

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.18-27>



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Луцької НАМН України», гол. наук. співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Ю.О. ДУБОССАРСЬКА

д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро
ORCID: 0000-0002-4040-227X

З.М. ДУБОССАРСЬКА

д. мед. н., професор кафедри сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро
ORCID: 0000-0002-9271-7601

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Луцької НАМН України», зав. гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

О.В. ЗАНЬКО

к. мед. н., наук. співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1393-4115

Контакти:

Татарчук Тетяна Феофанівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Луцької НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
email: prof.tatarchuk@gmail.com

ВСТУП

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы в порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм. Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно і знаходяться в стромі при співвідношенні залоз до стромы 1:1. Статистичних даних щодо захворюваності на ГЕ в Україні немає.

Згідно з даними бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 21 за 2018–2019 рр., рак тіла матки характеризується незначущим зростанням показників як захворюваності, так і смертності. У загальній структурі злоякісних новоутворень жіночого населення України рак ендометрія (РЕ) займає третє місце (9,6%), а в структурі смертності – сьоме місце (5,8%). Рівень захворюваності на РЕ становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності – 8,4 на 100 тис. [1]. Пікових значень показник захворюваності на РЕ досягає у віці 60–64 роки, смертності – у віці 70–74 роки. У 2019 р. РЕ виявлено у IV стадії хвороби в 4,0% випадків. Впродовж року від часу встановлення діагнозу РЕ помирає кожна десята пацієнтка [1]. Саме тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієнток з ГЕ, особливо з атипією, набувають особливого значення для зниження вірогідності розвитку інвазивного раку тіла матки серед українських жінок репродуктивного та постменопаузального періоду.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Класифікація і фактори ризику ГЕ

З метою поліпшення відтворюваності результатів ВООЗ у 2014 р. ухвалила дворангову або бінарну класифікацію ГЕ: ГЕ без атипії та ГЕ з атипією (табл. 1) [2, 36, 37].

Фактори ризику ГЕ можна поділити на:

- менструальні фактори (раннє менархе, ановуляція – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, менопаузальний перехід, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза) [25, 26, 40];
- пухлини яєчників, які секретують естрогени, наприклад, гранульозноклітинні пухлини;
- ятрогенні фактори (медикаментозна стимуляція ендометрія в разі застосування монотерапії естрогенами як системної менопаузальної гормональної терапії (МГТ) при інтактній матці або тривалому прийомі тамоксифену) [24];

- супутні захворювання (підвищений індекс маси тіла (ІМТ) та ожиріння з надмірним периферичним перетворенням андрогенів на естрогени у жировій тканині, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, синдром Лінча, синдром Коудена) [2–7, 38].

Фактори ризику РЕ наведені у таблиці 2.

Приблизно 3–5% випадків раку тіла матки пов'язані зі спадковою причиною, і більшість із цих випадків зумовлена синдромом Лінча, також відомим як «спадковий неполіпозний колоректальний рак», високопенетрантний аутосомно-домінантний спадковий рак, викликаний дефектами в генах репарації невідповідності ДНК, включаючи MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 та EPCAM. Синдром Лінча є причиною більшості випадків спадкового раку тіла матки та колоректального раку і другою за частотою причиною спадкового раку яєчників (після синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників). Наявність синдрому Лінча підвищує пожиттєвий ризик розвитку раку товстої кишки (52–82%), РЕ (25–60%) та раку яєчників (4–24%). Поширеність синдрому Лінча серед населення становить приблизно від 1 на 600 до 1 на 3000 осіб. Інші новоутворення, пов'язані із синдромом Лінча, включають рак шлунка, рак тонкої кишки, гепатобіліарний рак, рак нирок та сечоводу, а також потенційно деякі типи раку молочної залози, певні пухлини головного мозку та пухлини сальних залоз шкіри [8].

Синдром Коудена – це аутосомно-домінантний стан, спричинений патогенними варіантами гена PTEN, який бере участь у контролі клітинного циклу. Він є відносно рідкісним, із поширеністю в популяції 1 на 200 000. Синдром Коудена є одним із гамартоматозних синдромів і має високий ризик розвитку раку молочної залози протягом усього життя (25–50%), РЕ (5–10%), колоректального раку (9%) та раку щитоподібної залози. У постраждалих осіб зазвичай спостерігається макроцефалія. Патогномонічні ураження шкіри, включаючи папіломатозні папули на обличчі та слизових оболонках, майже завжди наявні у віці до 30 років [8].

Діагностика

Збір анамнезу та фізикальне обстеження допомагають встановити фактори ризику ГЕ, скерувати жінку на обстеження, визначити або уточнити тактику ведення пацієнтки.

Таблиця 1. Класифікація GE за ВООЗ, 2014 р.

Термінологія 2014 р.	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний PE	Відносний ризик (ВР) прогресування інвазивного PE
Гіперплазія без атипії	Доброякісна GE Проста неатипова GE Комплексна неатипова GE Проста GE без атипії Комплексна GE без атипії	Низький рівень соматичних мутацій	< 1%	ВР 1,01–1,03
Гіперплазія з атипією	Проста атипова GE Комплексна атипова GE Інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія	Мікросателітна нестабільність Інактивація PAX2 Мутації PTEN, KRAS і CTNNB1 (β-катенін)	До 60%	ВР 14–45

CTNNB1 – катенін β1; KRAS – гомолог вірусного онкогена щурачої саркоми Кірстен v-Ki-ras2; PAX2 – парний бокс-ген 2; PTEN – аналог фосфатази й тензину

Таблиця 2. Фактори ризику PE

Фактор ризику	Відносний ризик (ВР)
Збільшення віку	1,4% поширеність PE у жінок у віці від 50 до 70 років
Монотерапія естрогенами при інтактній матці	Від 2 до 10
Терапія тамоксифеном	2
Раннє менархе	Невідомий
Пізня менопауза (після 55 років)	2
Відсутність пологів	2
СПКЯ (хронічна ановуляція)	3
Ожиріння	Для PE I типу: ВР 1,5 – для надмірної ваги; 2,5 – для ожиріння I ступеня; 4,5 – для ожиріння II ступеня; 7,1 – для ожиріння III ступеня (ІМТ ≥ 40,0 кг/м ²). Для PE II типу: ВР 1,2 – для надмірної ваги; 1,7 – для ожиріння I ступеня; 2,2 – для ожиріння II ступеня; 3,1 – для ожиріння III ступеня
Цукровий діабет	2
Естроген-секретуюча пухлина	Невідомий
Синдром Лінча	Від 22 до 50% ризику протягом життя
Синдром Коудена	Від 13 до 19% ризику протягом життя
Сімейна історія PE, яєчників, молочної залози або товстої кишки	Невідомий

У ході фізикального обстеження важливе значення має визначення ІМТ, тому що ожиріння є суттєвим чинником ризику GE (табл. 2). Необхідно звертати увагу на наявність проявів СПКЯ (гірсутизм, акне). Обстеження органів малого таза включає проведення дослідження шийки матки в дзеркала, бімануального дослідження [2, 3].

Лабораторна діагностика при GE включає:

- Мазок за Папаніколау за показаннями.
- Визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (β-субодиниця) в сироватці крові або сечі; експрес-тест на вагітність (при порушенні менструального циклу (МЦ)).
- Загальний аналіз крові, визначення рівня феритину в сироватці крові (скринінг залізодефіцитної анемії).
- У разі відсутності інших встановлених факторів ризику GE за підозри на гранульозноклітинну пухлину яєчників проводять визначення рівня сироваткового інгібіну В разом із рівнем естрадіолу [2, 3].

Інструментальні методи обстеження при GE включають біопсію ендометрія за допомогою пайпель-біопсії або гістероскопії, іноді – дилатації і кюретажу, а також трансвагінальне (ТВ) УЗД органів малого таза.

Біопсію ендометрія проводять пацієнткам з підозрою на GE у наступних випадках:

1. З аномальними матковими кровотечами (АМК) у віці 45 років і старше за наявності факторів ризику PE.

2. За результатами цитологічного дослідження шийки матки:

- за наявності атипових залозистих клітин ендометрія;
- за наявності атипових залозистих клітин всіх підкатегорій, крім ендометрія – якщо вік жінки ≥ 35 років або існує ризик PE (фактори ризику або симптоми);
- за наявності доброякісних клітин ендометрія в пацієнток віком ≥ 40 років, які також мають АМК або фактори ризику PE.

3. За іншими показаннями:

- моніторинг пацієнток з GE;
- скринінг жінок із високим ризиком PE (наприклад, синдром Лінча) [9].

Стани пацієнток з підозрою на GE, за яких необхідно віддавати перевагу перед пайпель-біопсією гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія:

- неінформативний зразок ендометрія за результатами пайпель-біопсії;
- якщо за результатами ТВ УЗД органів малого таза, біопсії ендометрія підозрюються внутрішньоматкові структурні аномалії (наприклад, поліпи);
- наявність зразка ендометрія доброякісного характеру в поєднанні з іншими ознаками, що вказують на високу ймовірність підозри на GE чи PE;
- наявність хронічної АМК;
- наявність стенозу шийки матки, при якому не вдалося виконати пайпель-біопсію;
- больовий синдром [2, 3].

У жінок репродуктивного віку з регулярними МЦ оптимальним терміном для гістероскопії є фолікулярна фаза циклу. Перед проведенням гістероскопії потрібно виключити вагітність. У жінок із нерегулярними менструаціями та в постменопаузі гістероскопія проводиться у будь-який день. Необхідно зауважити, що за наявності АМК адекватна візуалізація може бути ускладнена. Для рутинної гістероскопії антибіотикопротекція не рекомендується [10].

Метод дилатації й кюретажу (фракційного вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки) не є стандартом діагностики стану ендометрія, тому до нього необхідно вдаватися лише при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрія та/або виконання гістероскопії з прицільною біопсією.

При проведенні ТВ УЗД органів малого таза, доплерометрії та соногістерографії рекомендовано використовувати терміни, визначення та вимірювання для опису сонографічних особливостей уражень ендометрія і внутрішньоматкової патології відповідно до термінології Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group, IETA, 2009) [11].

- У жінок репродуктивного віку ТВ УЗД органів малого таза обмежується виявленням структурної патології матки та ендометрія, оскільки товщина ендометрія в нормі та при гіперплазії може бути однаковою в певному діапазоні [3].
- Для жінок із СПКЯ за відсутності кровотечі відміни при лікуванні прогестагенами або при АМК при ТВ УЗД органів малого таза порогове значення товщини ендометрія відповідає 7 мм. Потовщення ендометрія чи поліп ендометрія при СПКЯ потребують пайпель-біопсії або гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія [3].
- У жінок із постменопаузальною матковою кровотечею для початкової оцінки доцільні як біопсія ендометрія, так і ТВ УЗД. ТВ УЗД інформативне в разі виявлення тонкого М-ехо ендометрія (≤ 4 мм), враховуючи, що негативне прогностичне значення для РЕ перевищує 99% [12, 13, 40].

Зміни положення матки (hyperanteflexio або retroflexio uteri), ожиріння, супутні лейоміома матки, аденоміоз або операції на матці в анамнезі можуть утруднити отримання надійної трансвагінальної ультразвукової оцінки товщини та структури ендометрія.

Якщо тонке, чітке М-ехо ендометрія у жінки в постменопаузі з кровотечею адекватно не визначається, необхідно провести соногістерографію, офісну гістероскопію або забір зразків ендометрія [12].

- Якщо пайпель-біопсія не виявляє GE або PE в жінок із постійною або періодичною матковою кровотечею в постменопаузі, обов'язкове подальше обстеження, таке як гістероскопія або дилатація та кюретаж.

При постійній або періодичній матковій кровотечі в постменопаузі необхідно провести гістологічну оцінку ендометрія незалежно від його товщини, оскільки в рідкісних випадках PE (особливо II типу папілярний серозний, муцинозний, світлоклітинний) товщина ендометрія може бути меншою за 3 мм [12].

- Безсимптомне потовщення ендометрія у жінки в постменопаузі визначається як виявлений на ТВ УЗД ендометрій товщиною понад 5 мм без маткової кровотечі.

Показання для біопсії ендометрія при маткових кровотечах у жінок у постменопаузі з товщиною ендометрія більше 4–5 мм не слід екстраполювати на жінок із безсимптомним потовщенням ендометрія [14].

Жінку в постменопаузі, в якій при ТВ УЗД органів малого таза з доплерометрією виявлено безсимптомне потовщення ендометрія та інші ознаки, такі як підвищена васкуляризація, неоднорідність ендометрія, наявність внутрішньоматкової рідини із зависсю, або товщину ендометрія понад 11 мм, необхідно направити до акушера-гінеколога для подальшого обстеження [14].

Рішення щодо подальшого обстеження жінок із безсимптомним потовщенням ендометрія повинно прийматися індивідуально з урахуванням наявності факторів ризику PE, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія та пізня менопауза.

- Жінкам без маткової кровотечі, які отримують тамоксифен, не потрібно проводити планове ТВ УЗД органів малого таза для оцінки потовщення ендометрія [14].

Використання комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) або визначення біомаркерів не рекомендовано. Однак перед початком лікування атипової GE у жінок зі збереженням фертильності необхідно провести аналіз на пухлинний маркер яєчників CA 125, візуалізацію органів малого таза за допомогою ТВ УЗД та/або дифузійно-зв'язаної МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний PE [3, 23, 30].

Лікування

При динамічному спостереженні за результатами лікування GE використовують терміни: регрес, персистенція, прогресування та рецидив [3].

Регрес – відсутність у зразках ендометрія ознак гіперплазії/злюкисності або неінформативний зразок ендометрія з належним чином розміщеного пристрою (пайпель) для взяття зразків.

Персистенція – відсутність регресу або прогресування початкового підтипу GE після трьох місяців та більше.

Прогресування – розвиток атипової гіперплазії або PE.

Рецидив – повернення GE з атипією або без неї після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрія.

GE без атипії

Ризик прогресування GE без атипії до PE становить менше 5% протягом 20 років, у більшості випадків GE без атипії регресує без жодних втручань під час динамічного спостереження.

Необхідно виявити та за можливості усунути зворотні фактори ризику (табл. 2), зокрема ожиріння, овуляторну дисфункцію (наприклад, при СПКЯ, гіперпролактинемії), використання неадекватних режимів МГТ, естроген-продукуючу пухлину [3, 4, 9].

Ожиріння є основним фактором ризику, тому жінкам необхідно рекомендувати зниження надмірної ваги шляхом корекції дієти, підвищення фізичної активності та баріатричної хірургії [27–29].

Оліго- або аменорея в жінок із СПКЯ можуть спричинити схильність до GE і в подальшому PE. Належною практикою є рекомендувати лікування прогестагенами, щоб викликати кровотечу відміни принаймні кожні 3–4 місяці.

Для жінок у перименопаузі необхідно переглянути показання і режим застосування комбінованої МГТ, особливо стосовно співвідношення доз естрогену та прогестагену, а також способу введення цих гормонів. Для індукції регресу ГЕ без атипії часто достатньо корекції режиму комбінованої МГТ.

Для пацієнок з ГЕ без атипії допустиме динамічне спостереження з регулярною біопсією ендометрія, особливо якщо виявлені фактори ризику вдається усунути [3].

Пацієнткам необхідно повідомити, що лікування прогестагенами дає змогу досягти кращих показників регресу захворювання, ніж просте спостереження. Лікування прогестагенами показано жінкам, в яких не спостерігається регресу ГЕ без атипії після динамічного спостереження, а також жінкам із АМК [3, 36, 39].

Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) 52 мг (20 мкг/добу), має бути лікуванням першої лінії, оскільки вона забезпечує кращі показники регресу захворювання, має сприятливіший профіль лікування маткової кровотечі й менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами [2, 3].

Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, необхідно застосувати прогестагени у відповідних дозуваннях (табл. 3).

Прогестагени не слід використовувати у циклічному режимі, оскільки він менш ефективний для індукції регресу ГЕ без атипії у порівнянні з безперервним пероральним прийомом прогестагенів або використанням ЛНГ-ВМС [3, 31–33, 43]. Для досягнення гістологічного регресу ГЕ без атипії лікування ін'єкційними/пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців. Якщо жінка добре переносить ЛНГ-ВМС і не планує вагітніти, необхідно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву ГЕ, особливо якщо ЛНГ-ВМС полегшує симптоми АМК [3].

Необхідно враховувати вихідний ризик РЕ, супутні захворювання, наявність АМК і факторів лікування, зокрема відповідь, переносимість і дотримання режиму терапії, а також побажання пацієнтки. Динамічне спостереження за відповід-

дю на лікування повинно здійснюватися за допомогою біопсії ендометрія, яку також можна проводити зі встановленою ВМС. Біопсія ендометрія при ГЕ без атипії проводиться щонайменше кожні 6 місяців, хоча графік обстежень має бути індивідуальним і враховувати зміни в клінічному стані жінки [2, 3, 40]. Перед закінченням динамічного спостереження при ГЕ без атипії необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль з інтервалом у 6 місяців [3]. Жінкам з високим ризиком рецидиву з ІМТ 35 кг/м² або вище та пацієнткам, які приймали пероральні прогестагени, після отримання двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль потрібно проводити біопсію з інтервалом 6 місяців протягом принаймні 2 років, а потім – довгострокове спостереження зі щорічною біопсією ендометрія [3]. Якщо після завершення лікування спостерігається АМК, жінкам необхідно звернутися за консультацією до лікаря акушера-гінеколога, тому що це може вказувати на рецидив ГЕ [2, 3, 40].

Метод дилатації і кюретажу розглядається як лікувально-діагностична методика, що застосовується при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрія та/або виконання гістероскопії з прицільною біопсією.

Медикаментозне лікування залізодефіцитної анемії проводиться пероральними лікарськими засобами заліза.

У разі ГЕ без атипії не потрібно розглядати тотальну гістеректомію як терапію першої лінії, оскільки терапія прогестагенами у безперервному режимі забезпечує гістологічну й симптоматичну ремісію в більшості жінок і дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням [3].

Тотальна гістеректомія показана жінкам, які не бажають зберегти фертильність, якщо:

- під час динамічного спостереження відбувається прогресування до атипової ГЕ та РЕ;
- відсутній гістологічний регрес ГЕ без атипії, незважаючи на 12 місяців медикаментозного лікування;
- після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив ГЕ;
- зберігаються АМК;

Таблиця 3. Прогестини, що використовуються під час консервативного лікування ГЕ [2]

	Прогестин		Торгова назва*	Звичайні дози
Медоксипрогестерону ацетат	Перорально безперервно	Високі дози	Провера	100–200 мг/добу
		Низькі дози		2,5–20 мг/добу
	Перорально циклічно		Депо-провера	10–20 мг/добу по 10–12 діб/цикл
		Ін'єкційно		150 мг кожні 90 діб
Мегестролу ацетат	Високі дози		Мегейс	80–320 мг/добу
	Низькі дози			40 мг/добу
Норетиндрону ацетат	Перорально безперервно		Норлутат	5–15 мг/добу
	Перорально циклічно			15 мг/добу по 10–12 діб/цикл
Прогестерон			Прометріум	100–300 мг/добу
ЛНГ-ВМС			Мірена	20 мкг/добу

* Станом на 01.03.2021 р. в Україні не зареєстровані лікарські засоби з торговими назвами Провера, Мегейс, Норлутат, Прометріум, однак зареєстровані лікарські засоби з діючою речовиною мегестролу ацетат 160 мг (АТС-код L02AB01); прогестерон мікронізований 100 і 200 мг (АТС-код G03DA04).

- жінка відмовляється від біопсії ендометрія, медикаментозного лікування або не дотримується режиму лікування;
- є протипоказання чи непереносимість медикаментозного лікування [2, 3].

У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу [2, 3].

Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування ГЕ без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію (ДСО) разом із тотальною гістеректомією.

Стосовно жінок пізнього репродуктивного віку з ГЕ без атипії рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії зі збереженням яєчників, оскільки це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому [2, 3].

Абляція ендометрія для лікування ГЕ без атипії не рекомендується, оскільки неможливо забезпечити його повне та стійке руйнування, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для гістологічного дослідження ендометрія [3].

ГЕ з атипією (атипова ГЕ)

Оскільки в 60% пацієнок з атиповою ГЕ (АГЕ) вже розвинувся або розвинеться інвазивний РЕ, методом вибору для їх лікування є тотальна гістеректомія з ДСО [3]. При виконанні операції перевага віддається лапароскопічному методу. Через ризик поширення злоякісних новоутворень необхідно уникати морцеляції матки. Виконувати субтотальну (супрацервікальну) гістеректомію протипоказано [2, 3].

Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не є доцільними [2].

Жінкам у постменопаузі з АГЕ необхідно запропонувати ДСО разом з тотальною гістеректомією [2, 3]. Щодо жінок з АГЕ у пізньому репродуктивному віці рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; водночас слід розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, що може знизити ризик майбутнього злоякісного новоутворення яєчників [2, 3].

Стосовно жінок репродуктивного віку, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через ГЕ, необхідно розглянути можливість застосування монотерапії естрогенами як системної МГТ в разі відсутності протипоказань до неї до досягнення віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи [3].

Абляція ендометрія не рекомендується для лікування АГЕ через неможливість забезпечення повного та стійкого руйнування ендометрія, натомість утворення внутрішньоматкових синехій може перешкодити гістологічному дослідженню ендометрія [3].

Жінок, які бажають зберегти фертильність при АГЕ, необхідно попередити про ризики злоякісного новоутворення й подальшого прогресування до РЕ [3, 34, 43–45].

Перед початком лікування АГЕ зі збереженням фертильності необхідно провести обстеження, зокрема аналіз на пухлинний маркер СА 125, візуалізацію органів малого таза за допомогою ТВ УЗД та/або дифузійно-зваженої МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ [3].

При АГЕ рекомендовано лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС 52 мг; альтернативою є ін'єкційні або пероральні прогестагени у безперервному режимі (табл. 3); аналоги

гонадотропного релізинг-гормону тривалістю 6 місяців. Прогестерон для лікування АГЕ не використовують [43].

Для посилення лікувального ефекту також може бути доданий метформін навіть за відсутності метаболічного синдрому (МС) [2, 40–42].

Жінок потрібно заохочувати підтримувати ІМТ нижче 30 кг/м², оскільки в пацієнок із ожирінням рецидиви трапляються набагато частіше [2, 3, 9, 35].

Мінімальний перелік обстежень, необхідних для моніторингу ендометрія під час спостереження, передбачає збір детального анамнезу щодо симптомів та ознак, які вказують на захворювання, що прогресує, гінекологічне обстеження та біопсію ендометрія. Біопсію ендометрія при АГЕ необхідно проводити з інтервалом у 3 місяці, доки не буде отримано два негативних результати поспіль [3, 45].

Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими принаймні на двох поспіль негативних результатах біопсії ендометрія, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6 місяців впродовж 2 років і щороку після цього до усунення факторів ризику або виконання тотальної гістеректомії з ДСО [3].

Гістероскопію з прицільною біопсією ендометрія необхідно проводити у випадках, коли неможливо отримати задовільну пайпель-біопсію або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним.

ТВ УЗД органів малого таза може допомогти виключити захворювання яєчників, однак оцінка товщини ендометрія буде неінформативною через відсутність валідованих контрольних діапазонів і труднощі з отриманням точних вимірювань у разі встановленої ЛНГ-ВМС [3].

Використання МРТ або КТ під час спостереження при АГЕ не рекомендовано.

Необхідно наполегливо рекомендувати жінці тотальну гістеректомію з огляду на підвищений ризик РЕ:

- коли терапія зі збереженням фертильності не приводить до регресу АГЕ за 12 місяців або є ознаки прогресування до РЕ;
- якщо рецидив АГЕ виникає під час динамічного спостереження, адже в таких випадках під час дослідження вилучених тканин після гістеректомії часто виявляють РЕ;
- коли після медикаментозного лікування тривають АМК;
- при відмові жінки від спостереження за станом ендометрія або від медикаментозного лікування;
- після реалізації репродуктивної функції [2, 3].

У випадку рецидиву АГЕ, якщо жінка категорично відмовляється від тотальної гістеректомії, можна провести медикаментозне лікування за допомогою другого курсу прогестагенів ін'єкційно або аналогів гонадотропного релізинг-гормону протягом 6 місяців [2, 3].

Варіанти збереження фертильності передбачають кріоконсервацію яйцеклітин або ембріонів перед тотальною гістеректомією з ДСО, медикаментозне лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, а також тотальну гістеректомію зі збереженням яєчників і використання сурогатного материнства в майбутньому [3].

Мета дослідження – вивчити морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія жінок із матковою кровотечею в постменопаузі в залежності від маси тіла та наявності МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 114 жінок із матковою кровотечею в постменопаузі, яких було розподілено на 3 групи з урахуванням маси тіла та наявності МС. I групу складала 41 пацієнтка з надмірною масою тіла та ожирінням I-II ступеня, II групу – 43 жінки з МС, III групу (контрольну) – 30 пацієнток із нормальною масою тіла.

Всім пацієнткам I та III групи та 41 пацієнтці II групи виконали гістероскопію з подальшим морфологічним дослідженням відібраного матеріалу. Гістероскопію проводили за допомогою обладнання фірми Karl Storz (Німеччина) з оптикою 7,5 мм і кутом огляду 30° за загальноприйнятою методикою. Двом пацієнткам II групи була виконана пайпель-біопсія ендометрія, протипоказаннями до проведення гістероскопії була тяжка соматична патологія, яка обумовлювала високий ступінь анестезіологічного ризику. Пайпель-біопсію виконували за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornie.

Отриманий біопсійний зразок ендометрія фіксували у 10% розчині формаліну, робили серійні парафінові зрізи, пофарбовані гематоксилином та еозином і пікрофуксином за класичною методикою Ван-Гізона. Додатково проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до маркера проліферативної активності клітини Ki-67 (MIB-1), маркера інгібування апоптозу (B-клітинна лімфома (Bcl-2, клон 124)), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2, клон 4H12).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програми Statistica for Windows V. 13.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження патологія ендометрія була діагностована у 108 (94,74%) випадках, у тому числі в 40 (97,56%) жінок I групи, у 43 (100%) II групи та 25 (83,33%) пацієнток III групи (табл. 4).

У структурі виявленої патології ендометрія в I та III групі переважали поліпи ендометрія (ПЕ), які були виявлені у 34 (82,93%) та 25 (83,33%) пацієнток відповідно, тоді як в II групі ПЕ виявили лише в 11 (25,59%) пацієнток ($p_{1-3,2-3} < 0,05$).

Таблиця 4. Патологія ендометрія в жінок із матковою кровотечею в постменопаузі, абс. ч.

Патологія ендометрія	I група (n = 41)	II група (n = 43)	III група (n = 30)
Поліп ендометрія	34 (82,93%)*	11 (25,59%)	25 (83,33%)*
Атрофія ендометрія	1 (2,44%)	-	5 (16,67%)
ГЕ без атипії	6 (14,63%)*	22 (51,16%)	-
АГЕ	-	8 (18,60%)	-
РЕ	-	2 (4,65%)	-

* різниця достовірна відносно показника II групи

В I групі серед морфологічних варіантів ПЕ переважали залозисто-фіброзні поліпи атрофічного типу (28 (68,30%) випадків). Даний вид поліпів характеризувався наявністю атрофічних кістозно-розширених залоз, висланих низьким призматичним епітелієм та щільною фіброзною стромою. У 6 (14,63%) пацієнток ПЕ були гіперпластичними ($p < 0,05$). Даний морфологічний вид ПЕ характеризувався ГЕ без атипії та проліферативною активністю залоз поліпів.

ГЕ діагностували в переважній більшості пацієнток II групи – у 30 (69,76%) осіб, з них у 22 (51,16%) випадках – ГЕ без атипії та у 8 (18,60%) – АГЕ. Для жінок II групи з ГЕ без атипії характерними були збільшення залозистих та стромальних елементів, незначне переважання залозистого компонента, рівномірний розподіл в стромі кровоносних судин та відсутність клітинної атипії. У пацієнток II групи з АГЕ виявляли зони ядерної стратифікації, втрату полярності ядер і появу ядерців. В двох випадках на фоні ядерної атипії спостерігали також і цитоплазматичну атипію, яка проявлялась еозинофілією цитоплазми. Крім того, виявлено порушення співвідношення залоз до строми з переважанням залозистого компонента більше ніж на 55%. Залози переважно розміщувалися щільно і

лише в деяких ділянках були відокремлені стромою. Слід зазначити, що у пацієнток I групи частота ГЕ без атипії, яку було виявлено лише у 6 (14,63%) випадках, була достовірно нижчою порівняно з II групою, тоді як в контрольній групі ГЕ не спостерігалася. В 11 (25,59%) жінок II групи було виявлено ПЕ, причому в усіх випадках вони були гіперпластичними.

Звертає на себе увагу, що при морфологічному дослідженні у 1 (2,44%) жінки I групи та у 5 (16,67%) пацієнток контрольної III групи було діагностовано атрофічний ендометрій, який у всіх випадках характеризувався класичним виглядом несекреторних залоз зі сплосченим епітелієм, позбавленим мітотичної активності. У 2 (4,65%) жінок II групи було виявлено ендометріоїдний рак ендометрія I типу (табл. 4).

Рівень проліферації клітин в ендометрії оцінювали при імуногістохімічному дослідженні за експресією білка Ki-67, який є найпоширенішим маркером проліферативної активності та відображає величину проліферативного пулу. Ki-67-позитивні клітини розташовувались в ядрах епітеліальних клітин залоз та в ядрах строми ендометрія і виявлялись завдяки коричневому забарвленню (рис. 1).

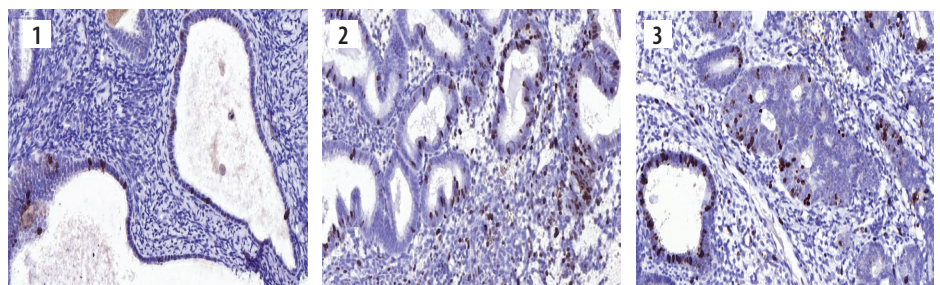


Рисунок 1. Експресія Ki-67 при патології ендометрія. Мікрофотографії, збільшення $\times 200$
 1. Експресія Ki-67 ядер епітелію залоз в атрофічному ПЕ у пацієнтки I групи.
 2. Експресія Ki-67 ядер епітелію залоз в ядрах залоз та в ядрах строми при ГЕ у пацієнтки II групи.
 3. Експресія Ki-67 ядер епітелію залоз при ГЕ у зонах фокальної атипії.
 Визначається проліферація клітин у ядрах строми та в межах судин у пацієнтки II групи.

Оцінка проліферативної активності показала, що експресія Ki-67 в залозах ендометрія була найвищою в II групі дослідження і склала $36,12 \pm 3,32\%$ порівняно з I та III групами, в яких даний показник сягав $3,12 \pm 1,82\%$ і $2,3 \pm 2,13\%$ відповідно ($p_{1-2,1-3} < 0,05$) (табл. 5). Порівняно з виразністю експресії Ki-67 в залозах, стромальний компонент характеризувався досить слабкою проліферативною активністю в II групі ($5,92 \pm 0,75\%$) та відсутністю експресії в усіх випадках I та III груп.

Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть – це фізіологічний процес, який полягає в селективному видаленні клітин і є необхідним для регулювання розмірів тканин та морфогенезу. Апоптоз індукується двома різними сигнальними шляхами: зовнішнім, пов'язаним зі втратою рецепторів, і внутрішнім, або мітохондріальним. Сімейство білків Bcl-2 було визначено найважливішим компонентом мітохондріального шляху. Члени сімейства Bcl-2 можуть сприяти або пригнічувати апоптоз, синтезуючи антиапоптичні (Bcl-2) або проапоптичні білки (BAX, BAK, BAD тощо). Ген Bcl-2, відповідальний за пригнічення апоптозу, має здатність блокувати широкий спектр апоптичних сигналів.

В когорті пацієнок нашого дослідження експресія Bcl-2 визначалась в залозах та стромі ендометрія (рис. 2). Результати експресії Bcl-2 продемонстрували, що рівень антиапоптозної активності в залозах був найвищим у II групі дослідження і склав $86,12 \pm 3,22\%$, а в I та III групах був вірогідно нижчим і склав $23,11 \pm 2,44\%$ та $26,05 \pm 2,51\%$ відповідно (табл. 5). При оцінці рівня експресії Bcl-2 в групах дослідження було виявлено, що експресія Bcl-2 в I групі у стромі ендометрія була вищою, ніж у залозах, складала $75,12 \pm 2,54\%$ та не відрізнялась від аналогічних показників II та III групи, де рівень експресії Bcl-2 у стромі склав $74,15 \pm 3,54\%$ та $75,31 \pm 1,54\%$ відповідно ($p > 0,05$).

ЦОГ-2 – це фермент, який у цитоплазматичній мембрані перетворює арахідонову кислоту на простагландин H_2 , а згодом – простагландин E_2 , який через певні аутокринні та паракринні шляхи регулює проліферацію клітин, диференціювання й апоптоз. Експресія ЦОГ-2 була виявлена в зразках ендометрія

Таблиця 5. Проліферативна та антиапоптозна активність ендометрія в досліджених групах

Показник	I група (n = 41)	II група (n = 43)	III група (n = 30)
Ki-67 Залози, %	$3,12 \pm 1,82^*$	$36,12 \pm 3,32$	$2,3 \pm 2,13^*$
Ki-67 Строма, %	$2,2 \pm 0,68$	$5,92 \pm 0,75$	$1,2 \pm 1,12$
Bcl-2 Залози, %	$23,11 \pm 2,44^*$	$86,12 \pm 3,22$	$26,05 \pm 2,51^*$
Bcl-2 Строма, %	$75,12 \pm 2,54$	$74,15 \pm 3,54$	$75,31 \pm 1,54$

* різниця вірогідна щодо показника II групи

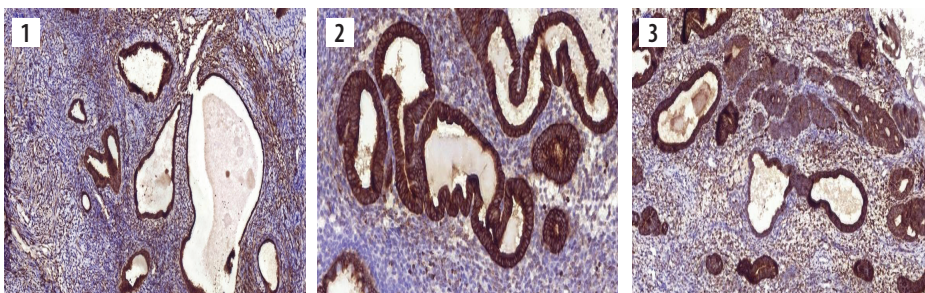


Рисунок 2. Експресія Bcl-2 при патологічних станах ендометрія.

Мікрофотографії, збільшення $\times 100$

1. Експресія Bcl-2 в епітелії залоз та клітинах стромі в ендометрії при ПЕ у пацієнтки I групи.
2. Експресія Bcl-2 в епітелії залоз та клітинах стромі в ендометрії при ГЕ без атипії у пацієнтки II групи.
3. Експресія Bcl-2 в ендометрії при АГЕ.

Визначається зниження експресії Bcl-2 в цитоплазмі клітин в ділянках атипії при ГЕ у пацієнтки II групи.

усіх учасниць нашого дослідження, з відмінністю лише в щільності залозистих і стромальних клітин та ступеню її вираженості. Згідно з результатами дослідження, в I та III групах ступінь експресії ЦОГ-2 був слабким (1+), причому експресія ЦОГ-2 визначалась лише в епітелії залоз та була відсутньою в стромі, тоді як в II групі експресія ЦОГ-2 визначалась як в епітелії залоз, так і в стромі (рис. 3).

Середня кількість залоз, в яких було виявлено експресію ЦОГ-2, становила у I групі $63,12 \pm 3,43\%$, що було менше порівняно з показником у II групі, де експресія ЦОГ-2 визначалась у $83,4 \pm 3,26\%$

залозистих клітин ($p < 0,05$). У III групі експресія ЦОГ-2 була найнижчою і дорівнювала $13,34 \pm 1,54\%$ ($p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$).

Згідно з дослідженнями, в яких оцінювали маркери проліферативної активності та апоптозу для діагностики патології ендометрія в жінок репродуктивного віку, експресія Bcl-2 у двофазному МЦ є циклічною: рівень Bcl-2 у залозах та стромі поступово зростає в проліферативній фазі та швидко знижується після початку секреторної фази [16–18]. Циклічність експресії Bcl-2 подібна до експресії естрогенових рецепторів типу α в залозах, а її зникнення в пізній секреторній фазі

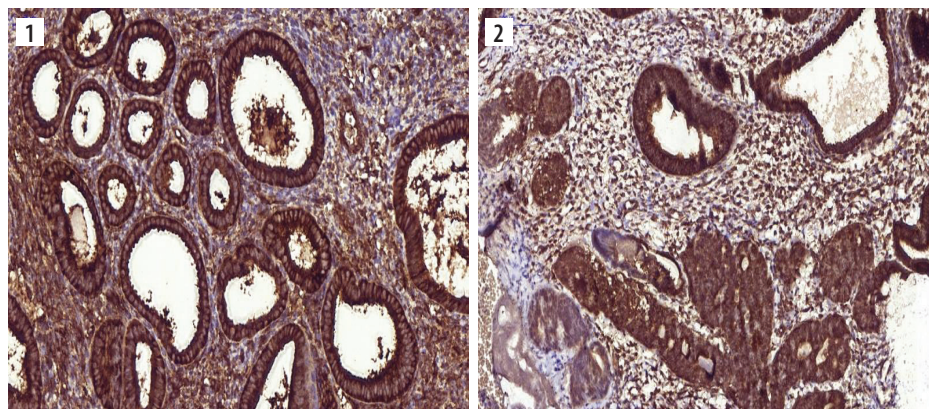


Рисунок 3. Експресія ЦОГ-2 при ГЕ у жінок II групи. Імуногістохімічне забарвлення з використанням моноклональних антитіл до ЦОГ-2. Мікрофотографії, збільшення $\times 200$

1. ГЕ без атипії. Помірна експресія ЦОГ-2 в цитоплазмі гіперплазованих залоз та в стромі.
2. АГЕ. Помірна експресія ЦОГ-2 в цитоплазмі атипичних залоз та в стромі.

узгоджується з появою в цій фазі апоптозу [15]. За умови відсутності двофазного МЦ у постменопаузі рівень Vcl-2 є низьким. Серед причин посилення процесів інгібування апоптозу і збільшення експресії Vcl-2 є інсулінорезистентність і підвищення рівня прозапальних цитокінів, що пояснює вплив ожиріння та цукрового діабету 2-го типу на розвиток патології ендометрія в даній категорії жінок [16–18].

В нашому дослідженні продемонстровано підвищення експресії ЦОГ-2 у жінок із ПЕ, що підтверджує роль запалення в генезі патології ендометрія, та з ГЕ. Результати проведеного дослідження відповідають даним систематичного огляду, в якому у 7 з 10 досліджень було виявлено підвищення експресії ЦОГ-2 при ГЕ [19].

ЦОГ-2 в нормі не синтезується у великій кількості. Підвищення синтезу ЦОГ-2 може бути індуковане системним запальним процесом, зокрема субклінічним запаленням при ожирінні або локальною запальною реакцією в ендометрії, зумовленою дією мікробних агентів. Стимулювати синтез ЦОГ-2 можуть такі медіатори запалення, як фактори росту та ендотоксини, крім того, секрецію ЦОГ-2 індукують естрогени та пригнічує прогестерон. Деякі автори зауважили, що в жінок із ожирінням рівень експресії ЦОГ-2 в ендометрії є достовірно вищим порівняно з показником жінок із нормальною масою тіла [20]. У свою чергу ЦОГ-2 регулює клітинну проліферацію, диференціацію, а завдяки здатності збільшувати експресію Vcl-2 даний фермент гальмує апоптоз [20]. Ці властивості ЦОГ-2 впливають не лише на виникнення ГЕ, а й на розвиток малігнізації. За результатами іншого дослідження, експресія ЦОГ-2 вдвічі підвищена при РЕ порівняно з ГЕ [21]. За даними огляду [22], в трьох дослідженнях описана тенденція до збільшення експресії ЦОГ-2 від ГЕ до розвитку РЕ. Деякі дослідники виявили статистично значуще перевищення експресії ЦОГ-2 при ГЕ та РЕ порівняно з показником при ПЕ [22]. Інші автори за результатами ретроспективного аналізу 43 біопсій ендометрія повідомили, що експресія ЦОГ-2 демонструвала тенденцію до збільшення при ГЕ та РЕ порівняно з показником при нормальному ендометрії [22]. В окремому дослідженні провели якісну і напівкількісну оцінку експресії ЦОГ-2, виявивши збільшення експресії ЦОГ-2 від ГЕ до РЕ. Автори висловили припущення, що інгібування ЦОГ-2 може відігравати важливу роль у припиненні прогресування ГЕ в РЕ [22].

ВИСНОВКИ

Ризик прогресування ГЕ без атипії до РЕ становить менше 5% протягом 20 років, у більшості випадків спостерігається регрес ГЕ без атипії без жодних втручань під час динамічного спостереження. Пацієнткам необхідно повідомити, що лікування прогестагенами дає змогу досягти кращих показників регресу захворювання, ніж просте спостереження. Лікування прогестагенами показано жінкам, в яких не спостерігається регресу ГЕ без атипії після динамічного спостереження, а також жінкам із аномальними матковими кровотечами. ЛНГ-ВМС 52 мг (20 мкг/добу) має бути лікуванням першої лінії, оскільки вона забезпечує кращі показники регресу захворювання, має сприятливіший профіль

лікування маткової кровотечі й менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами.

Оскільки в 60% пацієток з АГЕ вже розвинувся або розвинеться інвазивний РЕ, методом вибору для них є тотальна гістеректомія з двосторонньою сальпінгофоректомією.

Грунтуючись на даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, встановлено, що в жінок у період постменопаузи в структурі гіперпроліферативних захворювань ендометрія переважають ПЕ. Ризик розвитку ГЕ, а також її прогресування до РЕ збільшується в разі наявності МС. У групі пацієток з МС виявлено підвищення експресії Ki-67, Vcl-2 та ЦОГ-2 в залозах ендометрія порівняно з пацієнтками з нормальною вагою, надмірною масою тіла та ожирінням, в яких спостерігалось лише підвищення експресії Vcl-2 у стромі. Це підтверджує наявні дані про переважання процесів інгібування апоптозу над проліферацією у формуванні захворювань ендометрія в період постменопаузи та про поєднання гіперпроліферативних процесів та інгібування апоптозу у разі наявності МС. Підвищення експресії ЦОГ-2 за даними імуногістохімічного дослідження ПЕ та ГЕ свідчить про роль системного запалення на фоні МС в генезі розвитку гіперпроліферативних захворювань ендометрія.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 21. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. – Київ, 2020. *Bulletin of the National Cancer Registry No. 21. Cancer in Ukraine, 2018–2019. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. Kyiv (2020). Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm].*
2. Auclair, M.-H., Yong, P.J., Salvador, S., et al. "Society of Gynecologic Oncology of Canada Guideline No. 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia." *J Obstet Gynaecol Can* 41.12 (2019): 1789–1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
3. Gallos, I.D., Alazzam, M., Clark, T.J., et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top № 67. Management of Endometrial Hyperplasia (2016). Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
4. Renaud, M.-C., Le, T. "SOGC Clinical Practice Guidelines No. 291. Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 40.9 (2018): e703–e711. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.07.005
5. Черняєва, А.О. Рівень урикемії у хворих на цукровий діабет і антропометричні індекси: клініко-біохімічні кореляції / А.О. Черняєва, М.Р. Микитюк, Ю.І. Караченцев, Н.О. Кравчун // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2019. – № 2. – С. 73–80. *Cherniaeva, A.O., Mykytiuk, M.R., Karachentsev, Y.I., Kravchun, N.O. "The level of uricemia in patients with diabetes and anthropometric indices: clinical and biochemical correlations." Problems of endocrine pathology 2 (2019): 73–80. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.2.11*
6. Smith, R.A., von Eschenbach, A.C., Wender, R., et al. "American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers." *CA Cancer J Clin* 51 (2001): 38.
7. Setiawan, V.W., Yang, H.P., Pike, M.C., et al. "Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?" *J Clin Oncol* 31 (2013): 2607.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No. 793. Hereditary cancer syndromes and risk assessment." *Obstet Gynecol* 134 (2019): e143–9.
9. Reed, S.D., Urban, R.R. "Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia." Available from: <https://www.upToDate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia>.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion № 800. The use of hysteroscopy for the diagnosis and treatment of intrauterine pathology." *Obstet Gynecol* 135 (2020): e138–48.
11. Leone, F., Timmerman, D., Bourne, T., et al. "Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group." *Ultrasound Obstet Gynecol* 35 (2010): 103–112. DOI: 10.1002/uog.7487
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No. 734. The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding." *Obstet Gynecol* 131 (2018): e124–9.
13. Society of Gynecologic Oncology, American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (Reaffirmed 2019)." *Obstet Gynecol* 125 (2015): 1272–8.
14. Wolfman, W. "Reaffirmed SOGC Clinical Practice Guidelines No. 249. Asymptomatic Endometrial Thickening." *J Obstet Gynaecol Can* 40.5 (2018): e367–e377. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.03.005
15. Kanzaki, H. *Uterine Endometrial Function*. Springer, 2016.
16. Калугіна, Л.В. Синдром полікістозних яєчників: підхід до корекції метаболічних порушень / Л.В. Калугіна, Т.Ф. Татарчук // *Репродуктивна ендокринологія*. — 2020. — №2(52). — С. 54–60.
- Kalugina, L.V., Tatarchuk, T.F. "Polycystic ovary syndrome: approach to correction of metabolic disorders." *Reproductive Endocrinology* 2.52 (2020): 54–60. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.52.54-60
17. Troncon, J.K., Meola, J., Candido-dos-Reis, F.J., et al. "Analysis of differential genetic expression in endometrial polyps of postmenopausal women." *Climacteric* 20.5 (2017): 462–6. DOI: 10.1080/13697137.2017.1335701
18. Занько, О.В. Діагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи: автореф. дис. . . . к. мед. н. / О.В. Занько; ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». — Київ, 2018.
- Zanko, O.V. *Diagnosis, treatment and prevention of hyperproliferative diseases of the endometrium in postmenopausal women*. Thesis abstract for PhD degree. Kyiv (2018).
19. Pereira, A.K.C., Garcia, M.T., Pinheiro, W., et al. "What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps?" *Climacteric* 18.4 (2014): 498–502. DOI: 10.3109/13697137.2014.966240
20. Pinheiro, A., Antunes A., Andrade, L., et al. "Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity." *Molecular Medicine Reports* 9.6 (2014): 2335–41. DOI: 10.3892/Mmr.2014.2125
21. Saraiva, A.L.R., Payan-Carreira, F., Gärtner, I., et al. "Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in feline endometrial adenocarcinoma and in normal and hyperplastic endometria." *Reproduction in Domestic Animals* 50.2 (2015): 333–40. DOI: 10.1111/rda.12497
22. Sanderson, P.A., Critchley, H.O.D., et al. "New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia." *Human Reproduction Update* 23 (2017): 232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
23. Jacobs, I., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., et al. "Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKTOCS cohort." *Lancet Oncol* 12 (2011): 38–48.
24. Furness, S., Roberts, H., Marjoribanks, J., et al. "Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia." *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2012): CD000402.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Green-top Guideline No. 33*. London. RCOG (2014).
26. Антипкін, Ю.Г. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Резолюція експертної ради / Ю.Г. Антипкін, Ю.П. Вдовиченко, А. Граціоттін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук // *Репродуктивна ендокринологія*. — 2019. — №3 (47). — С. 8–12.
- Antypkin, Y.G., Vdovychenko, Y.P., Graziottin, A., et al. "Uterine bleeding and quality of life of a woman. Resolution of the expert council." *Reproductive Endocrinology* 3.47 (2019): 8–12. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.47.13-18
27. Argenta, P.A., Kassing, M., Truskinovsky, A.M., et al. "Bariatric surgery and endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study." *BJOG* 120 (2013): 795–800.
28. Modesitt, S.C., Hallowell, P.T., Slack-Davis, J.K., et al. "Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life." *Gynecol Oncol* 138 (2015): 238–45.
29. Jernigan, A.M., Maurer, K.A., Cooper, K., et al. "Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015): 350.e1–10.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Society of Gynaecological Endoscopy. *Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. Green-top Guideline No. 62*. London. RCOG (2011).
31. Gallos, I.D., Krishan, P., Shehmar, M., et al. "LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study." *Hum Reprod* 28 (2013): 2966–71.
32. Ismail, M.T., Fahmy, D.M., Elshmaa, N.S. "Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia." *Reprod Sci* 20 (2013): 45–50.
33. Behnamfar, F., Ghahiri, A., Tavakoli, M. "Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia." *J Res Med Sci* 19 (2014): 686–90.
34. Gallos, I.D., Yap, J., Rajkhowa, M., et al. "Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis." *Am J Obstet Gynecol* 207 (2012): 266.e1–12.
35. National Institute for Health and Care Excellence. *Fertility problems: assessment and treatment. NICE clinical guideline 156*. Manchester. NICE (2013).
36. Emons, G., Beckmann, M.W., Schmidt, D., et al. "New WHO classification of endometrial hyperplasias." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75 (2015): 135–6.
37. Zaino, R., Carinelli, S.G., Ellenson, L.H., et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition* ed. Lyon, France. WHO Press (2014).
38. Beavis, A.L., Cheema, S., Holschneider, C.H., et al. "Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk." *Gynecol Oncol Rep* 13 (2015): 71–5.
39. Gunderson, C.C., Fader, A.N., Carson, K.A., et al. "Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review." *Gynecol Oncol* 125 (2012): 477–82.
40. Armstrong, A.J., Hurd, W.W., Elguero, S., et al. "Diagnosis and management of endometrial hyperplasia." *J Minim Invasive Gynecol* 19 (2012): 562–71.
41. Shan, W., Wang, C., Zhang, Z., et al. "Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia." *J Gynecol Oncol* 25 (2014): 214–20.
42. Mitsuhashi, A., Sato, Y., Kiyokawa, T., et al. "Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer." *Ann Oncol* 27 (2016): 262–6.
43. Ørbo, A., Arnes, M., Vereide, A.B., et al. "Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens." *BJOG* 123 (2016): 1512–9.
44. Gonthier, C., Piel, B., Touboul, C., et al. "Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment." *Anticancer Res* 35 (2015): 6799–804.
45. Татарчук, Т.Ф. Гіперпластическі процеси ендометрія: що нового? / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, Т.Н. Тутченко // *Репродуктивна ендокринологія*. — 2015. — №5 (25). — С. 7–13.
- Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Tutchenko, T.N. "Endometrial hyperplastic processes: what's new?" *Reproductive endocrinology* 5 (2015): 7–13. DOI: 10.18370/2309-4117.2015.25.7-13

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Огляд літератури та власний досвід

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад.

О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Ю.О. Дубоссарська, д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

З.М. Дубоссарська, д. мед. н., професор кафедри сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

С.І. Регеда, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

О.В. Занько, к. мед. н., науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчити морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія в жінок із матковою кровотечею в постменопаузі в залежності від маси тіла і наявності метаболічного синдрому.

Матеріали та методи. У дослідження включили 114 жінок із матковою кровотечею в постменопаузі, яких було розподілено на 3 групи. I групу склали 41 пацієнтка з надмірною масою тіла та ожирінням I–II ступеня, II групу – 43 жінки з метаболічним синдромом, до III групи (контролю) включили 30 пацієнток із нормальною масою тіла. Всім пацієнткам I та III групи та 41 пацієнтці II групи виконали гістероскопію з морфологічним дослідженням відібраного матеріалу. Для діагностики патології ендометрія використовували патогістологічне та імуногістохімічне дослідження. Рівень проліферації клітин в ендометрії оцінювали при імуногістохімічному дослідженні з використанням моноклональних антитіл за експресією Ki-67, антиапоптотичну активність визначали за експресією Bcl-2 та циклооксигенази-2.

Результати. Патологія ендометрія була діагностована в 94,74% жінок. У структурі виявленої патології ендометрія в I групі та в III групі контролю переважали поліпи ендометрія – у 82,93% та 83,33% пацієнток відповідно, тоді як в II групі поліпи ендометрія було виявлено лише у 25,59% жінок. У переважній більшості (69,76%) пацієнток II групи діагностували гіперплазію ендометрія, з них у 51,16% випадків – гіперплазію без атиpii та у 18,60% – гіперплазію ендометрія з атипiєю.

Висновок. Частота гіперплазії була найвищою в жінок постменопаузального віку з метаболічним синдромом порівняно з пацієнтками з нормальною вагою, надмірною масою тіла та ожирінням. У групі жінок з метаболічним синдромом виявлено підвищення експресії Ki-67, Bcl-2 та циклооксигенази-2 у залозах ендометрія порівняно з пацієнтками з нормальною вагою та ожирінням, у яких спостерігалось лише підвищення експресії Bcl-2 у стромі. Це підтверджує наявні дані про переважання процесів інгібування апоптозу над проліферацією у формуванні захворювань ендометрія в період постменопаузи і про поєднання гіперпроліферативних процесів та інгібування апоптозу за наявності метаболічного синдрому.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, постменопауза, ожиріння, метаболічний синдром, імуногістохімічні маркери, проліферація, апоптоз.

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Literature review and own experience

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

Y.O. Dubossarska, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education Dnipro State Medical University, Dnipro

Z.M. Dubossarska, MD, professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro

S.I. Regeda, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the Gynecology Department, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

O.V. Zanko, PhD, researcher, Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

Purpose of the study: to examine the morphological and immunohistochemical features of the endometrium in postmenopausal women with uterine bleeding, depending on body weight and metabolic syndrome.

Materials and methods. The study included 114 women with postmenopausal uterine bleeding. Women were divided into 3 groups. Group I included 41 patients with overweight and obesity class I–II, group II – 43 women with metabolic syndrome, group III (control) consisted of 30 patients with normal body weight. Hysteroscopy with morphological analysis of biopsied material was performed for all patients of groups I and III and 41 patients of group II. Pathohistological and immunohistochemical analysis were used to diagnose endometrial pathology. The level of cell proliferation in the endometrium was assessed by immunohistochemical analysis using monoclonal antibodies for Ki-67 expression; antiapoptotic activity was determined by the Bcl-2 and COX-2 expression.

Results. Endometrial pathology was diagnosed in 94.74% of women. Endometrial polyps in the structure of the identified pathology prevailed in group I and control group III (82.93% and 83.33%, respectively), while endometrial polyps were detected in 25.59% of women in the group II. Endometrial hyperplasia was diagnosed in the vast majority (69.76%) in group II, hyperplasia without atypia was detected in 51.16% and endometrial hyperplasia with atypia in 18.60%.

Conclusions. Endometrial hyperplasia value was higher in postmenopausal women with metabolic syndrome compared to patients with normal weight, overweight and obesity. There was an increase of Ki-67, Bcl-2 and COX-2 expression in the endometrial glands in women with metabolic syndrome in comparison to patients with normal weight and obesity, for which only increased Bcl-2 expression in the stroma was observed. This confirms the existing data on the predominance of the apoptosis inhibition over proliferation in the formation of endometrial diseases in the postmenopausal period and confirms the combination of hyperproliferative processes and apoptosis inhibition if there is metabolic syndrome.

Keywords: endometrial hyperplasia, postmenopause, obesity, metabolic syndrome, immunohistochemical markers, proliferation, apoptosis.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Обзор литературы и собственный опыт

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад.

Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», главный научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Ю.А. Дубоссарская, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, г. Днепр

З.М. Дубоссарская, д. мед. н., профессор кафедры семейной медицины ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, г. Днепр

С.И. Регеда, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующая отделением гинекологии ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Е.В. Занько, к. мед. н., научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Цель исследования: изучить морфофункциональные и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с маточным кровотечением в постменопаузе в зависимости от массы тела и наличия метаболіческого синдрома.

Материалы и методы. В исследование включили 114 женщин с маточным кровотечением в постменопаузе, которые были разделены на 3 группы. I группу составила 41 пациентка с избыточной массой тела и ожирением I–II степени, II группу – 43 женщины с метаболіческим синдромом, в III группу (контроля) включили 30 пациенток с нормальной массой тела. Всем пациенткам I и III группы и 41 пациентке II группы выполнили гістероскопію с морфологическим исследованием отобранного материала. Для диагностики патологии эндометрия использовали патогістологическое и иммуногістохіміческое исследование. Уровень пролиферации клеток в эндометрии оценивали при иммуногістохіміческом исследовании с использованием моноклональных антител для экспрессии Ki-67, антиапоптотическую активность определяли по экспрессии Bcl-2 и циклооксигеназы-2.

Результаты. Патология эндометрия была диагностирована у 94,74% женщин. В структуре выявленной патологии эндометрия в I группе и в III группе контроля преобладали полипы эндометрия у 82,93% и 83,33% пациенток соответственно, тогда как во II группе полипы эндометрия были выявлены лишь у 25,59% женщин. У подавляющего большинства (69,76%) пациенток II группы диагностировали гиперплазию эндометрия, из них в 51,16% случаев – гиперплазию без атипии и в 18,60% – гиперплазию эндометрия с атипией.

Выводы. Частота гиперплазии эндометрия была высокой у женщин постменопаузального возраста с метаболіческим синдромом по сравнению с пациентками с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением. В группе женщин с метаболіческим синдромом выявлено повышение экспрессии Ki-67, Bcl-2 и циклооксигеназы-2 в железах эндометрия по сравнению с пациентками с нормальным весом и ожирением, у которых наблюдалось только повышение экспрессии Bcl-2 в строме. Это подтверждает существующие данные о преобладании процессов ингибирования апоптоза над пролиферацией в формировании заболеваний эндометрия в период постменопаузы и о сочетании гиперпроліферативных процессов и ингибирования апоптоза при наличии метаболіческого синдрома.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, постменопауза, ожирение, метаболіческий синдром, иммуногистохимические маркеры, пролиферация, апоптоз.