. Т. 11. С. 100451. DOI: 10.1016/j.jlb.2025.100451. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41585943/> (дата звернення: 16.10.2026).

125. Matanes E, Amajoud Z, Kogan L, et al. Is sentinel lymph node assessment useful in patients with a preoperative diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia? *Gynecol Oncol.* 2023. Т. 168. С. 107–113. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.10.023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423445/> (дата звернення: 16.10.2026).

126. McCoy CA, Coleman HG, McShane CM, McCluggage WG, Wylie J, Quinn D, McMenamin ÚC. Factors associated with interobserver variation amongst pathologists in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review. *PLoS One.* 2024. № 19 (4). С. e0302252. DOI: 10.1371/journal.pone.0302252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38683770/> (дата звернення: 16.10.2026).

127. McCoy CA, et al. Factors associated with interobserver variation amongst pathologists diagnosing endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2024.

128. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. № 9 (9). С. CD012658. DOI: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012658.pub2/full> (дата звернення: 16.10.2026).

129. Mooney SS, et al. Does weight loss in women with obesity induce regression of endometrial hyperplasia? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023. T. 290. C. 70–77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.09.009. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211523002701> (дата звернення: 16.10.2026).

130. Moshayedi N, et al. Obesity management in the setting of endometrial cancer and hyperplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2025. DOI: 10.1097/GCO.0000000000001102. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12408227/> (дата звернення: 16.10.2026).

131. Nahshon C, Leita MM Jr, Lavie O, Schmidt M, Younes G, Ostrovsky L, Assaf W, Segev Y. Surgical nodal assessment for endometrial hyperplasia: a meta-analysis and systematic review. *Gynecol Oncol.* 2024. T. 188. C. 140–146. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.06.019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38964251/> (дата звернення: 16.10.2026).

132. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline NG88. Published 14 March 2018. Last updated 24 May 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> (дата звернення: 16.10.2026).

133. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022. № 306 (2). C. 407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001185/> (дата звернення: 16.10.2026).

134. Niu S, et al. Biomarkers in the diagnosis of endometrial precancers and carcinomas. *Biology (Basel).* 2024. № 13 (3). C. 190. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10968747/> (дата звернення: 16.10.2026).

135. Niu S, Wang S, He S, et al. Expression characteristics of 3-marker panel (PAX2, PTEN, and β -catenin) in secretory atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. *Cancers (Basel).* 2025. № 17 (9). C. 1495. DOI: 10.3390/cancers17091495. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/9/1495> (дата звернення: 16.10.2026).

136. Novikova OV, Nosov VB, Panov VA, Novikova EG, Krasnopolskaya KV, Andreeva YY, Shevchuk AS. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021. № 161 (1). С. 152–159. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461741> (дата звернення: 16.10.2026).

137. Orazov MR, Radzinsky VE, Nosenko EN, Khaskhachykh DA, Kachaylo IA. Endometrial hyperplasia and progesterone resistance: a complex relationship. *RUDN Journal of Medicine*. 2023. № 27 (1). С. 13–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-13-24. URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/34090> (дата звернення: 16.10.2026).

138. Ouasti S, Bucau M, Larouze E, Clement De Givry S, Chabbert-Buffet N, Koskas M. Prospective study of fertility-sparing treatment with chlormadinone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022. № 157 (2). С. 452–457. DOI: 10.1002/ijgo.13941. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558063/> (дата звернення: 16.10.2026).

139. Öztürk F, et al. Diagnostic efficiency of endometrial sampling methods and risk factors affecting endometrial pathology in premenopausal women. *Diagnostics (Basel)*. 2025. № 15 (10). С. 1175. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12156339/> (дата звернення: 16.10.2026).

140. Peng H, Jiang J, Li L, Hao Z, Lian H, Du H, Wang W. Mismatch repair deficiency and abnormal p53 expression has significant predictive value for progesterone resistance and endometrial tumorigenesis in patients with endometrial atypical hyperplasia receiving fertility-preserving treatment. *Gynecol Oncol*. 2024. Т. 186. С. 154–160. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.04.013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38691985/> (дата звернення: 16.10.2026).

141. Peng S, et al. Molecular classification in fertility-sparing treatment of early-stage endometrial cancer: a potential tool for optimizing patient selection. *Gynecol Oncol*. 2024. Т. 191. С. 240–248. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.10.012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39461269/> (дата звернення: 16.10.2026).

142. Pérez-López FR, et al. Endometrial telomerase activity in women with either endometrial cancer or hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023. T. 174. C. 57–66. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.05.003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295252/> (дата звернення: 16.10.2026).

143. Raffone A, Catena U, Travaglino A, et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: a multi-center study. *Gynecol Oncol*. 2021. № 161 (3). C. 795–801. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.03.029. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812697/> (дата звернення: 16.10.2026).

144. Raffone A, Raimondo D, Rovero G, Travaglino A, Lopez G, Cicatiello R, et al. Conservative re-treatment of women with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after relapse from fertility-sparing therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024. T. 165(2). DOI: 10.1002/ijgo.15146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37772342/> (дата звернення: 16.10.2026).

145. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Society for Gynaecological Endoscopy. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. London: RCOG; 2016. URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/> (дата звернення: 16.10.2026).

146. Ruan H, Zhang Y, et al. Development and validation of a nomogram prediction model for endometrial malignancy in patients with abnormal uterine bleeding. *Yonsei Med J*. 2023. № 64 (3). C. 197–203. DOI: 10.3349/ymj.2022.0239. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0239> (дата звернення: 16.10.2026).

147. Sakna NA, Elgendi M, Salama MH, Zeinhom A, Labib S, Nabhan AF. Diagnostic accuracy of endometrial sampling tests for detecting endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023. № 13 (6). C. e072124. URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/6/e072124> (дата звернення: 16.10.2026).

148. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017. № 23 (2). С. 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920066/> (дата звернення: 16.10.2026).

149. Sebok P, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing treatments for endometrial hyperplasia with atypia: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* (Basel). 2025. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12730597/> (дата звернення: 16.10.2026).

150. Serbeniuk A.V. Determination of the proliferative activity of the endometrium during the period of the implantation window in veteran women of reproductive age with a history of contusion. *Reports of Morphology*. 2023. № 29 (1). С. 51–60. DOI: 10.31393/morphology-journal-2023-29(1)-08. URL: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(1\)-08](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(1)-08) (дата звернення: 16.10.2026).

151. Shao F, Yang X, Wang C, et al. Progestin plus metformin improves outcomes in patients with endometrial hyperplasia and early endometrial cancer more than progestin alone: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023. T. 14. С. 1108501. DOI: 10.3389/fendo.2023.1108501. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10320576/> (дата звернення: 16.10.2026).

152. Shcherbatiuk K, Bultmann S, Karn T, Gasimli K, Wild P, Becker S, Tahmasbi Rad M. Diagnostic accuracy of phosphatase and tensin homolog loss in differentiating between atypical endometrial hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia and non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2026. DOI: 10.1002/ijgo.70901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41742842/> (дата звернення: 16.10.2026).

153. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. *Mol Cancer*. 2023. № 22 (1). С. 53. DOI: 10.1186/s12943-023-01757-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36932368/> (дата звернення: 16.10.2026).

154. Shi H, Chen X, Zhao X, et al. Triglyceride-glucose index and endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer risk. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024. № 164 (2). С. 601–608. DOI: 10.1002/ijgo.15120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37555382/> (дата звернення: 16.10.2026).

155. Shiwani H, et al. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024. DOI: 10.1002/14651858.CD012214.pub3. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012214.pub3> (дата звернення: 16.10.2026).

156. Šišljagić D, Hafner D, Vranešić Bender D, Tadin I. The interplay of uterine health and obesity: impact of adiposity and endocrine interactions. *Biomedicines*. 2024. № 12 (12). С. 2801. DOI: 10.3390/biomedicines12122801. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/12/2801> (дата звернення: 16.10.2026).

157. Song SJ, et al. An endometrial thickness of <12 mm does not exclude endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39563164/> (дата звернення: 16.10.2026).

158. Song Z, Yang Y, Xu K, He Y, Wei H, Jiang J, et al. The optimal time for the initiation of in vitro fertilization and embryo transfer among women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer after fertility-sparing treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022. № 20 (1). С. 1. DOI: 10.1186/s12958-021-00854-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34762188/> (дата звернення: 16.10.2026).

159. Sullivan MW, et al. Regarding “Surgical nodal assessment for endometrial hyperplasia - A meta-analysis and systematic review”. *Gynecol Oncol*. 2024. Т. 189. С. 88–89. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.07.676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39053132/> (дата звернення: 16.10.2026).

160. Suzuki Y, et al. Weight-loss therapy in patients with obesity with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2024. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11560631/> (дата звернення: 16.10.2026).

161. Tankou J, et al. Cost-effectiveness of combined minimally invasive hysterectomy and bariatric surgery in women with morbid obesity and endometrial hyperplasia or early-stage endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41325964/> (дата звернення: 16.10.2026).

162. Tatarchuk T., Pedachenko N., Kosei N. et al. Distribution and anthropometric characteristics of Rotterdam criteria-based phenotypic forms of Polycystic ovaries syndrome in Ukraine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024. T. 295. C. 104–110. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.011. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.02.011> (дата звернення: 16.10.2026).

163. Travaglino A, et al. Dusp6 immunohistochemistry is associated with resistance of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to fertility-sparing treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022.

164. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Congruence between 1994 WHO classification of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia system. *Am J Clin Pathol*. 2020. № 153 (1). C. 40–48. DOI: 10.1093/ajcp/aqz133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433834/> (дата звернення: 16.10.2026).

165. Van Hanegem N, et al. Estimating risk of endometrial malignancy and other intracavitary uterine pathology in women without abnormal uterine bleeding using IETA-1 multinomial model. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023.

166. Vereshchahina T. V., Boychuk A. V., Yakymchuk Y. B., Nikitina I. M., Datsko T. V. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. T. 74(3 Pt 1):388–394. DOI: 10.36740/WLek202103102. URL: <https://doi.org/10.36740/WLek202103102> (дата звернення: 16.10.2026).

167. Vetter MH, Smith B, Benedict J, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020. № 27 (3). C. 678–684. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.07.022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401259/> (дата звернення: 16.10.2026).

168. Vichitra S, Kudva R. Histopathological profile of endometrium among peri and post-menopausal women with abnormal uterine bleeding and its correlation with endometrial thickness by transvaginal sonography: a retrospective study. *Diagn Pathol.* 2025. DOI: 10.1186/s13000-025-01717-z. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41214795/> (дата звернення: 16.10.2026).

169. Vieira-Serna S, Peralta J, Viveros-Carreño D, Rodriguez J, Feliciano-Alfonso JE, Pareja R. Sentinel lymph node assessment in patients with atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2024. № 34 (1). С. 66–72. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004936. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37973363/> (дата звернення: 16.10.2026).

170. Vijayasingh S, et al. Clinical, Metabolic, and Sonographic Predictors of Endometrial Carcinoma Among Women Presenting With Postmenopausal Bleeding: A Prospective Observational Study From a Tertiary Care Center in South India. *Cureus.* 2025. № 17 (10). С. e93820. DOI: 10.7759/cureus.93820. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41189829/> (дата звернення: 16.10.2026).

171. Violette CJ, AlKassis S, Makker V, Ferguson SE, Gotlieb WH. The potential role of GLP-1 receptor agonist targeting in fertility-sparing treatment for obese women with endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. *Expert Opin Ther Targets.* 2023. № 27 (5). С. 423–432. DOI: 10.1080/14728222.2023.2186688. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36944434/> (дата звернення: 16.10.2026).

172. Vitale SG, et al. Risk of endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickening: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932873/> (дата звернення: 16.10.2026).

173. Wang J, Jiang G, Yan S, Tian Y, Jin Y, Fu H, Si L, Cai M, Liu X, Guo R. Molecular classification and fertility-sparing outcomes in endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. *Biomol Biomed.* 2025. № 26 (3). С. 471–482. DOI: 10.17305/bb.2025.12445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40891639/> (дата звернення: 16.10.2026).

174. Wang L, Yu X, Deng Q, Wang Y, Wang Y, Qin J. A review of the risk factors associated with endometrial hyperplasia in the premenopausal period. *Diagnostics (Basel)*. 2024. № 14 (12). C. 1358. DOI: 10.3390/diagnostics14121358. URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/12/1358> (дата звернення: 16.10.2026).

175. Wang M, et al. Pregnancy outcomes following medical therapy versus levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *Biomed Res Int*. 2026. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13103487/> (дата звернення: 16.10.2026).

176. Wang Q, Shan W, Yang B, Xue Y, Lou Y, Chen X. Clinicopathological characteristics and fertility preserving treatment of atypical polypoid adenomyoma. *Front Oncol*. 2024. T. 14. C. 1386931. DOI: 10.3389/fonc.2024.1386931. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1386931/full> (дата звернення: 16.10.2026).

177. Wang Y, Bo L, Fan X, Kang N, Zhang X, Tian L, Zhou R, Wang J. Molecular Classification Guides Fertility-Sparing Treatment for Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia Patients. *Curr Oncol*. 2025. № 32 (6). C. 317. DOI: 10.3390/curroncol32060317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40558260/> (дата звернення: 16.10.2026).

178. Wang Y, et al. Is it safe to preserve uterus after live birth following complete response in women with endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynaecol Obstet*. 2026. PMID: 41700096. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41700096/> (дата звернення: 16.10.2026).

179. Wang Y, Wang Z, Zhang X, Li X, Wang J, Fan Y, et al. The association of molecular classification with fertility-sparing treatment response and recurrence in women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a retrospective study. *Front Oncol*. 2025. T. 15. C. 1506639. DOI: 10.3389/fonc.2025.1506639. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2025.1506639/full> (дата звернення: 16.10.2026).

180. Weng CH, Wu KY, Wang CJ, Huang HJ, Tsai CL, Lin CY, Chyong AR, Lai CH, Chao AS, Wu RC. Massively parallel sequencing of endometrial lavage specimens for the detection of cancer-associated mutations in atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Front Med (Lausanne)*. 2022. T. 9. C. 1090788. DOI: 10.3389/fmed.2022.1090788. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.1090788/full> (дата звернення: 16.10.2026).

181. Wu P, Shan J, Xue Y, Wang Y, Liu X, Chen Y, Luo X. Impacts of ovarian reserve on conservative treatment for endometrial atypical hyperplasia and early endometrial carcinoma. *Front Oncol*. 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1272346. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1272346> (дата звернення: 16.10.2026).

182. Wu Y, Wang J, Fan Y, Wang J, Li X. Metabolic syndrome combined with insulin resistance showed great predictive value in evaluating recurrence in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2025. № 25 (1). C. 1094. DOI: 10.1186/s12885-025-14481-6. URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-025-14481-6> (дата звернення: 16.10.2026).

183. Xing T, et al. Navigating the future of fertility preservation: advanced predictive strategies for treatment outcomes of endometrial atypical hyperplasia and carcinoma. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40517020/> (дата звернення: 16.10.2026).

184. Xu S, Abdifatah Mohamed R, Xu J, Yao Y, et al. Diagnostic Value of ADC in Distinguishing Endometrial Cancer from Atypical Endometrial Hyperplasia and Within Molecular Subtypes. *Int J Womens Health*. 2025. DOI: 10.2147/IJWH.S501413. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11847437/> (дата звернення: 16.10.2026).

185. Yao Y, Xu S, Wang T, Jiang R. Efficacy of drug treatment in patients with endometrial hyperplasia with or without atypia: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024. № 103 (38). C. e39619. DOI: 10.1097/MD.00000000000039619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39312359/> (дата звернення: 16.10.2026).

186. Yen TT, et al. GLP-1 receptor agonists plus progestins and endometrial cancer risk in women with benign uterine pathology or endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2026.

187. Zhang J, Zhang Q, Wang T, Song Y, Yu X, Xie L, Chen Y, Ouyang H. Multimodal MRI-based radiomics-clinical model for preoperatively differentiating concurrent endometrial carcinoma from atypical endometrial hyperplasia. *Front Oncol*. 2022. T. 12. C. 887546. DOI: 10.3389/fonc.2022.887546. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.887546/full> (дата звернення: 16.10.2026).

188. Zhang T, et al. Fertility-sparing treatment in MSI-H/MMRd endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: outcomes and predictors. *Gynecol Oncol*. 2024.

189. Zhang T, Zhang X, Peng P, Yang J. Fertility-sparing treatment in MSI-H/MMRd endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024. T. C. 177–183. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.09.006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39288504/> (дата звернення: 16.10.2026).

190. Zhang X, et al. Application of molecular classification to guiding fertility-sparing treatment for patients with endometrial cancer or endometrial intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract*. 2023. T. 241. C. 154278. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154278. URL: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154278> (дата звернення: 16.10.2026).

191. Zhao S, Wang Y, Hu K, et al. Hysteroscopic resection followed by progestins versus progestins alone for fertility-sparing treatment in atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024. DOI: 10.1007/s00404-024-07409-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38382917/> (дата звернення: 16.10.2026).

192. Zhao X, Zhang Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device plus metformin versus megestrol acetate plus metformin for fertility-sparing treatment in obese women with early-stage endometrial cancer: study protocol. *Trials*. 2022. DOI: 10.1186/s13063-022-06825-5. URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06825-5> (дата звернення: 16.10.2026).

193. Zheng J, et al. Tirzepatide for fertility-sparing treatment in obese/overweight patients with endometrial cancer and atypical hyperplasia: a phase II single-arm clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2025. PMID: 41198197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41198197/> (дата звернення: 16.10.2026).

194. Zheng J, Yang J, Yang J. Tirzepatide for fertility-sparing treatment in obese/overweight patients with endometrial cancer and atypical hyperplasia: a phase II single-arm clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2025. T. 15. C. e105429. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-105429. URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/15/11/e105429> (дата звернення: 16.10.2026).

ВИСНОВОК ЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

та дотримання вимог академічної доброчесності щодо завершеного клінічного дослідження:
«Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія» аспіранта кафедри акушерства і гінекології
Дворник Марії Павлівни

Клінічна база дослідження: клінічні бази кафедри, Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь) ДПСУ

Науковий керівник: професор Горбунова О.В.

Заключну експертизу проводили : проф. Саволук С.І., проф. Бойченко Н.М.

Комісія з питань етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на своєму засіданні (протокол № 16 від 09.10.2026) розглянула надані матеріали дисертації (заява, інформація про дослідника, заключний звіт, результати автоматизованої перевірки (повний електронний звіт) отримані за допомогою системи StrikePlagiarism та інші.) та провела експертну оцінку завершеного дисертаційного дослідження «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія» аспіранта кафедри акушерства і гінекології Дворник Марії Павлівни

Участь в обговоренні матеріалів дослідження прийняли всі присутні члени комісії, які в своїх виступах підтвердили, що матеріали, які є результатом виконання дисертаційного дослідження, відповідають вимогам:

статей 3, 44, 47-48 Закону України від 19.11.1992 № 2801-XII Основи законодавства України про охорону здоров'я; статей 7, 8 Закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби»; Закону України від 01.06.2010 № 2297-VI «Про захист персональних даних»; Закону України від 26.11.2015 № 848-VIII «Про наукову і науково-технічну діяльність»; Закону України від 10.02.1995р. № 51/95-ВР «Про наукову і науково-технічну експертизу»; Закону України від 25.06.1993 № 3322-XII «Про науково-технічну інформацію»;

Постанов Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 «Про присудження ступеня доктора філософії» та від 23 березня 2016 р. № 261 «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)»;

Директив Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/20/ЄС від 04.04.2001 року «Про наближення законодавчих, нормативних та адміністративних актів країн-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів для вживання людьми» та 2001/83/ЄС від 06.11.2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів призначених для застосування людиною; Постанов Європейського Парламенту та Ради № 1901/2006 від 12.12.2006 р. «Про лікарські засоби для застосування в педіатрії» та від 12.12.2006 року та 1902/2006 від 20.12.2006 року; Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 рік); Конвенції ООН «Про права дитини» від 20.11.1989 р., яка ратифікована Постановою Верховної Ради України № 789-XII від 27.02.1991 р.; Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину, Ов'єдо, 4 квітня 1997 року, підписаної Україною 22.03.2002 року; ICH GCP (GoodClinicalPractice), міжнародним етичним принципам біомедичних досліджень із залученням людини та Етичного кодексу лікаря;

Стандарту НАН України СОУ НАН 73.1-001:2011 «Організація і проведення науково-дослідних робіт»;

наказів МОЗ України: від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України. 03 лютого 2017 р. за № 155/30023, від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; від 16.02.2009 № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практики», СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції», СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика», СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика»);

Етичного кодексу працівників та осіб, які навчаються в НУОЗ України імені П. Л. Шупика та Кодексу академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика та інших нормативно-правових актів.

На підставі аналізу наданих документів та обговорення матеріалів завершеного дисертаційного дослідження **комісія експертів прийняла РІШЕННЯ:**

1. Матеріали, що є результатом завершеного дисертаційного дослідження «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку з рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія» аспіранта кафедри акушерства і гінекології Дворник Марії Павлівни, відповідають сучасним нормам організації та проведення наукових досліджень, в яких дотримано принципи етики, біоетики та академічної доброчесності.

2. Документ було перевірено на наявність академічного плагіату системою «StrikePlagiarism» з використанням колекцій відкритих інтернет-джерел та баз даних. Станом на 12.06.2026 року електронна перевірка показала, що оригінальний текст у документі має досить високий показник унікальності, коефіцієнти подібності 1 (3,21%) та КП2 (0,32%) мають низький рівень, що свідчить про відсутність ознак плагіату. Аналіз звіту про подібність вказує на відповідність встановленим вимогам та нормативам.

3. Відповідно до автоматизованої перевірки з використанням системи «StrikePlagiarism» можна стверджувати, що перевірений текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить будь-яких маніпуляцій з алфавітом, зміною букв, не має прихованого тексту, не містить копійованих фрагментів тощо.

4. Схвалити проведене клінічне дослідження.

Голова комісії, д.мед.н. проф.



Сергій САВОЛЮК

Вчений секретар комісії, к.мед.н.

Валентина КОЛОМЕЙЧУК



ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник

ГВМККЦ (ЦКГ) ДПС України

Володимир ЛОПАЙЧУК

«02» вересня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Використання клініко-метаболических та прозапальних маркерів для прогнозування резистентності до прогестинової терапії при рецидивуючій гіперплазії ендометрія.

2. Ким запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства і гінекології; аспірант Дворник Марія Павлівна; науковий керівник – д.мед.н., професор Горбунова Ольга Володимирівна.

3. Джерело інформації: Вітюк А. Д., Дворник М. П. Клініко-метаболическі та прозапальні механізми формування резистентності до прогестинової терапії при рецидивуючій гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026;6(2):13–22. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-02-2.

4. Місце та термін впровадження: Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України, відділення малоінвазивної хірургії; 2023–2026 рр.

5. Результати впровадження: застосовано оцінку інсулінорезистентності, системного запалення та прогестеронового дефіциту як чинників ризику недостатньої відповіді на прогестинову терапію.

6. Ефективність впровадження: покращено можливість раннього виявлення пацієнток із потенційно несприятливою відповіддю на стандартну терапію та потребою у персоналізації лікувальної тактики.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджені положення сприяють підвищенню якості клінічного прийняття рішень при рецидивуючій гіперплазії ендометрія.

Відповідальний за впровадження:

лікар акушер-гінеколог відділення малоінвазивної хірургії

ГВМККЦ (ЦКГ) ДПС України _____ / Марія ДВОРНИК _/



ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник

ГВМКЦ (ЦКГ) ДПС України

Володимир ЛОПАЙЧУК

Вересень 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Персоналізований алгоритм лікування та прогнозування ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку.

2. Ким запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства і гінекології; аспірант Дворник Марія Павлівна; науковий керівник – д.мед.н., професор Горбунова Ольга Володимирівна.

3. Джерело інформації: Дворник М. П. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2026;6(1):41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5.

4. Місце та термін впровадження: Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України, відділення малоінвазивної хірургії; 2023–2026 рр.

5. Результати впровадження: впроваджено елементи персоналізованого алгоритму ведення пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія з урахуванням гормонально-метаболічного профілю та ризику повторного епізоду.

6. Ефективність впровадження: забезпечено більш чітке визначення групи високого ризику та обґрунтоване поєднання гормональної терапії з корекцією метаболічних порушень.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Алгоритм є придатним для застосування в амбулаторно-стаціонарній гінекологічній практиці закладу.

Відповідальний за впровадження:

лікар акушер-гінеколог відділення малоінвазивної хірургії

ГВМКЦ (ЦКГ) ДПС України Марія ДВОРНИК /Марія ДВОРНИК/



ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник

ГВМКЦ (ЦКГ) ДПС України

Володимир ЛОПАЙЧУК

«10» вересня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Оцінка гормонально-метаболічних предикторів рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку.

2. Ким запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства і гінекології; аспірант Дворник Марія Павлівна; науковий керівник – д.мед.н., професор Горбунова Ольга Володимирівна.

3. Джерело інформації: Горбунова О. В., Дворник М. П. Гормонально-метаболічні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025;5(4):70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10.

4. Місце та термін впровадження: Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України, відділення малоінвазивної хірургії; 2023–2026 рр.

5. Результати впровадження: у практичну роботу впроваджено підхід до оцінки ризику рецидиву гіперплазії ендометрія з урахуванням ІМТ, окружності талії, НОМА-IR, показників ліпідного профілю, естрадіолу та прогестерону.

6. Ефективність впровадження: підвищено обґрунтованість клінічної стратифікації пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія та індивідуалізації подальшого спостереження.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Запропонований підхід може використовуватися у клінічній практиці для раннього виділення пацієнток із підвищеним ризиком повторного перебігу захворювання.

Відповідальний за впровадження:

лікар акушер-гінеколог відділення малоінвазивної хірургії

ГВМКЦ (ЦКГ) ДПС України _____ / _Марія ДВОРНИК/



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ