

## АНОТАЦІЯ

*Полякова Є. М.* Оптимізація діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрія при метаболічному синдромі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина. Спеціалізація «Акушерство та гінекологія» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті МОЗ України, 2023.

Активне впровадження у практичну діяльність гінекологів України сучасних новітніх технологій, розробка або втілення світових якісних стандартів обстеження та лікування, забезпечення державою практично всіх медичних установ апаратами ультразвукової діагностики, гістероскопами, надання безоплатного пакету послуг щодо раннього виявлення та лікування раку матки все ще не призвело до зменшення кількості їх випадків. Рак матки, як і раніше, займає провідні позиції як в Україні, так і у світі. Невідповідність фінансових зусиль кінцевому результату очевидна. Тому на сьогодні дуже важливим стає розподіл органічних змін матки на передраковий стан та фонові гіперпластичні процеси; визначення критеріїв розподілу пацієнток на тих, хто потребує лише скринінгових обстежень і тих, хто підлягає коштовному поглибленому обстеженню; з'ясування поширеності захворювань, що формують високий ризик онкопатології; визначення точності тривіальних методів дослідження, можливості використання органозбережних методів лікування – тобто всього, що дає змогу оптимізувати лікування гіперпластичних станів ендометрія і таким чином зменшити захворюваність на рак матки, надати можливість його раннього виявлення, що сприяє розширенню меж «вікна виживання». Саме цим питанням було присвячене проведене дослідження.

Оскільки багато десятиліть визнаними факторами ризику раку ендометрія вважають тріаду метаболічних захворювань з діабету, ожиріння,

гіпертонічної хвороби, які є крайнім ступенем прояву метаболічного синдрому, а сам синдром починається повільно та має субклінічний перебіг, доцільно перевірити вплив таких факторів онкогенезу як інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія та інші метаболічні зрушення, які забезпечують хронічну відносну гіперестрогенію (вісцеральне ожиріння), порушення зв'язування та транспортування гормонів (стеатогепатоз), рецепторного апарату клітин до інсуліну і розвитку гіперглікемії та глюкозотоксичності (інсулінорезистентність), хронічного стресу та хронічного запалення тканин ендотелію (контрінсулярна дія кортизолу), що й було зроблено в цьому дослідженні.

Ретроспективний аналіз проведено у 567 пацієток, обстеження на метаболічний синдром пройшли 368 осіб, поглиблене клініко-лабораторне обстеження з наступним спостереженням – 193 пацієтки.

Встановлено, що поширеність метаболічного синдрому (МС) серед жінок із гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія у середньому в 2,6 разу перевищує показники жінок з нормальним станом ендометрія, які були такими, як і в популяції (18,9 %). Частіше за все МС спостерігався при гіперплазії ендометрія (57,6 %), рідше – при поліпах ендометрія (46,3 %).

Вивчення точності діагностики патології ендометрія виявило високу кількість діагностичних помилок незалежно від метаболічного стану пацієток. При наявності метаболічного синдрому простежується тенденція до збільшення кількості помилок, яка максимально проявляється при гіперплазії ендометрія.

Патогістологічна верифікація діагнозів виявила, що чутливість ультразвукової діагностики при поліпах тіла матки склала 68,93 %, специфічність – 50,94 %, точність – 62,82 %. При гіперплазії ендометрія ці показники склали, відповідно, 51,47 %, 59,09 %, 55,77 %.

Але, незважаючи на велику кількість розбіжностей ультразвукового та патоморфологічного діагнозу, позитивним моментом є те, що з погляду обґрунтованості інтервенційних процедур (діагностичне вишкрібання матки,

пайпель-біопсія чи гістерорезектоскопія) відсоток хибних операцій чи маніпуляцій був значно нижчим.

А виявлення у 20,99 % пацієток нез'ясованої морфологічної картини, яка не відповідає жодному морфологічному чи клінічному діагнозу – «сірої зони», що зумовлює неможливість обґрунтованого спостереження чи лікування жінок, у яких проведено інвазивне внутрішньоматкове втручання, яке, до того ж, недешево обходиться державі, – потребує особливої уваги. При ретельному аналізі було встановлено, що неуточнені гістологічні висновки мають місце при гіперплазіях ендометрія при отриманні біоптату в невідповідну фазу циклу.

Проведено анкетування психологічного стану пацієток у динаміці для визначення їх особистої та ситуативної тривожності за опитувальником Спілбергера, наявності ознак депресії та її ступеня за шкалою Бека, якості життя за стандартним поширеним опитувальником SF-36 довело, що гіперпроліферативні захворювання ендометрія змінюють якість життя пацієток. Але ці зміни повільні та субклінічні, і до отримання результатів опитування пацієнтки не усвідомлюють свого стану, не скаржаться, не звертаються по допомогу. Максимальні психологічні розлади та порушення якості життя спостерігаються при гіперплазії ендометрія з атипією, що підтверджує тезу про формування кола психосоматичної патології.

Проведення анкетування щодо психологічного стану та якості життя пацієнтів і його оцінка в онлайн-форматі не потребує спеціальної апаратури, значних витрат часу медперсоналу, але може бути скринінговим тестом обґрунтування необхідності дострокового чи поглибленого обстеження і показником необхідності спеціальної підготовки до проведення діагностичних процедур.

Патоморфологічні дослідження ендометрія виявили, що метаболічні зміни властиві для хронічної гіперестрогенії при вісцеральному ожирінні, порушенні чутливості рецепторного апарату ендометрія внаслідок глюкозотоксичності, яка розвивається при інсулінорезистентності, впливу

запальних цитокинів при хронічному запаленні жирових клітин, притаманних ожирінню, порушення транспорту статевих гормонів в умовах стеатогепатозу, який має місце при метаболічному синдромі раніше за появу клінічних ознак, збільшення продукції контрінсулярного гормону кортизолу відображається на стані ендометрія у вигляді його потовщення, кістозних змін залоз, їх надмірної складчатості, втрати міжепітеліальної строми, зміною ядер клітин, інколи – до їх атипізму.

Імуногістохімічні дослідження підтвердили наявність стану відносної хронічної гіперестрогенії, підвищення активності ароматази та дії кортизолу, що проявлялось у підвищенні експресії рецепторів естрогену до 57,0 %, зменшенні експресії рецепторів прогестерону до 13,0 %, підвищенні помірної позитивної (++) реакції Кі 67 (у ядрах епітеліальних клітин  $5,1 \pm 0,02$ ; у клітинах строми  $4,3 \pm 0,03$ ).

Тобто біохімічні та гормональні складові метаболічного синдрому впливають на тканину ендометрія, зумовлюючи її морфологічні зміни. Також реально припустити, що саме ці фактори можуть бути прискорювачами проліферативних процесів ендометрія чи активаторами його онкогенетичних змін.

Для своєчасного визначення терміну появи чи доказовості відсутності мутаційних змін, що призводять до гіперплазії ендометрія з атипією (а пізніше – і до раку ендометрія), було вивчено ознаки мікросателітної нестабільності ендометрія у жінок з метаболічним синдромом та гіперпроліферативними захворюваннями та здійснено спробу обґрунтування методу спостереження чи лікування з урахуванням цих чинників ознаки онкогенетичного процесу. Вивчали такі маркери, які вважають характерними ознаками генетичних пошкоджень: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11.

На сьогодні вважають, що наявність хоча б одного негативного вищеперерахованого маркера є ознакою мікросателітної нестабільності, тобто активації процесу переходу від нормального ендометрія до гіперплазії без

атипії, з наступною трансформацією до гіперплазії з атипією і переходом у рак ендометрія.

Обстеження на маркери мікросателітної нестабільності 24 пацієток з метаболічним синдромом підтвердило, що в 21 пацієнтки мала місце мікросателітна стабільність, тобто не спостерігалось генетичних пошкоджень, які провокують онкотрансформацію ендометрія. Їм було обрано консервативну тактику лікування та/чи спостереження, яка гістологічно підтвердила свою ефективність протягом року, а в більшості – двох років спостереження. Тобто проведене дослідження дало можливість обґрунтувати відмову від оперативного лікування в 79,2 % випадків.

Три пацієнтки (14,3 %) пройшли подальше баріатричне лікування та успішно позбулися метаболічного синдрому (і ожиріння, й інсулінорезистентності, одна пацієнтка – цукрового діабету, дисліпідемії).

У трьох (14,3 %) пацієток, в яких була виявлена мікросателітна нестабільність, проведено оперативне радикальне лікування, що дало змогу попередити онкотрансформацію ендометрія, виключити наступні хіміо- та променеви терапію. Всіх їх було поінформовано про необхідність додаткових обстежень родичів 1 та 2 лінії, в яких ризик раку ендометрія, колоректального та деяких інших видів раку складає 50,0 %. Відповідно до Амстердамських рекомендацій та існуючих протоколів МОЗ України, повідомлено про необхідність ретельного спостереження за собою навіть після оперативного втручання, а саме: щорічну колоноскопію та фіб्रोезофагогастродуоденоскопію – з 22 та 27 років відповідно, мамографію – з 30 років. При наявності мутації MLH1, згідно з існуючими настановами, починаючи з 22 років потрібне щорічне проведення МРТ голови, якщо є хоч один випадок пухлини мозку в родині.

Отже, сучасний напрям у вигляді пацієнт-орієнтованої терапії зумовлює додаткові обстеження та спостереження за пацієнтками з наявністю метаболічного синдрому, який є фактором високого ризику активації онкогенетичних мутацій.

**Ключові слова:** гіперпроліферативні захворювання ендометрія, метаболічний синдром, психосоматичний стан, точність ультразвукової діагностики, мікросателітна нестабільність.

## ABSTRACT

*Poliakova Ye. M.* Optimization of diagnosis and treatment of hyperplastic conditions of the endometrium in metabolic syndrome. – Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy by specialty 222 Medicine, Field of knowledge 22 Healthcare. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023

The dissertation defense will take place at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, in 2023.

The active implementation of modern cutting-edge technologies into the practical activity of gynecologists in Ukraine, the development or adoption of global high-quality standards of examination and treatment, the equipping of almost all medical institutions by the state with ultrasound diagnostic devices, hysteroscopes, and providing a free package of services for early detection and treatment of uterine cancer, has not yet led to a decrease in the number of cases. Uterine cancer continues to hold top positions both in Ukraine and worldwide. The discrepancy between financial efforts and the final result is evident. Therefore, it is now crucial to distinguish organic uterine changes between pre-cancerous conditions and background hyperplastic processes of the uterus; to define criteria for classifying patients into those who only require screening examinations and those who need costly in-depth examinations; to determine the prevalence of diseases that form a high risk of oncopathology; to determine the accuracy of trivial research methods, the possibility of using organ-preserving treatment methods, all of which allow optimizing the treatment of hyperplastic states of the endometrium and, thus, reduce the incidence of uterine cancer, facilitate its early detection, and expand the «window of survival». This issue was the focus of the conducted study.

Since for many decades, the recognized risk factors for endometrial cancer have been the triad of metabolic diseases: diabetes, obesity, and hypertension, which are the extreme manifestation of the metabolic syndrome, and the syndrome itself begins slowly and has a subclinical course, it makes sense to examine the influence of such oncogenesis factors as insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and other

metabolic shifts which ensure chronic relative hyperestrogenism (visceral obesity), disturbances in hormone binding and transport (steatohepatosis), the cell's receptor apparatus to insulin and the development of hyperglycemia and glucotoxicity (insulin resistance), chronic stress, and chronic inflammation of endothelial tissue (counterinsular action of cortisol). This was conducted in the present study.

A retrospective analysis was conducted in 567 female patients; 368 individuals underwent screening for metabolic syndrome, and an in-depth clinical-laboratory examination followed by observation was conducted in 193 patients. It was found that the prevalence of metabolic syndrome (MS) among women with hyperproliferative diseases of the endometrium is, on average, 2,6 times higher than in women with a normal endometrial condition, which matched the general population (18.9 %). Most often, MS was observed in endometrial hyperplasia (57,6 %) and less frequently in endometrial polyps (46,3 %).

The study of the accuracy of endometrial pathology diagnostics revealed a high number of diagnostic errors regardless of the metabolic status of the patients. With the presence of metabolic syndrome, there is a trend towards an increase in errors, most pronounced in endometrial hyperplasia.

Histopathological verification of diagnoses revealed that the sensitivity of ultrasound diagnostics for uterine body polyps was 68,93 %, specificity – 50,94 %, and accuracy was 62,82 %. For endometrial hyperplasia, these indicators were 51,47 %, specificity 59,09 %, and accuracy 55,77 %.

However, despite the large number of discrepancies between ultrasound and pathomorphological diagnosis, a positive point is that, from the perspective of the justification of interventional procedures (diagnostic uterine curettage, pipelle biopsy, or hysteroscopy), the percentage of erroneous operations or manipulations was significantly lower. At the same time, 20,99 % of patients had an unexplained morphological picture, a «gray area», which does not match any morphological or clinical diagnosis, making it impossible to justify observation or treatment in women who have undergone invasive intrauterine intervention, which also is costly for the state and requires special attention. Upon careful analysis, it was found that unclear



histological conclusions occur in endometrial hyperplasia when taking a biopsy in the inappropriate phase of the cycle.

The conducted survey of the psychological state of patients over time to determine their personal and situational anxiety using the Spielberger questionnaire, the presence of signs of depression and its degree using the Beck scale, and the quality of life using the standard widespread questionnaire SF-36 showed that hyperproliferative diseases of the endometrium change the quality of life of patients. But these changes are slow and subclinical, and before receiving the survey results, patients do not recognize their condition, do not complain, and do not seek help. Maximum psychological disorders and quality of life disruptions are observed in endometrial hyperplasia with atypia, confirming the thesis about the formation of a cycle of psychosomatic pathology.

Conducting surveys regarding the psychological state and quality of life of patients and its evaluation in an online format does not require special equipment, significant time expenditures of medical personnel but can be a screening test for justifying the need for early or in-depth examination and an indicator of the need for special preparation for diagnostic procedures.

Pathomorphological studies of the endometrium revealed that metabolic changes are characteristic of chronic hyperestrogenism in visceral obesity. These changes include disruption of endometrial receptor sensitivity due to glucotoxicity arising from insulin resistance, effects of inflammatory cytokines during chronic inflammation of adipose cells inherent to obesity, disruption of sex hormone transport in the context of steatohepatosis (which occurs in metabolic syndrome before clinical signs manifest), and increased production of the counterinsulin hormone cortisol. These factors impact the state of the endometrium, resulting in its thickening, cystic gland changes, excessive convolutions, loss of interstitial stroma, alteration of cell nuclei, and sometimes their atypia.

Immunohistochemical studies confirmed the presence of a state of relative chronic hyperestrogenism, increased aromatase activity, and cortisol effects. This was manifested by an increase in estrogen receptor expression up to 57,0 %, a

decrease in progesterone receptor expression to 13,0 %, and a moderate positive (++) Ki-67 reaction (in epithelial cell nuclei  $5.1 \pm 0.02$ ; in stroma cells  $4.3 \pm 0.03$ ).

In essence, the biochemical and hormonal components of the metabolic syndrome influence the endometrial tissue, leading to its morphological changes. It's also plausible to assume that these factors might be accelerators of endometrial proliferative processes or activators of its oncogenic changes.

To determine the onset or provide evidence of the absence of mutational changes leading to endometrial hyperplasia with atypia and subsequently to endometrial cancer, signs of endometrial microsatellite instability in women with metabolic syndrome and hyperproliferative diseases were studied. An attempt was made to substantiate the method of observation or treatment taking into account these oncogenic process signs. The following markers, considered characteristic signs of genetic damage, were studied: Mob430-01 MLH-1 clone g 168 – 15; Mob429-01 MSH6 Clone 44; PDM 171 RTU PMS2 clone a 16-4; IRO 85 MutS protein homolog 2 clone FE 11.

Currently, it is believed that the presence of even one negative marker from the list above indicates microsatellite instability, i.e., activation of the transition process from normal endometrium to hyperplasia without atypia, followed by transformation to hyperplasia with atypia and progression to endometrial cancer.

Examination for microsatellite instability markers in 24 patients with metabolic syndrome confirmed that in 21 patients there was microsatellite stability, meaning no observed genetic damage that triggers endometrial oncogenic transformation. They chose a conservative treatment and/or observation approach, which was histologically proven effective within a year, and in most cases, two years of observation. Thus, the study justified the refusal from surgical treatment in 79,2 % of cases.

Three patients (14,3 %) subsequently underwent bariatric treatment and successfully overcame metabolic syndrome (both obesity and insulin resistance, one patient – diabetes, dyslipidemia).

In three patients (14,3 %) where microsatellite instability was detected, radical surgery was performed, preventing endometrial oncogenesis and excluding subsequent chemotherapy and radiation therapy. All these patients were informed about the need for additional examinations of first- and second-line relatives, who have a 50,0 % risk of endometrial, colorectal, and some other types of cancer. About the necessity of careful personal observation, even after surgical intervention, in accordance with Amsterdam recommendations and existing protocols of the Ministry of Health of Ukraine: annual colonoscopy and fibroesophagogastroduodenoscopy from 22 and 27 years, respectively; mammography from 30 years. If an MLH1 mutation is present, according to existing guidelines, starting from 22 years, an annual MRI of the head is required if there is at least one case of brain tumor in the family.

Thus, the modern direction in the form of patient-oriented therapy entails additional examinations and observations for patients with the presence of metabolic syndrome, which is a high-risk factor for activating oncogenetic mutations.

**Keywords:** hyperproliferative endometrial diseases, metabolic syndrome, psychosomatic state, ultrasound diagnostic accuracy, microsatellite instability.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Poliakova Y., Lutsenko N. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Endometrial Polyps : *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2020. Vol. 36. P. 31–35. (Scopus). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
2. Poliakova Y., Lutsenko N., Haidai N. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice : *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. Vol. 21. P. 95–99. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
3. Щербина М. О., Полякова Є. М., Луценко Н. С. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія : *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020. № 46. С. 76–81. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219476](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219476). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
4. Полякова Є. М., Щербина М. О. Морфологічні перетворення ендометрія в контексті нових класифікаційних критеріїв. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 31. С. 783–790. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
5. Щербина М. О., Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 30. С. 1092–1103. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1092-1103](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1092-1103). *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

6. Полякова Є. М. Поліпи ендометрія: огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 21. С. 22–26.
7. Полякова Є. М. Гіперплазія ендометрія. Огляд сучасних даних. *Слово про здоров'я*. 2019. № 20. С. 40–46.
8. Полякова Є. М. Психологічний стан у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. *Future of Work: Technological, Generational and Social Shifts*. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference. Дніпро, Україна, 2023. Р. 144–145.
9. Poliakova Y. Psychological status in women with hyperproliferative processes of the endometrium and metabolic syndrome. *War – Challenges in Modern Science*. Abstracts of the 51st International scientific and practical conference, Littera Verlag, Berlin : 2023. P. 79–81.
10. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O., Kanaki A. A patient-centered strategy for diagnosing and managing hyperplastic endometrial conditions in individuals with metabolic syndrome through molecular-genetic oncogenomic markers. *European scientific congress*. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. Madrid, Spain : Barca Academy Publishing, 2023. P. 22–24. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
11. Poliakova Y., Karnaukh A., Tolok O. Patient-oriented approach to the diagnosis and treatment of hyperplastic processes of the endometrium in patients with metabolic syndrome based on the determination of molecular-genetic markers of certain links in oncogenomics. *Science and technology: problems, prospects and innovations*. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. Osaka, Japan : CPN Publishing Group, 2023. P. 30–36. (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).
12. Poliakova Y., Sorokina I. Gray zone as a morphological criterion of endometrial status. Justification of conditions for precise diagnosis in screening determination of endometrial hyperplasia. *Current challenges of science and education*. Berlin :

MDPC Publishing, 2023. P. 32–33. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

13. Poliakova Y, Karnaukh A. Morphological analysis of the endometrial condition in women experiencing hyperplasia with metabolic syndrome. *Modern research in science and education*. Chicago : BoScience Publisher, 2023. P. 33–36. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*

14. Полякова Є. М. Особливості психологічного стану у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія та метаболічним синдромом. «Травневі наукові зібрання-2023» : збірник наукових матеріалів СХХІV міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Івано-Франківськ, 2023. С. 131–134. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

15. Полякова ЄМ. Аналіз клінічних спостережень діагностики та лікування гіперпластичних станів ендометрію при метаболічному синдромі . Achievements of 21st Century Scientific Community: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Internet Conference, Дніпро: FOP Marenichenko V.V; 2023, p. 364. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

16. Полякова ЄМ. Підхід, орієнтований для пацієнта, для діагностування та лікування гіперпластичних змін ендометрія у жінок із метаболічним синдромом на основі виявлення молекулярно-генетичних показників в різних етапах онкогеноміки. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference, Toronto: Perfect Publishing; 2023, p. 204–8. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*

