

УДК 616-007.61:618.14:615.357:577.171.6:612.63.03

DOI

ХАСХАЧИХ Д. А., ПОТАПОВ В. О., КУКІНА Г. О., ГАПОНОВА О. О.,
ПЕННЕР К. В., РЕЗНІЧЕНКО В. В., НЕЧАСВ В. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра акушерства та гінекології, м. Дніпро

ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ПРОГЕСТЕРОНА (PR-A І PR-B) ЯК ПРЕДИКТОРІВ РЕЦИДИВУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОГЕСТИНІВ

Мета дослідження. Покращення діагностики та прогнозування ефективності патогенетичного лікування прогестинами гіперплазії ендометрія без атипії, на основі дослідження експресії рецепторів прогестерону (PR-A і PR-B) та їх співвідношення в тканині ендометрія.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження у 40 пацієнток репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами, у яких за результатами гістологічного дослідження тканини ендометрія була діагностована гіперплазія ендометрія без атипії. Контрольну групу склали 15 пацієнток у яких після лікування відбулися гістологічні зміни ендометрія секреторного типу. Матеріал для морфологічного та імуногістохімічного дослідження отримували шляхом вишкрібання порожнини матки. Дослідження рецепторів прогестерону (PR-A і PR-B) проводилось імуногістохімічним методом в лабораторії імуногістохімії ДДМА. Всі пацієнтки отримували лікування мікронізованим прогестероном в дозі 400 мг/добу в безперервному режимі на протязі 6 міс. Для визначення ефекту від використання прогестинів проводилося контрольне дослідження шляхом вишкрібання порожнини матки через 6 місяців та визначалась ефективність лікування за гістологічними змінами ендометрія.

Результати досліджень. Проведене лікування показало, що у 74% жінок відбулася гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту, у 18,7% була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ). У 7,3% жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (КНГЕ). До призначення лікування спостерігалася низька експресія PR-A в залозах ендометрія ($P = 0,013$) і стромі ($P < 0,001$) та висока експресія PR-B в залозах ендометрія ($P = 0,001$) при біопсії ендометрія. Жінки зі співвідношенням PR-A:PR-B ≤ 1 до лікування мають більший високий ризик рецидиву (71%) у порівнянні з жінками зі співвідношенням PR-A: PR-B > 1 (19%; $P < 0,001$). За результатами дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективно проведеною терапією, спостерігалось зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65%, що має статистично значущий зв'язок з рецидивом гіперплазії ендометрія.

Висновки. Терапія гіперплазії ендометрія без атипії препаратами прогестерону може бути в 74% неефективна при низькій експресії рецепторів до прогестерону в клітинах ендометрія. Імуногістохімічна експресія PR-A і PR-B при біопсії ендометрія та їх співвідношення в залозах та стромі до початку лікування з використанням прогестинів виявляється цінним прогностичним фактором рецидиву гіперплазії ендометрія. Тому при вирішенні питання про призначення препаратів прогестинів для лікування неатипової гіперплазії ендометрія рекомендовано дослідження експресії рецепторів в клітинах ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія без атипії, імуногістохімія, рецептори прогестерону, терапія, прогнозування, резистентність до прогестерону.

Актуальність вивчення гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена неухильним зростанням частоти цієї патології. Спираючись на дані до-

сліджень, в розвинених країнах в рік реєструється понад 200 тисяч нових випадків і загалом складає в структурі гінекологічної патології 8,7 – 30,6%, су-

проводжуючись високим ризиком злякисної трансформації при відсутності лікування [1,2,3]. Серед пацієнок, страждаючих доброякісними захворюваннями ендометрія, зустрічаються жінки всіх вікових груп, але здебільшого репродуктивного віку, що зумовлює соціальну значущість проблеми [4,5]

Незважаючи на впровадження розроблених діагностично-лікувальних методів відзначається неухильний ріст захворюваності, великий відсоток рецидивів 2,5 – 64,7%, навіть на фоні проведення патогенетично обумовленої гормональної терапії гіперплазії ендометрія [6,7,8,9]

Клініцисти доволі часто зіштовхуються з проблемою неефективності традиційної терапії. Спостерігається питома вага гормонально-резистентних форм гіперплазії ендометрію, що обумовлює рецидиви даного захворювання та є показаннями для проведення оперативного лікування. Вищезазначене обумовлює необхідність розробки нових або удосконалення існуючих підходів до діагностично-лікувальних критеріїв даного захворювання з урахуванням сучасних даних про етіопатогенетичні механізми його виникнення, новітніх технологій морфо- і імуногістохімічних досліджень маркерів проліферативної активності та апоптозу клітин в тканині гіперплазованого ендометрія [10,11,12,13].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращення діагностики та прогнозування ефективності патогенетичного лікування прогестинами гіперплазії ендометрія без атипії, на основі дослідження експресії рецепторів прогестерону (PR-A і PR-B) та їх співвідношення в тканині ендометрія.

МЕТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено проспективне дослідження у

60 пацієнок репродуктивного віку (35-46 років) з аномальними маточними кровотечами (АМК). За результатами гістологічного дослідження у 40 пацієнок була діагностована гіперплазія ендометрія без атипії. Контрольну групу склали 15 жінок, у яких за результатами дослідження була виявлена трансформація ендометрія відповідаюча фазі менструального циклу. Проведено імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону в гістологічних блоках ендометрію. Для дослідження використовували набори реагентів і моноклональних антитіл клітинних маркерів фірми LabVision, DAKO. Всі пацієнтки отримували лікування мікронізованим прогестероном (Лютеїна) в дозі 400 мг/добу в безперервному режимі на протязі 6 міс. з подальшим гістологічним дослідженням ендометрію шляхом вишкрібання порожнини матки в пізню секреторну фазу та повторним імуногістохімічним дослідженням експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Office 365 A1 for faculty №1003BFFD8C8E8B0D. Використаний параметричний аналіз. Обчислювали значення середнього арифметичного (M) і середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою t коефіцієнта Стьюдента. Для порівняння якісних ознак застосовувався критерій χ^2 (ксі-квадрат). Розходження вважали статистично достовірними при $p < 0,05$ (95 % рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективною проведеною терапією, спостерігалось зниження експресії рецепторів до ПР на 65% (рис.1).

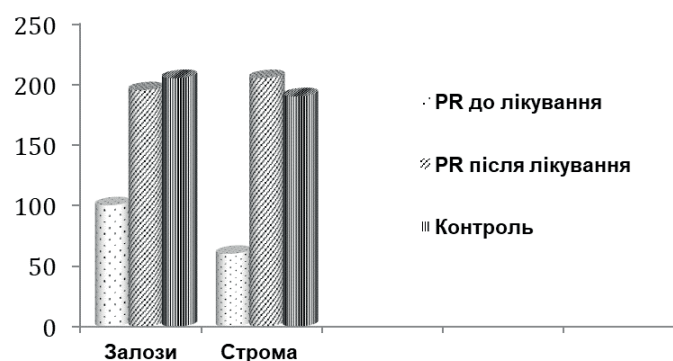


Рис. 1. Експресія рецепторів до прогестерону (PR) у жінок з ГЕ при відсутності ефекту від лікування прогестинами.

В результаті проведеного лікування було виявлено зниження відношення залоз ендометрія до строми, зменшення кількості залозистого епітелію.

Таблиця 1

**Дослідження експресії рецепторів до прогестерона (PR-A і PR-B)
у жінок репродуктивного віку з ГЕ без атипії (M±m)**

Експресія рецепторів, IRS,%		До лікування (n=60)		Після лікування (n=60)		Контрольна, n=15
		ПНГЕ, n=26	КНГЕ, n=14	ПНГЕ, n=26	КНГЕ, n=14	
PR-A	залози	4,0±0,4 ¹	5,1±0,3 ¹	6,1±0,7 ¹	7,7±0,7 ¹	15,2±1,2
	строма	3,6±0,7 ¹	3,3±0,6 ¹	5,1±0,9 ²	8,2±0,4 ¹	60,8±1,6
PR-B	залози	75,6±6,4 ²	89,9±7,6 ²	73,6±5,4 ¹	91,1±6,7 ¹	25,2±1,3
	строма	120,4±11,5 ¹	123,4±9,2 ²	115,6±8,5 ¹	119,7±8,2	155,3±16,5

Примітки:¹ – значення достовірно ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою;

² – значення достовірно ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольною групою.

Після проведеного лікування мікронізованим прогестероном, за результатами морфологічного дослідження зішкрібів ендометрія, у всіх 15 жінок контрольної групи (100%) відбулася регресія гіперплазованого ендометрія і спостерігалася гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту. Експресія рецепторів та співвідношення рецепторів до прогестерона (PR-A і PR-B) жінок цієї групи була взята як контрольне значення для визначення змін у жінок основної групи.

Загалом, після проведеного лікування мікронізованим прогестероном, за результатами морфологічного дослідження зішкрібів ендометрія, у 37 жінок (82,2%) відбулася регресія гіперплазованого ендометрія і спостерігалася гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту. Після проведеного лікування на протязі 6 місяців з використанням 400 мг/добу прогестину в основній групі жінок групі жінок з співвідношенням в залозах і стромі ендометрія PR-A:PR-B>1, та спостерігалася наступна гістологічна картина: у жінок 14,3% була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія. У 2 4,4% жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, тобто спостерігалася прогресування захворювання. Таким чином, біля 18,7% жінок мали відсутність ефекту від застосування мікронізованого прогестерону при лікуванні ГЕ без атипії, що дозволяє виділити їх в групу прогестерон-резистентної форми ГЕ без атипії, для лікування якої повинні бути використані інші методи терапії.

Проведене лікування показало, що тільки у 29% жінок з співвідношенням PR-A:PR-B ≤ 1 до лікування відбулася гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту. У жінок з відсутністю ефекту від лікування у 63,7% була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ). У 36,3% жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (КНГЕ). В цій групі спостерігалася низька експресія PR-A в залозах ендометрія ($P = 0,013$) і стромі ($P < 0,001$) і висока експресія PR-B в залозах ендометрія ($P = 0,001$). У 6 жінок (13,3%) була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія. У 2 (4%) жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, тобто спостерігалася прогресування захворювання. Таким чином, біля 18% жінок мали відсутність ефекту від застосування мікронізованого прогестерону при лікуванні ГЕ без атипії, що дозволяє виділити їх в групу прогестерон-резистентної форми ГЕ без атипії, для лікування якої повинні бути використані інші методи терапії.

ВИСНОВКИ

Виходячи з отриманих даних можна стверджувати, що гіперплазія ендометрія потребує міждисциплінарного підходу до лікування як гінекологів, так і морфологів для вивчення рецепторного профілю та проліферативного потенціалу гіперпластичних процесів матки та вибору подальшої тактики лікування. Так, терапія гіперплазії ендометрія без атипії препаратами прогестерону неефективна при низькій експресії рецепторів до прогестерону в клітинах ендометрія.

метрія та співвідношенням PR-A:PR-B \leq 1 в залозах і стромі ендометрія. Тому при вирішенні питання про призначення препаратів для лікування неатипової гіперплазії ендометрія рекомендовано дослідження експресії рецепторів в клітинах ендометрія. Імуногістохімічне дослідження може вирішити питання про прогнозування фармакологічного ефекту від терапії, вибір методу лікування, а також скоротити час від очікування відповіді від терапії прогестероном, зменшити частоту рецидивуючої гіперплазії, дозволить покращити віддаленні результати лікування, що підвищить якість життя пацієнток.

ПЕРСПЕКТИВА ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

Вищезазначені дослідження підтверджують необхідність розробки нових сучасних підходів до діагностики та лікування гіперплазії ендометрія без атипії з урахуванням етіопатогенетичних механізмів виникнення даного захворювання. При використанні новітніх технологій імуногістохімічних та морфогістохімічних технологій досліджень маркерів клітин в тканинах гіперплазованого ендометрія можлива регресія гіперплазованого ендометрія і гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту у жінок зі зниженою експресією рецепторів прогестерону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григоренко А. Н. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов / А. Н. Григоренко, А. Б. Гордийчук // *Репродуктивная гинекология*. – 2017. – № 3 (35). – С. 31–43.
2. Татарчук Т. Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т. Ф. Татарчук, О. В. Бурлака, К. О. Корінна // *Ліки та життя*. – 2015. – № 1. – С. 100–101.
3. Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 631. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol* – 2015. – Vol. 125. – P. 1272–1278.
4. Clark T. J. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice / T. J. Clark, D. Neelakantan, J. K. Gupta // *Eur J of Obstet Gynecol and Rep. Bio.* – 2006. – Vol. 125. – P. 259–264.
5. Dolapcioglu K. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study / K. Dolapcioglu, A. Boz, A. Baloglu // *Clin Exp Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 122–126.
6. Shao R. Progesterone receptor isoforms A and B: new insights into the mechanism of progesterone resistance for the treatment of endometrial carcinoma / R. Shao // *Ecancermedalscience*. – 2013. – Vol. 7. – P. 381.
7. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER- alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia / A. B. Vereide, T. Kaino, G. Sager [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2006. – Vol. 101. – № 2. – P. 214–223.
8. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Ye. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, I. V. Zhulkevych // *Вісник наукових досліджень*. – 2019. – № 2. – С. 47–52.

9. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.
10. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – Казань, 2004. – 456 с.
11. Хариет Э. Р. Иммуноцитохимия: электронная микроскопия / Э. Р. Хариет, К. С. Гаттер // *Молекулярная клиническая диагностика. Методы* : Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги. – М. : Мир, 1999. – 558 с.
12. Хасхачих Д. А. Вплив рівня експресії рецепторів статевих гормонів на ефективність гормонального лікування гіперплазії ендометрія без атипії / Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов // *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів гінекологів України*. – Рівне : ПП Естеро, 2018. – С. 203–208.
13. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Orbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936-943.

REFERENCES

1. Hryhorenko, A.N., & Hordiichuk, A.B. Endometrial hyperplasia: there are more questions than answers. *Reproduktyvna hinekolohiia*, 2017.3 (35), 31-43 [in Russian].
2. Tatarchuk, T.F., Burlaka, O.V., Korinna, K.O. Drug therapy of endometrial hyperproliferative processes, *Liky ta zhyttia*, 2015.1, 100–101 [in Ukrainian].
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2015. 125, 1272-1278.
4. Clark, T.J., Neelakantan, D., & Gupta, J.K. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. *Eur J of Obstet Gynecol and Rep. Bio*, 2006. 125, 259-264.
5. Dolapcioglu, K., Boz, A., & Baloglu, A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013. 40 (1), 122-126.
6. Shao, R. Progesterone receptor isoforms A and B: new insights into the mechanism of progesterone resistance for the treatment of endometrial carcinoma. *Ecancermedalscience*, 2013. 7, 381.
7. Vereide, A.B., Kaino, T., Sager, G., Arnes, M., & Orbo, A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER- alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*, 2006.101, 2, 214-223.
8. Gorban, N.Ye., Zadorozhna, T.D., Vovk, I.B., & Zhulkevych, I.V. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of scientific research*, 2019. 2, 47-52.
9. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology. *Journal of Medicine and Life*, 2019. 12 (3), 266-270.
10. Petrova, S.V., & Raikhlyna, N.T. (Ed.) Guidance on the immunohistochemical diagnosis of human tumors. Kazan, 2004. 456 [in Russian].
11. Khariyet, E.R., & Gatter, K.S. Immunocytochemistry: electron microscopy. *Molecular clinical diagnosis. Methods*. S. Kherrington, Dzh. Makgi eds., transl. from en. Moscow: Mir, 1999. 558 [in Russian].
12. Khaskhachyk, D.A., & Potapov, V.O. The increase in expression of receptors for hormones to the effectiveness of hormonal expression of endometriosis without atypical. *Zb. nauk. pr. Asotsiatsii akusheriv hinekolohiv Ukrainy*, 2018. 203-208 [in Ukrainian].
13. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Orbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. 2019. *BJOG*;126(7):936-943.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ
РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА (PR-A
И PR-B) КАК ПРЕДИКТОРА РЕЦИДИВА
ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ
ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОГЕСТИНОВХАСХАЧИХ Д. А., ПОТАПОВ В. А.,
КУКИНА Г. А., ГАПОНОВА Е.А.,
ПЕННЕР Е.В., РЕЗНИЧЕНКО В.В.,
НЕЧАЕВ В.В.

Цель исследования. Улучшение диагностики и прогнозирование эффективности патогенетического лечения прогестинами гиперплазии эндометрия без атипии, на основе исследования экспрессии рецепторов прогестерона (PR-A и PR-B) и их соотношения в тканях эндометрия.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование в 40 пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, у которых по результатам гистологического исследования ткани эндометрия была диагностирована гиперплазия эндометрия без атипии. Контрольную группу составили 15 пациенток в которых после лечения произошли гистологические изменения до эндометрия секреторного типа. Материал для морфологического и иммуногистохимического исследования получали путем выскабливания полости матки. Исследование рецепторов прогестерона (PR-A и PR-B) проводилось иммуногистохимическим методом в лаборатории иммуногистохимии ДГМА. Все пациентки получали лечение микронизированным прогестероном в дозе 400 мг / сут в непрерывном режиме в течение 6 мес. Для определения эффекта от использования прогестинов проводилось контрольное исследование путем выскабливания полости матки через 6 месяцев и определялась эффективность лечения по гистологическим изменениям эндометрия.

Результаты исследований. Проведенное лечение показало, что у 74% женщин состоялась гистологическая нормализация соотношения стромального и эпителиального компонента, у 18,7% была диагностирована простая неатипичная гиперплазия эндометрия (ПНГЭ). У 7,3% женщин была диагностирована комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия (КНГЭ). До назначения лечения наблюдалась низкая экспрессия PR-A в железах эндометрия ($P = 0,013$) и строме ($P < 0,001$) и высокая экспрессия PR-B в железах эндометрия ($P = 0,001$) при биопсии эндометрия. Женщины с соотношением PR-A: PR-B ≤ 1 к лечению имеют более высокий риск рецидива (71%) по сравнению с женщинами с соотношением PR-A: PR-B > 1 (19%; $P < 0,001$). По результатам исследования женщин с отсутствием эффекта от проводимой терапии, в отличие от женщин с эффективно проведенной терапией, наблюдалось снижение экспрессии рецепторов к прогестерону на 65%, что имеет статистически значимую связь с рецидивом гиперплазии эндометрия.

Выводы. Терапия гиперплазии эндометрия без атипии препаратами прогестерона будет в 74% не эффективна при низкой экспрессии рецепторов к прогестерону в клетках эндометрия. Иммуногистохимическая экспрессия PR-A и PR-B и их соотношение в строме и железах при биопсии эндометрия до назначения терапии прогестинами является ценным прогностическим фактором рецидива гиперплазии эндометрия. Поэтому при решении вопроса о назначении прогестинов для лечения гиперплазии эндометрия без атипии рекомендуется исследование экспрессии рецепторов в эндометрии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия без атипии, иммуногистохимия, рецепторы прогестерона, терапия, прогнозирование, резистентность к прогестерону.

SUMMARY

THE VALUE OF THE EXPRESSION OF
PROGESTERONE RECEPTORS (PR-A AND
PR-B) AS PREDICTORS OF RECURRENCE
OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA
AFTER THERAPY WITH PROGESTINSKHASKHACHIKH D. A., POTAPOV V.O.,
KUKINA G.O., GAPONOVA E.A.,
PENNER K.V., REZNICHENKO V.V.,
NECHAEV V.V.

The aim of the study. Improving diagnostics and predicting the effectiveness of pathogenetic treatment with progestins of endometrial hyperplasia without atypia, based on the study of the expression of progesterone receptors (PR-A and PR-B) and their ratio in endometrial tissues.

Materials and methods. A prospective study was performed in 40 patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding, who were diagnosed with endometrial hyperplasia without atypia based on histological examination of endometrial tissue. The control group consisted of 15 patients in whom after treatment there were histological changes to the endometrium of the secretory type. Material for morphological and immunohistochemical studies was obtained by scraping the uterine cavity. The study of progesterone receptors (PR-A and PR-B) was performed by immunohistochemistry in the laboratory of immunohistochemistry DDMA. All patients received treatment with micronized progesterone at a dose of 400 mg / day continuously for 6 months. To determine the effect of progestin use, a control study was performed by scraping the uterine cavity after 6 months and the effectiveness of treatment was determined by histological changes of the endometrium.

Research results. The treatment showed that 74% of women had histological normalization of the ratio of stromal and epithelial component, 18.7% were diagnosed with simple atypical endometrial hyperplasia (PNGE). Complex atypical endometrial hyperplasia (CNGE) was diagnosed in 7.3% of women. Prior to treatment, low PR-A expression in the endometrial glands ($P = 0.013$) and stroma ($P < 0.001$) and high PR-B expression in the endometrial glands ($P = 0.001$) were observed during endometrial biopsy. Women with a PR-A: PR-B ≤ 1 ratio before treatment had a higher risk of recurrence (71%) compared with women with a PR-A: PR-B > 1 ratio (19%; $P < 0.001$). According to a study of women with no effect from the therapy, in contrast to women with effective therapy, there was a decrease in the expression of progesterone receptors by 65%, which has a statistically significant relationship with recurrence of endometrial hyperplasia.

Conclusions. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia with progesterone drugs will be 74% ineffective with low expression of progesterone receptors in endometrial cells. immunohistochemical expression of PR-A and PR-B and their ratio in the stroma and glands during endometrial biopsy before progestin therapy is a valuable prognostic factor for recurrence of endometrial hyperplasia. Therefore, when deciding on the appointment of progestins for the treatment of endometrial hyperplasia without atypia, it is recommended to study the expression of receptors in the endometrium.

Key words: endometrial hyperplasia without atypia, immunohistochemistry, progesterone receptors, therapy, prognosis, progesterone resistance.