

УДК 618.14-007.61-036.1-037-07-08-084-053.8

DOI: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250974

НІКІТІНА І.М., МИКИТИН К.В.

Сумський державний університет

## КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

*Проблема гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) у жінок репродуктивного віку викликає підвищену увагу клініцистів, оскільки є потенційною причиною зниження фертильності і ризику розвитку онкологічної патології, що невпинно зростають за останні роки у більшості країн світу, у тому числі і в нашій країні.*

**Мета роботи:** підвищення якості діагностики, лікування і об'єктивізація прогнозу рецидивування гіперплазії ендометрія на підставі визначення маркерів апоптозу, проліферації, рецепторного і оксидативного статусу у жінок репродуктивного віку.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилося на базі гінекологічного відділення Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2017-2020 рр. Обстежено 96 пацієнток репродуктивного віку з морфологічно підтвердженим діагнозом гіперплазії ендометрія за відсутності гормональної терапії протягом останніх 3 місяців. Контрольну групу склали 36 пацієнток без патології ендометрія. Гістероскопію проводили з 6-го по 11-й день менструального циклу. Хірургічний матеріал піддавали морфологічному дослідженню. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія проводили за загальноприйнятою методикою на базі кафедри патоморфології Сумського державного університету.

**Результати і обговорення.** Рецидивуючі форми гіперплазії ендометрія без атипії розвиваються внаслідок збільшення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів при простій та складній формі патології, що супроводжується максимально вираженими змінами процесів ліпопероксидації (збільшення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (в 2,4 і 2,8 рази рівня дієнових кон'югатів, в 1,3 і 2,2 рази вмісту малонового діальдегіду,  $p < 0,05$ ) і зниженням потужності антиоксидантного захисту (падіння активності каталази в 1,2 рази, супероксиддисмутази в 1,3 рази,  $p < 0,05$ ) у жінок з гіперплазією ендометрія відповідно у порівнянні з практично здоровими.

**Висновки.** Розроблений комплекс заходів оптимізує лікування пацієнтів, забезпечує повноцінне формування нормальної структури ендометрія, оптимізацію менструального циклу, що призводить до зниження частоти рецидиву гіперплазії ендометрія на 32,5 %, поліпшення фертильності і реалізації репродуктивної функції на 42,9 %.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрію, прогестеронові і естрогенові рецептори, морфологічне дослідження ендометрію, маркери апоптозу, проліферації.

Однією з головних умов народження здорової дитини є гінекологічне здоров'я матері. За умови низьких показників народжуваності в Україні проблема збереження репродуктивного здоров'я є надзвичайно актуальною та набуває високої медико-соціальної значимості, у свою чергу, є якісним критерієм показника відтворення населення на популяційному рівні. В умовах економічних негараздів, високого рівня смертності та зниження народжуваності гостро постають питання охорони репродуктивного здоров'я, що вже певний час знаходиться у фокусі міжнародної уваги та реалізується «Планом дій з охорони

сексуального і репродуктивного здоров'я і підтримку виконання «Порядку денного в галузі сталого розвитку на період до 2030 р. в Європі – нікого не залишити без уваги» [1, 2, 3].

До індикаторів репродуктивного здоров'я, як складової відтворення населення, відноситься захворюваність жінок, зокрема у прегравідарному періоді, кількість абортів, безпліддя [4]. Репродуктивне здоров'я формує основу демографічного потенціалу та є необхідною передумовою приросту населення, оновлення його кількісного і якісного складу, що відповідає соціально-демографічним потребам. Протягом останніх десяти-

річ в Україні утримується тенденція негативного рівня репродуктивного здоров'я населення внаслідок впливу соціально-економічної нестабільності в державі, падіння рівня життя, погіршення екологічних умов життєдіяльності населення країни. У зв'язку з цим, проблема збереження репродуктивного здоров'я, як чинника приросту населення, підвищення показника народжуваності є стратегічним напрямком, що може сприяти зниженню показника репродуктивних втрат [1, 3]. Питання безплідності характеризується поширеністю від 9 % до 18 % загальної популяції, створюючи значне фінансове навантаження навіть у країнах із високим рівнем економіки [5].

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) у жінок репродуктивного віку є потенційною причиною зниження фертильності і ризику розвитку онкологічної патології [6, 7]. Це найпоширеніша патологія матки у жінок дітородного віку, частота якої не має тенденції до зниження. За даними наукової літератури, ГЕ становить 15–40 % всієї гінекологічної патології [8]. Виникнення повторних епізодів гіперплазії ендометрія (44,1–64,7 %) і онконастороженість (до 45,1 %) є вирішальними факторами у виборі органозберігаючих операцій, котрі ведуть до втрати репродуктивної функції [1, 4, 5, 7].

Незважаючи на численні дослідження, ні етіологія, ні патогенез гіперпластичних процесів ендометрію досі не з'ясовані, тому варіанти лікування не є повністю обґрунтованими. Традиційно провідну роль у патогенезі гіперплазії ендометрію у пацієнтів репродуктивного віку відводять підвищеним концентраціям естрогенів, що виникають внаслідок відсутності або недостатнього антиестрогенного ефекту прогестерону [9]. Є загальновідомим той факт, що естрогени стимулюють саме ріст залоз ендометрія, а прогестини – його стромального компонента, тому високі дози естрогенів на тлі зниження продукції прогестерону призводять до надмірної проліферації та кістозного розширення залоз, недорозвитку строми, що сприяє переважанню залозистого компонента, а саме виникненню гіперплазії ендометрія. Отже, від динамічної рівноваги даних гормонів відповідно залежить стан ендометрія, оскільки лише їх оптимальне співвідношення протягом фаз менструального циклу забезпечує повноцінну проліферацію і секреторну трансформацію ендометрія [10]. Не дивлячись на те, що саме гіперестрогенія вважається тригером розвитку гіперплазії ендометрія, більшість науковців розглядають і інші патогенетичні механізми

розвитку цієї патології, які можуть бути причиною неефективності гестагенної терапії [11]. На сьогоднішній день до кінця не з'ясовані механізми відсутності адекватної відповіді на гормональне лікування окремих пацієнток з ГЕ, а також не відомі причини виникнення рецидивів захворювання. Тому застосування лише традиційної гормональної терапії, що діє лише на системному рівні, в ряді випадків не забезпечує належного ефекту. Складність і неоднорідність її патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія створюють труднощі в призначенні патогенетично обґрунтованої терапії [6, 10, 12, 13].

Результати наукових досліджень останніх років свідчать на користь інфекційно-запальної концепції розвитку гіперпластичних процесів ендометрія та ролі хронічного ендометриту та пов'язаної з ним підвищеної продукції імуннокомпетентними клітинами факторів росту, що стимулюють мітотичну активність клітин ендометрія [14]. На тлі хронічного ендометриту змінюється експресія гестагенних рецепторів, що втрачають чутливість до дії прогестерона та його аналогів. Нечутливість клітин-мішеней до гормональної терапії при ГЕ в багатьох випадках обумовлена перемиканням клітинної регуляції на гормон-незалежні і рецепторні механізми [15, 16]. Ці особливості відіграють ключову роль не лише у розвитку гіперпластичних процесів, а й нерідко слугують причиною рецидивів. Тому вивчення іммуногістохімічних маркерів може надати можливість охарактеризувати інтенсивність структурної перебудови ендометрія при різних варіантах гіперплазії та виявити тригерні чинники порушення тканинного ремоделювання. Дослідження маркерів апоптозу, проліферації, рецепторного статусу і параметрів оксидативного стресу та стану редокс-потенціалу для визначення інтенсивності проліферативних процесів ендометрія дозволить удосконалити тактику ведення пацієнток з гіперплазією ендометрія.

Згідно нового клінічного протоколу «Гіперплазія ендометрія» 2021 року, гормональна терапія, яка спрямована на супресію ендометрія, є основним терапевтичним етапом ГПЕ після хірургічного видалення змінених тканин з їх подальшим гістологічним дослідженням. Гестагени є найбільш часто і успішно застосовуваними препаратами для лікування гіперплазії ендометрія без атипії. Механізм їх дії спрямований на пригнічення мітотичної активності клітин як ендо-, так і міометрія, що сприяє його залозистій супресії [2, 3, 14]. Мета терапії ГПЕ

у жінок репродуктивного віку полягає не лише у пригніченні гіперпроліферативних змін, а ще і у відновленні нормальних циклічних процесів в ендометрії, що забезпечує його функціональну спроможність. Включення в комплексне лікування ГПЕ препаратів рослинного походження, що сприяють регуляції трофіки, кровопостачання, метаболічних процесів та функціонального стану ЦНС, та таких, що мають як гормоноподібну, так і антигормональну дію є доречним у зв'язку з нейроендокринною етіологією даної патології. Таким засобом, завдяки надзвичайно великій доказовій базі його ефективності, нами був вибраний фітоніринговий препарат, що містить спеціальний екстракт прутняка звичайного (*Vitex Agnus Castus*) стандартизований за вмістом циклічних дитерпенів – BNO 1095. Високотехнологічна суміш дитерпенів та інших біологічно активних речовин, що міститься в препараті, здійснює комплексний вплив на стан нейроендокринної регуляції жіночої репродуктивної системи, усуваючи явища відносного естрогенного домінування і дисбаланс гонадотропінів за рахунок усунення гіперпролактинемії, нормалізації лютеїнової фази менструального циклу з підвищенням продукції прогестерона, а також за рахунок прямого агоніс-

тичного впливу на  $\beta$ -естрогенові рецептори, які активують процеси апоптоза у гормончутливих тканинах, сприяє нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги (рис. 1), має прогестеронмодуючу та антипроліферативну дію на залозисті та стромальні компоненти репродуктивних органів, здійснює протизапальний, протинабряковий, спазмолітичний та седативний ефекти [17, 18].

Дослідження німецьких вчених Геттінгенського університету (W. Wuttke1, H. Jarry1, V. Christoffel, B. Spengler et al., 2015 р.) довели конкурентну спроможність ізофлавону апігеніну у складі фітонірингового екстракту BNO 1095 у блокуванні активних рецепторів естрогена порівняно з естрадіолом: *Vitex Agnus Castus* заміщає радіоактивно мічений ліганд із препарату цитозольного естрогена, виготовленого з ендометрія, проявляючи при цьому антагонізм до  $\beta$ -естрогенових рецепторів, які, на відміну від  $\alpha$ -естрогенових рецепторів (які активуються переважно естрадіолом) запускають процеси апоптозу та пригнічують мітотичну активність клітин. Таким чином, екстракт BNO 1095 чинить і пряму антипроліферативну дію, та здійснюючи в результаті цього антипроліферативну дію на ендометрій [1, 2, 14, 18].



Рис.1. Схема впливу екстракту BNO 1095 (*Vitex Agnus Castus*) на стан нейро-ендокринної регуляції жіночої репродуктивної системи.

Отже, фармакологічні ефекти, що притаманні препарату *Agnus Castus* дозволили його включити на ряду з гестагенами у комплексну

терапію лікування гіперплазії ендометрія без атипії у пацієнок репродуктивного віку.

**МЕТА РОБОТИ.** Підвищення якості діагностики, лікування і об'єктивізація прогнозу рецидивування гіперплазії ендометрія на підставі визначення маркерів апоптозу, проліферації, рецепторного і оксидативного статусу у жінок репродуктивного віку.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Дослідження проводилося на базі гінекологічного відділення Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2017-2020 рр. На підставі інформованої згоди в дослідження були включені 96 пацієнток репродуктивного віку з морфологічно підтвердженим діагнозом неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) за відсутності гормональної терапії протягом останніх 3 місяців та 36 практично здорових пацієнток.

В залежності від застосованого лікування усіх пацієнток було поділено на групи: до основної групи увійшли хворі з верифікованою неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія (поліпи тіла матки та неатипова гіперплазія ендометрія) (n=96), котрі, залежно від застосованої терапевтичної тактики, були поділені на дві групи: 1-ша група (n=44) отримувала традиційну терапію дігидрогестероном по 10 мг двічі на день з 16-го по 25-й день циклу протягом 3 місяців. У її склад увійшли 1в (n=24) – жінки з вперше виявленою неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія, 1р (n=20) – з рецидивуючою гіперплазією та поліпами ендометрія; та 2-га група (n=52), відповідно 2в (n=26) – жінки з вперше виявленою неатиповою гіперплазією і поліпами ендометрія та 2р (n=26) – з рецидивуючою гіперплазією та поліпами ендометрія. Жінкам цієї групи була призначена комплексна оптимізована терапія дігидрогестероном по 10 мг двічі на день з 16-го по 25-й день менструального циклу та спеціальний екстракт вітексу священого ВНО 1095 по 4 мг один раз на добу протягом 3 місяців. Контрольну групу склали 36 пацієнток без патології ендометрія. Усі процедури були проведені відповідно до етичних стандартів відповідального комітету з експериментів на людях та Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої у 1983 році.

Критеріями включення пацієнтів в експеримент був гістологічно підтверджений діагноз гіперпластичного процесу ендометрія (з нетиповою гіперплазією та поліпами ендометрія згідно з класифікацією патології ендометрія BOOЗ (2014)).

Критеріями виключення були злякисні новоутворення геніталій, поєднані доброякісні за-

хворювання матки, що потребували радикального оперативного втручання в об'ємі гістеректомії, наявністю загальних протипоказів до проведення інвазивних внутрішньоматкових втручань, важкої соматичної, ендокринної або психічної патології, інфекційної патології жіночої сечостатевої сфери у стадії загострення.

На момент першого візиту усім жінкам після збору анамнезу і об'єктивного обстеження проводили гінекологічний огляд. УЗД органів малого таза виконували з використанням трансвагінального датчика у II-у фазу менструального циклу. Показанням до проведення гістероскопії слугувало виявлення під час ультрасонографії ознак гіперплазії ендометрія (товщина ендометрія > 16 мм, ендометріально-матковий коефіцієнт > 0,33). З метою контролю ефективності лікування на 84-й день спостереження виконували аспіраційну біопсію ендометрія.

Гістероскопію проводили під внутрішньовенною анестезією із застосуванням твердоволоконної оптики фірми «KARL STORZ» з 6-го по 11-й день менструального циклу (зі збереженням менструальним циклом). Після повного видалення патологічно зміненої тканини ендометрія було проведено її гістологічне дослідження. Біопсію ендометрія проводили на 19–23-й день МЦ за допомогою аспіраційного зонда. Матеріал для біопсії фіксували у 10% нейтральному формаліні.

Клінічне спостереження здійснювали в динаміці: на момент включення в дослідження, через 3 і 6 місяців лікування і через 1 і 3 місяці по закінченню терапії.

Хірургічний матеріал та тканини ендометрія, отримані за допомогою гістероскопії та аспіраційної біопсії ендометрія, піддавали морфологічному дослідженню. Подальшу обробку проводили за стандартною загальноновизнаною уніфікованою методикою [30, 31]. Гістологічне дослідження тканини ендометрія проводили за загальноприйнятою методикою [30] на базі кафедри патоморфології Сумського державного університету.

Дослідження гістологічних зразків проводили за допомогою світлового мікроскопа Nikon Eclipse (Ci-E) за допомогою цифрової відеокамери згідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки ендометрію фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, а потім фіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили за загальноприйнятою методикою [30]. Ультратонкі

зрізи, зроблені на ультрамікротомі UMPT-7, контрастували з уранілацетатом, цитратом свинцю Рейнольдса та досліджували під електронним мікроскопом PEM-125K.

Імуногістохімічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою з демаскуванням антигенів в СВЧ-печі на серійних парафінових зрізах ендометрія, поміщених на скельця, вкриті полі-L-лізином. Вивчення рецепторного апарату ендометрія включало оцінку експресії естрогенових (EP), прогестеронових рецепторів (PR), маркера проліферації Ki-67 в епітелії залоз і клітинах стромы ендометрія. Використовувалися моноклональні антитіла до  $\alpha$ -EP (клон SP1, у розведенні 1: 200), PR (клон YR85, розведення 1: 350), Ki-67 (клон MIB-1). Рівень дієних кон'югатів (ДК) у плазмі крові визначали на спектрофотометрі «СФ-46» (Росія). Вміст малонового діальдегіда (МДА) в плазмі крові і активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитарній масі, рівні  $\alpha$ -токоферолу і активності каталази оцінювали на спектрофлуориметрі «Solar» SM 2203 (Білорусь). Вміст гормонів (дигідроепіандростерон (ДГЕА), прогестерон, тестостерон, естрадіол, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і пролактину) в плазмі крові визначали з використанням імуноферментного аналізатора «AxSYM» (2004 р., США). УЗД органів малого таза проводили на апараті Philips Envisor-C HD.

Всі діагностичні та терапевтичні маніпуляції проводились після письмової згоди пацієнтів на обстеження та лікування відповідно до протоколу, затвердженого Комітетом з біоетики (№53 / 03.06.2019). Згода на хірургічне лікування була отримана до початку лікування.

Отримані дані обробляли за допомогою стандартних статистичних методів за допомогою персонального комп'ютера HP PREMIER EXPERIENCE від MicrosoftWord 2010, графіку будували за допомогою Microsoft Excel. Статистичну обробку проводила програма Статистика 10.

**РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.** Вік обстежуваних жінок коливався від 18 до 49 років (у середньому  $34,52 \pm 2,51$ ). Вивчення скарг пацієнок обстежуваних груп показало, що абсолютну більшість із них турбували обильні менструації або їх затримка. Середній вік менархе в основній групі склав  $13,4 \pm 0,6$  роки, у контрольній групі –  $13,1 \pm 0,3$  роки.

При детальному аналізі порушень менструального циклу (ПМЦ) виявлено, що найчастіше спостерігали нерегулярний цикл та метрорагію ( $12,5 \pm 2,39$ ) % серед жінок основної групи. Найчастіше у обстежуваних жінок основної групи визначали хронічні запальні захворювання органів малого таза (сальпінгіти, 23,9 %), що свідчить про патогенетичну роль запального фактора у розвитку гінекологічної патології.

При цьому при розгляді окремих груп відзначали тенденцію до збільшення частки жінок із нерегулярним циклом у групах жінок з рецидивуючою НГПЕ порівняно з групами жінок з вперше виявленою НГПЕ (18,3 проти 8,1 %,  $p=0,16$ ) та до збільшення частки жінок із метрорагією у групі жінок з поєднаною рецидивуючою НГПЕ на противагу групі з вперше виявленою НГПЕ (17,7 проти 6,5 %,  $p=0,10$ ). У інших випадках статистично значущої різниці не було відмічено. Так, найбільшу частку ПМЦ спостерігали в жінок із рецидивуючою НГПЕ – ( $61,3 \pm 6,2$ ) % у 1р групі та ( $53,3 \pm 6,4$ ) % - у 2р групі, в той час, як у пацієнок, у яких були верифікована вперше виявлена НГПЕ, цей діагноз встановлено лише у третини ( $32,3 \pm 5,9$ ) %,  $p=0,002$  та  $p=0,03$  відповідно) випадків. Це можна розглядати як один із важливих клінічних маркерів рецидивуючого гіперпластичного процесу ендометрія навіть на догоспітальному етапі.

При аналізі структури екстрагенітальної патології в усіх обстежуваних групах було виявлено переважання захворювань шлунково-кишкового тракту, частина жінок відмічала патологію сечовидільної системи, третя частина жінок мала надлишкову вагу (табл.1).

У ході наукового дослідження виявлено, що гіперпластична патологія ендометрія розвивалася на тлі екстрагенітальних захворювань у 64,3 % при вперше виявленій НГПЕ і 76,2% – при рецидивуючій НГПЕ ( $p<0,05$ ), при цьому досить часто мало місце два і більше захворювань.

Анамнез репродуктивної функції виявив, що пологів в анамнезі у пацієнтів основної групи було на 24,2 % менше, ніж у контрольній, ( $p<0,05$ ). У обстежених жінок основної групи в анамнезі частіше зустрічалося наявність вакуум-аспірацій і мимовільних викиднів, в порівнянні з пацієнтами контрольної групи ( $p<0,05$ ).

Таблиця 1

**Структура екстрагенітальної патології в анамнезі обстежуваних жінок**

Екстрагенітальні захворювання в анамнезі	Основна група (n=96)		Контрольна група (n=36)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хвороби серцево-судинної системи	7	7,3	3	8,3
Хвороби шлунково-кишкового тракту	12	12,5	11	30,6
Хвороби сечовидільної системи	10	10,4	7	19,4
Хвороби нервової системи	2	2,1	-	
Ожиріння	34	35,4	10	27,8
Хвороби кістково-м'язової системи	1	1,1	1	2,8

При ультрасонографії матки виявлено, що поздовжній розмір матки в обстежуваних групах достовірно не відрізнявся і склав  $62,3 \pm 0,64$  мм. Передньо-задній розмір матки в основній групі склав  $45,3 \pm 0,54$  мм, а в контрольній групі –  $43,2 \pm 0,47$  мм і суттєво до та після проведеного лікування не змінювався.

Одним із основних діагностичних ультразвукових критеріїв ГПЕ є його товщина, яка змінювалася у динаміці лікування. У жінок, котрі отримували комбіноване лікування (гестагени та екстракт прутняка звичайного) товщина ендометрію в динаміці після лікування достовірно зменшувалася від  $18,2 \pm 1,47$  мм до  $10,9 \pm 1,75$  мм ( $p < 0,05$ ) і практично не відрізнялася від показника контрольної групи, де вона коливалася від  $1,6 \pm 1,98$  до  $9,8 \pm 2,75$  мм ( $p < 0,05$ ). При цьому рельєф порожнини матки та зовнішній контур М-ехо залишалися без змін.

Можно відмітити також достовірне зниження ендометріально-маткового коефіцієнта (ЕМК) у підгрупі, що отримували комбіновану терапію з  $0,39 \pm 0,05$  до  $0,24 \pm 0,06$  після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка відмічалась і в пацієток, що отримували монотерапію гестагенами ( від  $0,41 \pm 0,04$  до  $0,22 \pm 0,08$ ).

Достовірної відмінності рівнів гормонів: ДГЕА, прогестерону, тестостерону, естрадіолу, ЛГ, ФСГ і пролактину в сироватці крові пацієток основної групи у порівнянні з контрольною групою не виявлено і їх концентрації знаходились в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ).

При імуногістохімічному дослідженні рецепторного статусу ендометрія обстежуваних груп встановлено, що серед жінок контрольної групи та пацієток з рецидивуючою ГПЕ існують достовірно значимі відмінності в експресії естрогенових рецепторів (рис.2).

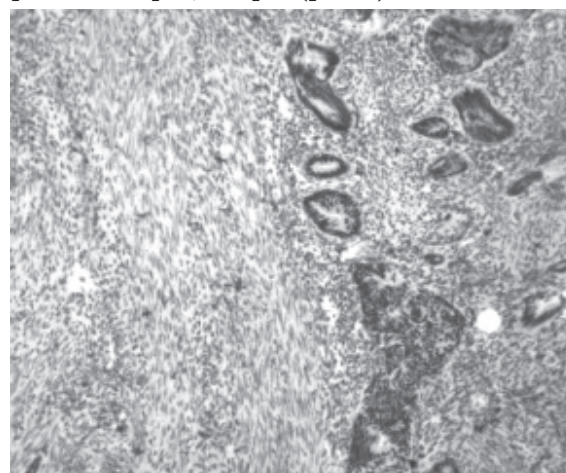


Рис. 2. Ядерна експресія естрогенових рецепторів у клітинах ендометрія жінок основної групи.

Аналогічні результати були отримані при аналізі експресії рецепторів прогестерону. У 2в групі виявлено, що експресія ПР перевищувала експресію ЕР зі статистично значущою різницею як в залозах ( $12,8 \pm 0,7$  проти  $8,5 \pm 1,2$ ,  $p = 0,004$ ), так і в стромі ( $12,2 \pm 0,6$  проти  $7,2 \pm 0,5$ ,  $p = 0,0007$ ). У 1в групі статистично значущих відмінностей не виявлено при тенденції до збільшення ПР по відношенню ЕР в стромі ( $8,2 \pm 2,0$  проти  $4,5 \pm 0,7$ ,  $p = 0,07$ ). Кількість позитивних ЕР в залозах і стромальному компоненті не мала

статистично значимих відмінностей в 1в і 2в групах, подібно рівню ПР (рис. 3).

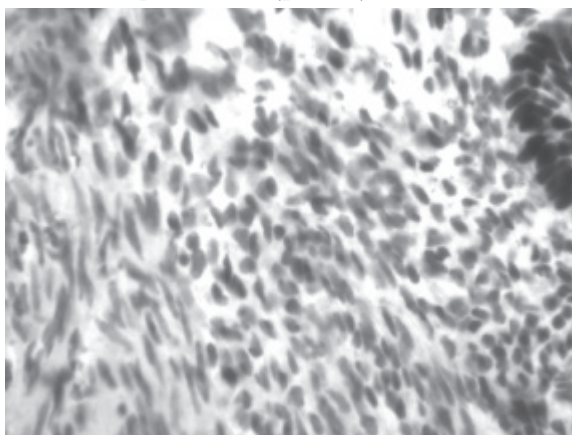


Рис. 3. Ядерна експресія прогестеронових рецепторів у клітинах ендометрія у жінок основної групи.

Практично у половини жінок основної групи мало місце нерегулярний розподіл співвідношення ЕР і / або ПР, аж до їх повного зникнення. При цьому найбільше число «рецептор-негативних» зон (70 %) приходило на ЕР у порівнянні з ПР. При порівняльному аналізі рівня ЕР і ПР виявлено, що експресія ПР перевищувала експресію ЕР як в епітелії залоз ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,034$ ), так і клітинах строми ендометрія ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,013$ ) в 1в, 2в і 2р групах відповідно.

При дослідженні показників ПОЛ та стану редокс-системи у обстежених жінок спостерігається високий продуктів ліпопероксидації в плазмі крові пацієток основної групи порівняно з практично здоровими (у 2,4 та 2,8 рази збільшення рівня ДК, в 1,3 та 2,2 рази збільшення рівня малонового діальдегіда), особливо у жінок 1р та 2р групи із рецидивуючою НГПЕ (119,7% і 85,7%), що свідчить про більш високу інтенсивності ПОЛ і зниженням рівня показників системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в еритроцитах жінок основної групи до початку лікування у порівнянні з контрольною групою. Так, активність каталази у пацієток з вперше виявленою гіперплазією ендометрія 1в групи склала 21,77 ммоль/л, а у жінок 2в групи – 20,81 ммоль/л, в той час, як в групі жінок 2р з рецидивуючою поєднаною НГПЕ - 20,51 ммоль/л.

При розрахунку співвідношення каталаза / ДК в обстежуваних групах встановлено статистично значимі відмінності, що вказують на ризик розвитку рецидиву НГПЕ. Значення співвідношення каталаза / ДК  $<20$  супроводжується рецидивом ГПЕ і характерні для пацієток 1р та 2р групи, а для пацієнтів контрольної, 1в та 2в групи це

співвідношення склало  $\geq 20$ . Біохімічні показники (співвідношення каталаза / ДК  $<20$ ) є інформативним критерієм, що дозволяє з високим ступенем прогностичності (75,1 %), чутливості (82,3 %) та специфічності (63,6 %) передбачити можливість повторних епізодів рецидивування НГПЕ та свідчить про несприятливі результати лікування.

Нами досліджено рівень експресії маркера проліферації білка Ki-67 в епітелії залоз ендометрія пізньої фази проліферації у жінок основної групи становив  $67,73 \pm 3,2$  %. В стромі ендометрія жінок контрольної групи експресія Ki-67 склала  $21,2 \pm 1,08$  %. При цьому епітеліально-стромальних індекс (ЕСІ) проліферації по маркеру Ki-67 дорівнює 6,71. Мінімальне значення Ki-67 при НГЕ (0,73) відображає перевищення стромальної експресії ( $17 \pm 0,8$  %) над епітеліальною ( $13,26 \pm 0,8$  %) і проявляється у переважанні стромального компонента в ендометрії над епітеліальним. Ми виявили, що цей показник в 9 разів відрізняється від значень експресії Ki-67 нормального ендометрія у пізній стадії проліферації (6,73). Збільшення значення експресії Ki-67 при прогресуванні проліферації проявляється в збільшенні епітеліального компонента. Отже, низький рівень прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу і підвищення експресії Ki-67 поєднуються з клінічними проявами рецидивуючої ГЕ.

Жінкам першої групи при гістологічному варіанті вперше виявленої неатипової гіперплазії ендометрія, переважанні експресії прогестеронових рецепторів, співвідношення каталаза / ДК  $>20$  проводилася терапія дегестероном по 10 мг 2 рази на добу з 5-го по 25-й день циклу протягом 6 місяців. У випадку гістологічного варіанту неатипової гіперплазії ендометрія, переважанні ядерної експресії ЕР та дефектах розподілу ядерної експресії та у випадках рецидивуючої НГПЕ, співвідношення каталаза / ДК  $<20$  проводилася терапія а-ГРГ одна ін'єкція у 28 днів протягом 3-6 міс. У режимі регресивно стабілізуючої методики. У пацієток другої групи як у випадку вперше виявленої НГЕ, так і при рецидивуючій патології призначали у комбінації з гормональною терапією для профілактики рецидиву екстракт прутняка звичайного (BNO 1095) по 1 таблетці на день протягом 3 місяців [2]. Після застосування оптимізованої корекції рівень ДК і каталази в плазмі крові у жінок мав достовірні відмінності в порівнянні з показниками до лікування: у другій групі до і після лікування - зниження ДК в 1,1 та 1,7 рази, підвищення рівня каталази в еритроцитах у 1,8 та 1,2 рази.

Проведений контроль вилікування показав, що у 2в і 2р групах товщина ендометрію згідно УЗД знаходилась в межах норми і становила  $0,48 \pm 0,13$  см і  $0,42 \pm 0,19$  см відповідно.

Жінки 2в групи в 42,9 % після закінчення курсу лікування НГПЕ запланували вагітність. На етапі прегравідарної підготовки їм було рекомендовано прийом дідрогестерону з 16-го по 25-й день циклу 3 місяці. У пацієток цієї групи настала бажана вагітність, яка в 100 % випадків завершилася терміновими пологами і народженням дітей вагою  $3465,69 \pm 90,48$  г з оцінкою за шкалою Апгар 8/9 балів. Пацієнтки 2р групи в 60 % випадків не планували вагітність і їм було запропоновано систему з левоноргестрелом на 5 років.

Використання розробленої схеми проти-рецидивної диференційованої корекції сприяло нормалізації процесів тканинного ремоделювання секреторного ендометрія і дозволило знизити частоту рецидивування НГПЕ на 32,5 % порівняно із застосуванням традиційних схем корекції.

**ВИСНОВКИ.** Розроблений комплекс заходів оптимізує лікування пацієнтів, забезпечує повноцінне формування нормальної структури ендометрія, оптимізацію менструального циклу, що призводить до зниження частоти рецидиву гіперплазії ендометрія на 32,5 %, поліпшення фертильності і реалізації репродуктивної функції на 42,9 %.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. Вісник наукових досліджень. 2019;2:47–52.
2. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012;2 (4):88-92.
3. Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста. Клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. Журнал Гродненского медицинского университета. 2015;2:123–127.
4. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гиперплазия эндометрия – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:67–72.
5. Вовк ИБ, Борисюк ОЮ, Горбань НЕ. Современные представления о гиперплазии эндометрия. Медична газета «Здоров'я України». Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2016;2 (22):70–73.
6. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology. J. Med. Life. 2019;12 (3):266–270.
7. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Гончаренко ВМ. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Проблеми, досягнення и перспективи розвитку медико-біологічних наук и практического здравоохранения. 2009;145(3): 3004–3005.
8. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hiperproliferative processes of endometrium. Wiadomości Lekarskie. 2020; LXXIV(9):1600–1609.
9. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. Wiadomości Lekarskie. 2020; LXXIII(8):1600–1605.
10. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:32–38.
11. Пономаренко КЮ. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(4):90–97.
12. Горбань НЕ. Полип и гиперплазия эндометрия – этиопатогенетические аспекты рационального подхода к проблеме. Вісник наукових досліджень. 2017;4: 67–72.
13. Vovk IB, Horban NY, Lysiana TA, Netroba NI, Ponomariova NH. The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. Actual Prob. Pediatr., Obstet. Gynecol. 2019; (1): 73-80. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180>.
14. Gorban NY, Vovk IB, Hoida NH, Linchak OV. Menstrual dysfunction: the situation in the world and in Ukraine – in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium. Bull. Soc. Hygiene Health Protect. Organiz. Ukraine. 2019;(3):77-83. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10596>.
15. Dobrokhotova YuE, Yakubova KK. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). RMJ «Medical Review», Gynecology. 2018; 10:14-16.
16. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. Bull. Sci. Res. 2019; (2): 47-52. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>.



17. Chornenka GM, Logach MV. Morphological features of endometrium in women of reproductive age: analysis of morphometric indicators. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;(3):146-150.
18. Nikitina I, Boiko V, Smiian S, Babar T, Kalashnyk N, Boiko A, Ikonopystseva N, Bolotna M. Estimation to efficiency of the multifunction metod of endometriosis ovaries treatment. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(5):868-873.
1. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visnik naukovih doslidzhen*. 2019;2:47-52.
2. Tatarchuk TF, Kalugina LV. K voprosu o lechenii giperplazii jendometrija. [On the treatment of endometrial hyperplasia]. *Reproduktivnaja jendokrinologija*. 2012;2 (4):88-92.
3. Pavlovskaja MA. Giperplazija jendometrija u zhenshin fertil'nogo vozrasta. *Klinika, diagnostika, patogenez i vozmozhnosti terapii*. [Endometrial hyperplasia in women of fertile age. Clinic, diagnostics, pathogenesis and therapy possibilities]. *Zhurnal Grodnenskogo medicinskogo universiteta*. 2015;2:123-127.
4. Bojchuk AV, Shadrina VS, Vereshhagina TV. Giperplazija endometrija – suchasnij sistemno-patogenetichnij pogljad na problemu (ogljad literaturi). [Endometrial hyperplasia is a modern systemic-pathogenetic view of the problem (literature review)]. *Aktual'ni pitannja pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2019;1:67-72.
5. Vovk IB, Borisjuk OJu, Gorban' NE. Sovremennye predstavlenija o giperplazii jendometrija. [Modern ideas about endometrial hyperplasia]. *Medichna gazeta «Zdorov'ja Ukraïni»*. *Ginekologija. Akusherstvo. Reprodukologija*. 2016;2 (22):70-73.
6. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology. *J. Med. Life*. 2019;12 (3):266-270.
7. Benjuk VO, Kurochka VV, Goncharenko VM. Suchasni pidhodi do diagnostiki giperplastichnih procesiv endometrija u zhinok reproduktivnogo viku. [Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age]. *Problemy, dostizhenija i perspektivy razvitija mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdravoohranenija*. 2009;145(3): 3004-3005.
8. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hiperproliferative processes of endometrium. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIV(9):1600-1609.
9. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(8):1600-1605.
10. Gorban' NY, Kondratjuk VK, Raksha II. Ocinka ehografichnih pokaznikov u zhinok z giperproliferativnoju patologijeju endometrija. [Evaluation of ultrasound parameters in women with hyperproliferative pathology of the endometrium]. *Aktual'ni pitannja pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2019;2:32-38.
11. Ponomarenko KJu. Receptivnost' jendometrija u zhenshin s narushenijami v reproduktivnoj sisteme. [Endometrial receptivity in women with disorders of the reproductive system]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2017;66(4):90-97.
12. Gorban' NY. Polip i giperplazija jendometrija – jetiopatogeneticheskie aspekty racional'nogo podhoda k probleme. [Endometrial polyp and hyperplasia - etiopathogenetic aspects of a rational approach to the problem]. *Visnik naukovih doslidzhen*. 2017;4: 67-72.
13. Vovk IB, Horban NY, Lysiana TA, Netebeba NI, Ponomariova NH. The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. *Actual Prob. Pediatr., Obstet. Gynecol*. 2019; (1): 73-80. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180>.
14. Gorban NY, Vovk IB, Hoida NH, Linchak OV. Menstrual dysfunction: the situation in the world and in Ukraine – in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium. *Bull. Soc. Hygiene Health Protect. Organiz. Ukraine*. 2019;(3):77-83. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10596>.
15. Dobrokhotova YuE, Yakubova KK. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). *RMJ «Medical Review»*, *Gynecology*. 2018; 10:14-16.
16. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Bull. Sci. Res*. 2019; (2): 47-52. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>.
17. Chornenka GM, Logach MV. Morphological features of endometrium in women of reproductive age: analysis of morphometric indicators. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;(3):146-150.
18. Nikitina I, Boiko V, Smiian S, Babar T, Kalashnyk N, Boiko A, Ikonopystseva N, Bolotna M. Estimation to efficiency of the multifunction metod of endometriosis ovaries treatment. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(5):868-873.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

НИКИТИНА И.Н., МИКИТИН К.В.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у женщин репродуктивного возраста вызывает повышенное внимание клиницистов, поскольку является потенциальной причиной снижения фертильности и риска развития онкологической патологии, которые неуклонно растут в последние годы в большинстве стран мира, в том числе и в нашей стране.

**Цель исследования:** повышение качества диагностики, лечения и объективизация прогноза рецидивирования гиперплазии эндометрия на основании определения маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного и оксидативного статуса у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы:** Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Сумского областного клинического перинатального центра на протяжении 2017-2020 гг. Обследовано 96 пациенток репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным диагнозом гиперплазии эндометрия при отсутствии гормональной терапии в течение последних 3 месяцев. Контрольную группу составили 36 пациентки без патологии эндометрия. Гистероскопию проводили с 6-го по 11-й день менструального цикла. Хирургический материал подвергали морфологическому исследованию. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия проводили по общепринятой методике на базе кафедры патоморфологии Сумского государственного университета.

**Результаты исследования:** Рецидивирующие формы гиперплазии эндометрия без атипии развиваются вследствие увеличения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при простой и сложной формах патологии, что сопровождается максимально выраженными изменениями процессов липопероксидации (увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов (в 2,4 и 2,8 раза уровня диеновых конъюгатов, в 1,3 и 2,2 раза содержания малонового диальдегида,  $p < 0,05$ ) и снижением мощности антиоксидантной защиты (падение активности каталазы в 1,2 раза, супероксиддисмутазы в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ) у женщин с гиперплазией эндометрия соответственно по сравнению с практически здоровыми.

**Выводы:** Разработанный комплекс мероприятий оптимизирует лечение пациенток, обеспечивает полноценное формирование нормальной структуры эндометрия, оптимизацию менструального цикла, что приводит к снижению частоты рецидива гиперплазии эндометрия на 32,5 %, улучшение фертильности и реализации репродуктивной функции на 42,9 %.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, морфологическое исследование эндометрия, маркеры апоптоза, пролиферации.

## SUMMARY

### CLINICAL ASPECTS OF PRESERVING HEALTH OF WOMEN WITH HYPERPROLIFERATIVE PATHOLOGY OF THE ENDOMETRY

NIKITINA I.M., MYKYTYN K.V.

The problem of hyperplastic processes of the endometrium (HPE) in women of reproductive age causes increased attention of clinicians, since it is a potential cause of decreased fertility and the risk of developing cancer, has been steadily growing in recent years in most countries of the world, including in our country.

**The aim:** improving the quality of diagnosis, treatment and objectification of the prognosis of recurrent endometrial hyperplasia based on the determination of markers of apoptosis, proliferation, receptor and oxidative status in women of reproductive age.

**Materials and methods:** The study was carried out on the basis of the gynecological department of the Sumy Regional Clinical Perinatal Center during 2017-2020. We examined 96 patients of reproductive age with a morphologically confirmed diagnosis of endometrial hyperplasia in the absence of hormonal therapy during the last 3 months. The control group consisted of 36 patients without endometrial pathology. Hysteroscopy was performed from the 6th to the 11th day of the menstrual cycle. The surgical material was subjected to morphological examination. Histological and immunohistochemical examination of endometrial tissue was performed according to the generally accepted method on the basis of the Department of Pathomorphology of Sumy State University.

**Results and discussion:** Recurrent forms of endometrial hyperplasia without atypia develop due to an increase in the expression of estrogen and progesterone receptors in simple and complex forms of pathology, which is accompanied by the most pronounced changes in lipid peroxidation processes (an increase in the content of lipid peroxidation products (in 2.4 and 2.8 times the level of diene conjugates, 1.3 and 2.2 times the content of malondialdehyde,  $p < 0.05$ ) and a decrease in the power of antioxidant protection (a decrease in catalase activity by 1.2 times, superoxide dismutase by 1.3 times,  $p < 0.05$ ) in women with endometrial hyperplasia,

respectively, compared with practically healthy women.

**Conclusions:** The developed set of measures optimizes the treatment of patients, provides full formation of the normal structure of the endometrium, optimization of the menstrual cycle, which reduces the recurrence of endometrial hyperplasia by 32.5%, improves fertility and reproductive function by 42.9%.

**Key words:** endometrial hyperplasia, progesterone and estrogen receptors, morphological examination of the endometrium, markers of apoptosis, proliferation.