

**З. В. Чумак, М. В. Шаповал, В. В. Артьоменко,
Г. В. Кожухар, Л. В. Мніх**

**ПЕРМАНЕНТНО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ
ЕНДОМЕТРІЯ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ**

Одеса
Фенікс
2023

УДК 618.145-007.61-07:576.385.5
П 26

*Рекомендовано до перевидання вченою радою
Одеського національного медичного університету (протокол № 3 від 31.01.2023 р.)*

Рецензенти:

Сенчук А. Я. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології ПВНЗ Київського медичного університету;

Проценко О. О. – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

П 26 Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті : посібник / З. В. Чумак, М. В. Шаповал, В. В. Артьоменко, Г. В. Кожухар, Л. В. Мніх ; Одеський нац. мед. ун-т. – 2-ге вид., випр. і доп. – Одеса : Фенікс, 2023. – 240 с. (Серія «Бібліотека акушера-гінеколога», «Бібліотека лікаря-інтерна»).

ISBN 978-966-928-844-8

У посібнику доопрацьовано та викладено основні питання можливих етіопатогенетичних механізмів розвитку станів ендометрія у фізіологічних умовах, у різних вікових категорій, а також при формах порушення проліферації й апоптозу. Розглянуто фактори впливу, їх зміни при дисгормональних станах, можливості використання маркерів діагностики в терапевтичній тактиці та при визначенні перспективи ведення пацієнтів. Літературний зміст доповнено малюнками, які ілюструють вплив патологічних маркерів на слизову оболонку матки та корекцію цих факторів.

Видання призначено для сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, патологоанатомів, інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів.

УДК 618.145-007.61-07:576.385.5

ISBN 978-966-928-844-8

© З. В. Чумак, М. В. Шаповал,
В. В. Артьоменко, Г. В. Кожухар,
Л. В. Мніх, 2023

Зміст

Вступ	8
Анатомічна структура та кровозабезпечення репродуктивних органів	10
Функціональна морфологія ендометріальної тканини.	16
Особливості гормональної регуляції морфологічних змін ендометріальної тканини	31
Гістологічна діагностика захворювань ендометрія	46
Гіпопластичні стани ендометрія.	55
Гіперпластичні процеси ендометрія	65
Порушення імунної й генетичної системи	77
Діагностичні підходи до станів ендометріальної патології	106
Післямова	117
Література	119

ДОДАТКИ

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги	152
Менеджмент внутрішньоматкової гіперплазії	196

Колектив авторів

Чумак Зінаїда Василівна, доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету;

Шаповал Микола Віталійович, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету;

Артьоменко Володимир Вікторович, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, експерт Міністерства Охорони здоров'я України, професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету;

Кожухар Ганна Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету;

Мніх Людмила Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Список скорочень

А	– андростендіон
аГнРГ	– агоністи гонадотропних рилізінг-гормонів
АГЕ	– аденоматозна гіперплазія ендометрія
АК	– аденокарцинома
АКТГ	– адренкортикотропний гормон
АМК	– аномальні маткові кровотечі
АО	– антиоксиданти
АР	– андрогенові рецептори
ГПЕ	– гіперпластичні процеси ендометрія
ДГЕА	– дегідроепіандростерон
ДГЕА-С	– дегідроепіандростерону сульфат
ДМЦ	– день менструального циклу
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
ЗГТ	– замісна гормональна терапія
ІПФР	– інсуліноподібні фактори росту
ІПФРЗП	– зв'язуючі протеїни інсуліноподібних факторів росту
Е1	– естрон
Е2	– естрадіол
Е3	– естріол
Е4	– естетрол
ЕР	– естрогенові рецептори
ЕФР	– епідермальний фактор росту
ЗГЕ	– залозова гіперплазія ендометрія
КДК	– кольорове доплерометричне картування
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПР	– прогестеронові рецептори
РЕ	– рак ендометрія
РМЗ	– рак молочної залози
СЗГ	– стероїд зв'язуючий глобулін

СТГ	– соматотропний гормон
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
Т	– тестостерон
ТФР	– трансформуючий фактор росту
ЦД	– цукровий діабет
ФСГ	– фолікулостимулювальний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
EIN	– endometrial intraepithelial neoplasia
FGF	– фактор росту фібробластів
PAPP-A	– pregnancy-associated plasma protein-A
TGF	– трансформуючий фактор росту

*Видання присвячено пам'яті нашого вчителя
професора Зелінського Олександра Олексійовича –
видатного науковця, кваліфікованого спеціаліста, який своєю
самовідданою працею, високо інтелектуальними здібностями
виховував у своїх учнів мудрість, доброту,
високу кваліфікованість, професіоналізм.
Його життя є винятковим зразком для молодих лікарів.
Щасливі ті люди, яких доля привела до такого вчителя,
вихователя та наставника.*

*Виховує все: люди, речі, явища, але насам-
перед і найбільше – люди. З них на першому
місці – батьки і педагоги.*

А. Макаренко

*Знання – як і небеса – належать усім. Жо-
ден учитель не має права приховувати їх від
будь-кого, хто про них просить. Викладан-
ня – мистецтво віддавати.*

Абрахам Гешель

Вступ

*Майбутнє належить медицині запобіжній.
Ця наука, йдучи під руку з державністю,
принесе безперечну користь людству.*

М. Пирогов

Останнім часом більшість медиків-спеціалістів України констатує зміни в ендокринній системі людини. В результаті системного наукового аналізу процесів управління в жіночій репродуктивній системі гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою системою визнана основним керуючим фактором через вплив гормонів та інших біологічно активних речовин на органи-мішені. Морфологічні структури ендометрія характеризуються винятковою різноманітністю гістологічних змін, які напряму пов'язані з впливом статевих стероїдів та інших ендокринних факторів на структури слизової оболонки матки. Такі процеси спостерігаються певною мірою як при фізіологічних, так і при патологічних станах. Ендометріальна тканина має біологічну своєрідність і здатність не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, але й до певного реагування на зміни гормонального статусу на рівні всього організму. Без знання впливу статевих гормонів на ендометрій та відповідної реакції важко оцінити його стан. Порушення балансу програми адаптації супроводжується на рівні ендометрія змінами в процесах проліферації та апоптозу.

Аналіз профільної періодики, наукової літератури і посібників свідчить, що кількість інформації, наданої для вивчення, представлено не повною мірою. У світовому суспільстві сформувалася виразна тенденція до зростання гормонозалежних захворювань, що стосується й ендометрія. Розвиток гіпо- та гіперпластичних процесів, раку ендометрія за відсутності чітких відомостей про їхній етіопатогенез має обмежені можливості консервативного лікування для отримання позитивних результатів, а відсутність доказової бази збільшує перелік протипоказань щодо гормонотерапії.

Можливість накопичення достатньої доказової бази потенційно існує в суспільстві, так само як і можливість дослідження зазначеного патологічного стану, особливо на початкових етапах порушень. Велика увага приділяється питанням клінічної фармакології в контексті підвищення профілактики й ефективності терапевтичних заходів. Для практикуючо-

го лікаря нині досить суттєвим є використання препаратів з гормонально-активним впливом на організм. Розробки фармакологічних компаній призводять до появи все нових препаратів з естрогенним, гестагенним, андрогенним та антигормональним впливом і їх різноманітними співвідношеннями, а також препаратів з SERM-ефектом, гонадотропним та антигонадотропним впливом, препаратів з метаболічними та іншими наслідками взаємодії. Використання таких медичних систем може починатися з пубертатного періоду і тривати до сенильного періоду, інколи й довше.

Для гістолога досить суттєвим є той факт, що одна і та ж морфологічна структура може бути зумовлена різними ендокринними змінами в організмі, що гарантує позитивний результат при тісній співпраці патолого-гістолога та акушера-гінеколога. На підставі професійного патоморфологічного висновку для практикуючого лікаря виникають перспективи призначення адекватної ефективної терапії та її подальшої корекції.

Історично, виникнення патологічних процесів ендометрія було відомо здавна. В 1900 р. було запропоновано ідею, що гіперпластичні зміни є тлом, на якому розвивається рак ендометрія – через їх не часте співіснування та невовимий перехід від однієї морфологічної картини до іншої. В подальшому низка авторів підтримала думку щодо гіперпластичних процесів як попередника неопластичної трансформації ендометрія.

Ми доповнили друге видання з урахуванням сучасних науково-дослідних праць і новітніх розробок, а також використали власні дослідження на обґрунтування зазначеної теорії, корекцію за необхідності. Будемо вдячні фахівцям за всі зауваження, спрямовані на покращення інформативної складової посібника.

Авторський колектив

Анатомічна структура та кровозабезпечення репродуктивних органів

*Любов не залежить від нашої волі, приходить
без нашої заслуги, щезає без нашої вини.*

І. Франко

Основою багатьох медичних дисциплін, як і жіночої статевої системи, є анатомія. Репродуктивна система – це система організму жінки, відповідальна за дітородну, ендокринну та інші функції з метою повноцінного функціонування організму та відтворення нації країни. В сучасному суспільстві проблеми зі зниженням народжуваності та підвищенням смертності набувають не лише репродуктивного потенціалу, а й соціального та економічного в контексті демографічної ситуації. Жіноча статевая система належить до найбільш чутливих за динамікою змін у своєму функціонуванні.

Репродуктивна система складається зі статевих органів і статевих ознак: первинних (геніталії, молочні залози) і вторинних (наприклад, тип розподілу жирової тканини, тип оволосіння). Функціонування всього організму відбувається завдяки діяльності багатьох систем: кровопостачання, імунної, ендокринної, нервової та системи, що відповідає за метаболічні й інші зміни. Кожен орган пронизаний кровоносними судинами, що забезпечують тканину поживними речовинами та киснем, водночас виводять продукти метаболізму та вуглекислого газу. Надходження та відтік крові при забезпеченні кровопостачання репродуктивної системи вивчені й викладені досить детально. Відповідно різним віковим категоріям представлено детальні зміни, описи топографії артеріальних і венозних стовбурів, міжсудинних анастомозів, що утворюються в різні вікові періоди життя жінки.

Певне значення для функціонування жіночого здоров'я представляє кровопостачання внутрішніх статевих органів, зміни у кровопостачанні пов'язані здебільшого з гормональним станом, виникають і сприяють змінам послідовних структурних станів ендометрія в процесі всього менструального циклу. Ендометрій представляє собою внутрішній стан матки, структура та товщина його періодично змінюється (згідно з показниками) залежно від дня менструального циклу та стану жінки.

Ендометрій забезпечує свою життєдіяльність шляхом подвійного кровопостачання – прямі та спіральні артеріоли. Прямі (базальні) артерії короткі за довжиною, закінчуються в базальному шарі ендометрія, вони виконують трофічну функцію, в процесі патофізіологічних змін не реагують на стероїдні гормони [12, 24]. Кровопостачання функціонального шару ендометрія (в основному його верхні дві третини) здійснюється спіральними артеріолами, які відіграють важливу роль у фізіологічному та гістологічному циклах ендометрія, відходять вгору від базального до функціонального шару. Під час проліферативної фази відбувається ріст і розвиток спіральних артеріол. У секреторну фазу їх можна виявити вже поблизу поверхні епітелію, в процесі подальшої трансформації вони позбуваються гладком'язового шару, в передменструальному ендометрії капіляри проходять під поверхневим епітелієм, утворюючи синусоїди. Ріст спіральних артеріол у довжину набагато перевищує максимальну товщину ендометрія [12, 122, 181].

У базальному та функціональному прошарках ендометрія виявлено нервові волокна адренергічної та холінергічної природи. Нервові волокна супроводжують кровonosні судини, а також розташовуються вільно в стромі. Залежно від фази циклу різняться й кількість медіаторів [122].

Яєчник (*ovarium*) – жіноча статева залоза, заснована в парі (довжина 3–2,5 см, ширина 2–1,5 см, товщина 1–1,5 см), важить близько 7 г; він розташовується в ділянці бічних стінок таза в заглибленнях парієтальної очеревини – яєчникових ямках.

Більша частина поверхні яєчника вкрита зародковим епітелієм і не має серозного покриття. Яєчники, розташовуючись з боків позаду від матки, прикріплені до заднього листка широкої зв'язки дуплікатурою очеревини (брижею яєчників), яка від маткового кінця яєчника утворює власну зв'язку яєчника, що кріпиться до бічного краю матки трохи нижче трубного кута. Дуплікатура очеревини воріт яєчника пролягає від трубного полюса яєчника до бічної стінки таза. У зв'язках проходять кровonosні та лімфатичні судини, а також нерви [122, 295, 305].

Яєчники кровозабезпечуються через анастомозу яєчникової гілки маткової артерії й кінцевої гілки яєчникової артерії (*aa. ovaricae et uterinae*), що розташовується уздовж брижі яєчника та віддає до 20–30 перпендикулярних гілочок до воріт. Судини в яєчниках мають велику кількість анастомозів у кірковому і мозковому шарах, що забезпечує можливість адекватного місцевого кровообігу [122].

Обидві **яєчникові артерії** (*aa. ovaricae dextra et sinistra*) відходять від передньої поверхні аорти трохи нижче ниркових артерій, права частіше бере початок від аорти, а ліва – від ниркової артерії. Спрямовуючись донизу та латерально, кожна яєчникова артерія перехрещує спереду черевний відділ сечовода (віддаючи йому гілочки), зовнішні клубові судини, проміжну лінію та входить у порожнину таза.

Встановлено наявність анастомозів між лімфатичними системами яєчників, матки та маткових труб із судинами товстої та прямої кишки, апендикса, сечового міхура, надниркових залоз, нирок [122, 128, 278].

Маткова артерія (*a. uterinae*) зазвичай відходить від внутрішньої клубової артерії на відстані 4–5 см від біфуркації загальної клубової артерії, йде донизу по бічній стінці таза зовні від сечовода. Вступивши в основу широкої зв'язки (кардинальна зв'язка, або зв'язка Макенродта) й віддавши кілька дрібних гілок до сечового міхура, маткова артерія направляється до середньої лінії, перетинає сечовід (розташовуючись зверху від нього). Місце перехрестя маткової артерії з сечоводом частіше розташовується на відстані 1–2,5 см від матки на рівні її першийка.

Маткова артерія після перехрестя з сечоводом підходить до бічної стінки матки, частіше на рівні внутрішнього вічка або трохи нижче, де вона віддає одну або кілька низхідних піхвових артерій. Основний стовбур маткової артерії йде вгору по ребру матки і віддає на своєму шляху майже 14 гілочок до передньої й задньої стінок матки. В ділянці відходження власної зв'язки яєчника маткова артерія часто віддає велику гілку до дна матки і гілочки до круглої маткової зв'язки, далі маткова артерія проходить горизонтально в напрямку до воріт яєчника й утворює анастомози з гілками яєчничкової артерії [44, 257]. В результаті такого анастомозу в брижі яєчника утворюється основна артеріальна дуга, від якої відходять гілки до яєчника, брижі труби та клітковини параметрія. Такий анастомоз має суттєве значення в кровопостачанні як матки, так і її придатків, коли просвіти маткових артерій різко звужені (у постменопаузі), кровопостачання репродуктивних органів здійснюється за рахунок яєчничкових артерій.

До другорядного колатерального артеріального кровопостачання відносять постійний анастомоз між гілками *a. epigastrica inferior* та артеріальними гілками круглих маткових зв'язок. Зліва до яєчника можуть підходити артерії від *aa. sigmoidea* й *a. mesenterica inferior*. Досить часто справа зустрічається *lig. appendiculo-ovaricum*, з однойменною артерією, яка поєднує *a. ovarica* та *a. Appendicularis*.

Напрямок розміщення внутрішньоорганних гілок маткової артерії має певні закономірності:

1) в ділянці перешийка матки артеріальні гілки розташовуються горизонтально;

2) у тілі матки гілки маткової артерії направляються косо – ззовні в середину й знизу вгору;

3) біля ребра матки гілки артерії направляються круто вгору дугоподібно й анастомозують у горизонтальному напрямку по вісі тіла матки;

4) мірою наближення до дна напрямок артеріальних гілок стає менш крутим, а в ділянці дна відповідає обрисам дна матки.

Гілки протилежних сторін широко анастомозують між собою на передній та задній поверхнях. У ділянці перешийка розташований найбільш виражений анастомоз. Напрямок його, як правило, горизонтальний.

Колатеральне кровопостачання матки та її придатків настільки обґрунтоване, що навіть при блокаді одного, двох, трьох або всіх чотирьох основних судин воно може бути збережене. В таких випадках особливе значення мають судини зв'язкового апарату матки та регіону периметрія – вони збільшуються й утворюють колатеральні анастомози.

Вени таза здебільшого мають здатність супроводжувати артерії у вигляді парних судин. Окрім того, навколо органів малого таза вісцеральні вени утворюють венозні сплетіння (міхурове, маткове, прямокишкове, яєчникове, піхвове), які широко анастомозують між собою та з венами тазових кісток.

Слід враховувати особливості будови вен таза. Венозний відтік від органів малого таза здійснюється переважно через клубові вени в систему нижньої порожнистої вени. Для цієї системи тазових вен є характерною наявність широкого анастомозування, у багатьох венах відсутні клапани та пристінкові вени фіксуються до стінок тазу, що сприяє зяяню при ушкодженнях.

Для збереження імунітету, фільтрування, переносу ліпідів та інших речовин і функціонування як дренажної системи, котра сприяє поверненню надлишку тканинної рідини в кров, існує **лімфатична система**. Лімфа уявляє собою безбарвну прозору рідину, яка заповнює лімфатичну систему.

Лімфатичні судини стінок таза здебільшого дотримуються напрямку вен і на своєму шляху перериваються лімфатичними залозами.

Розрізняють такі основні групи лімфатичних вузлів:

- клубові лімфатичні вузли, які розташовуються по ходу загальної й зовнішньої клубових артерій. Через ці лімфатичні вузли, здебільшого, збирається лімфа від органів, що розташовуються за межами таза (від нижніх кінцівок, сідничної ділянки, нижньої половини черевної стінки, промежини);
- крижові лімфатичні вузли, розташовані на передній поверхні крижової кістки. В цих вузлах збирається лімфа від прямої кишки і нижніх кінцівок;
- інтеріліакальні лімфатичні вузли, розташовані в ділянці поділу загальної клубової артерії на зовнішню й внутрішню. В них відбувається злиття лімфи від органів малого таза і нижніх кінцівок.

Матка отримує змішану симпатичну та парасимпатичну іннервацію. В навколоматковій клітковині розташовується матково-піхвове сплетіння, збоку і ззаду від матки, на рівні каналу шийки матки його внутрішнього вічка. До нього підходять гілки парасимпатичного – тазового нерва (*n. pelvici*). Симпатичні та парасимпатичні волокна, що відходять від матково-піхвового сплетення, іннервують матку, сечовий міхур, піхву [122, 240]. Тіло матки іннервується головним чином симпатичними волокнами, шийка матки, піхва – переважно парасимпатичними. Із яєчника сплетення (*plexus ovaricus*) іннервуються яєчники симпатичними і парасимпатичними волокнами. Відходять гілки від яєчника сплетіння до зовнішніх відділів маткових труб і матково-піхвового сплетіння. Зовнішні статеві органи, тазове дно іннервуються соромітним нервом. Густі нервові сплетіння утворені у стінках матки, маткових труб і в мозковому шарі яєчника. Від цих сплетінь йдуть тоненькі нервові гілочки до м'язових волокон, покривного епітелію та інших клітинних елементів. У ендометрії кінцеві нервові гілочки йдуть до залоз, у яєчнику – до фолікулів і жовтих тіл. Такі нервові закінчення сприймають хімічні, механічні, термічні подразнення, які передаються зворотно [14, 231].

Примітка

Для практикуючого лікаря та науковця суттєве значення має знання анатомії, а також розташування основних магістралей кровопостачання і лімфатичних судин. У поєднанні з допоміжними методами обстеження та виявленими у них змінами це допомагає встановити та обґрунтувати клінічний діагноз.

Організм може існувати лише за наявності багатьох систем, які забезпечують відносну сталість його внутрішнього середовища, що характерно як для одноклітинних організмів, так і для функціонування високо диференційованих складних систем. Дослідження цих організмів, починаючи від простого й закінчуючи складними, для лікаря клініциста та науковця є в перспективі досить потужним напрямком – як для надання своєчасної допомоги, так і для розроблення профілактичних заходів.

Функціональна морфологія ендометріальної тканини

Учіться, читайте, і чужому навчайтесь, й свого не цурайтесь.

Т. Шевченко

Добру науку приймай, хоч її від простого чуєш, злої ж на ум не бери, хоч би святий говорив.

І. Франко

У процесі свого розвитку метод цитологічної діагностики став відпочковуватися від патологічної анатомії. Нормальна морфологія для свого трактування має дві структури – цитологічний та гістологічний методи, що представляють для практикуючого лікаря досить перспективну трактовку цих ознак і слугують інформативною методикою для прогнозування розвитку захворювань.

Ендометріальна тканина уявляє собою складну багатокomпонентну систему мезенхімального походження з досить широким спектром властивостей, що можливо спостерігати при дослідженнях починаючи з дитячого віку, у пубертатний, репродуктивний, клімактеричний, постменопаузальний і сенільний періоди. Особливістю є те, що в клімактеричному періоді на тлі поступової атрофії функціонального шару вона зберігає в базальному шарі пам'ять, пластичність і регенеративні властивості завдяки збереженню гормональних рецепторів, ферментативного апарату й регенеративних якостей у постменопаузальному віці.

Для практикуючого лікаря в більшості випадків має значення висновок лікаря-цитолога, який з урахуванням всіх засобів, що існують в його розпорядженні наразі, може поставити цитологічний діагноз за ендометріальним препаратом, який для медицини є основою при визначенні перспективи лікування наявної патологічної зміни або спостереження за певним станом тканини. Висновок лікаря-цитолога для клінічної медицини є перспективним напрямком щодо використання засобів терапії або хірургічного лікування.

Ендометрій та його автономність характеризуються густою судинною сіткою, наявністю ферментативного апарату, імунної системи, здатністю

до локального стероїдогенезу (синтез: естрогенів, простагландинів, пролактину, андрогенів), інсуліноподібного фактора росту-1,-2, епідермального фактора росту, судинного ендотеліального фактора росту, трансформуючого фактора росту-1 α , -1 β [55, 136].

*Ендометріальна тканина та морфологічні зміни
при двофазному менструальному циклі*

Складна врегульована система, що складається з кори головного мозку, гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників, інших периферичних ендокринних залоз, периферичних органів для впливу гормонів, взаємозалежно визначає циклічний синтез певних гормонів. Досить багатокomпонентна, взаємообумовлена система прямого та зворотного зв'язку здійснюється гормональними – нейроендокринними шляхами. Менструальний цикл являє собою складну єдину функціонуючу систему циклічного продукування гонадотропінів, статевих стероїдів, аутокринних і паракринних медіаторів та інших біологічно активних речовин, які взаємодіють і в комплексі формують репродуктивний потенціал жінки, що представлено нами на рис. 1, де зображено зміни, які відбуваються у фізіологічному ендометрії. Гормони мають властивість впливати на тонус судинної стінки та в'язкість крові, що позначається на стані й гемодинаміці внутрішніх статевих органів.

Менструальний цикл жінки встановлюється протягом перших 2–3 років від початку першої менструації та призводить до додаткові зміни в організмі, який починає функціонувати згідно з законами гормональної регуляції. Тривалість менструального циклу може достатньо змінюватись і набувати особистого характеру для кожної пацієнтки, проте найбільш ідеальним є цикл тривалістю 28 діб. Зміни, які виникають в організмі, також залежать від фізіологічного періоду пацієнтки: пубертатний, репродуктивний, клімактеричний, постменопаузальний і сенільний періоди.

У наших дослідженнях діяльності організму провідною системою було обрано функціонування декількох ланок нейрорефлекторної дуги: кори головного мозку, гіпоталамусу, гіпофізу, яєчників, органів периферії, до яких чутливі статеві гормони. Взаємозв'язок цих органів досить визнається багатьма спеціалістами, хоча деякі з них віддають перше місце центральним структурам, інші – периферичному впливу гормонів яєчничкового генезу, проте погоджуються, що їх вплив взаємопов'язаний і взаємозалежний.

Пубертатний період розпочинається з виникненням впливу естрогенів, що призводить в ендометрії до подовження залозистих крипти, стимуляції мітотичної активності циліндричного епітелію й клітин строми. На початку пубертатного періоду перші цикли являються ановуляторними, тому ендометрій представляється монофазним [12, 24, 54], у подальшому виникають системні зміни й зміни слизової оболонки, що характеризують двофазний гормональний цикл; з часом відбуваються подальші зміни від одного стану до іншого, з переходом у постменопаузальний період.

Слизова оболонка дна та тіла матки морфологічно однотипна. При двофазному менструальному циклі ендометріальна тканина матки складається із двох шарів: базального, який розташований безпосередньо на внутрішньому шарі міометрія, та поверхнево-функціонального [12, 240].

Базальний шар. Ця тканина реагує на гормональний вплив, реакція слизової тут досить слабка і непостійна. Слід особливо враховувати, що вона реагує також на вживання наркотичних препаратів, алкоголю, вміщуючих нікотин засобів, фастфуд вміщуючих речовин, наявність стресових та інших шкідливих факторів. Ці зміни слід враховувати при зверненні пацієнтки до свого лікаря для надання їй відповідних рекомендацій.

Базальний шар має товщину до 1,0–1,5 мм, в ньому розташовані вузькі залози, що сліпо закінчуються, вистелені циліндричним однорядним епітелієм з овальними ядрами. Клітини строми розташовані компактно з інтенсивно забарвленими гематоксиліном ядрами. В цьому шарі можуть бути розташовані лімфатичні фолікули. Крипти базального шару настільки вузькі, що просвіту може бути не видно. Регенерація функціонального шару після різних порушень його цілісності відбувається з базального шару [12, 49].

Функціональний шар. Він здатен проявляти високу чутливість тканини до статевих стероїдів, які змінюють його структуру й функцію. Цей шар найбільше проявляється в передменструальному періоді, крипти розташовані більш пухко та звивисто, клітини дещо крупніші, ядра забарвлюються світліше. Пухка сполучна тканина (міжзалозиста строма), розташована між криптами, складається переважно з веретеноподібних і відросткових клітин типу мезенхімальних і переплетених аргентофільних та колагенових волокон. У жінок, які багато народжували, крипти розвинено краще. В криптах епітеліальні клітини мають однаковий тип будови, незмінний. Підслизова оболонка відсут-

ня. Функціональний шар змінює свою товщину від 4–5 мм на початку фази проліферації до 8–10 мм в секреторній фазі. В зазначений період найбільш чітко проявляється глибокий спонгіозний шар, де залози розташовані більш тісно, і поверхневий – компактний, в якому переважає цитогенна строма [12, 151].

На рис. 2–6 представлено зміни, що відбуваються при розвитку дисгормональних станів і через вплив інших маркерів на тканину ендометрія з відтворенням порушення тканинної структури. При дослідженні додатково вивчаються порушення ендометріюїдної тканини, які весь час коливаються. Особливістю ендометріюїдної тканини є її здатність змінюватися під впливом інших факторів, у подальшому переходити в патологічний стан або повертатися до фізіологічних норм.

Згідно з днями менструального циклу (МЦ) відбуваються загальні зміни в ендометріальній тканині у співвідношенні з певними фазами: день овуляції, який може коливатись; тривалість циклу в конкретному випадку; можливість індивідуальних змін ендометрія (розбіги можуть коливатися в межах 1–2 днів).

Протягом МЦ в ендометрії відбуваються характерні гістохімічні зміни. У фазі проліферації в епітелії та клітинах строми спостерігається велика кількість нуклеїнових кислот і лужної фосфатази, зменшення їх у секреторну фазу [112]. Диференціація або трансформація ендометрія – це процес перехід із фази проліферації у фазу секреції.

У процесі життя жінки овуляторні, двофазні МЦ можуть співіснувати з ановуляторними, або однофазними циклами. Протягом однофазного циклу в ендометрії виникають проліферативні зміни, оскільки не відбувається овуляції, відсутнє жовте тіло і вплив прогестерону. У певні вікові періоди жінки овуляторні цикли можуть чергуватися з ановуляторними.

Класифікація фаз менструального циклу

1. Фаза проліферації: рання стадія – 5–7-й день; середня стадія – 8–10-й день; пізня стадія – 11–14-й день.

2. Фаза секреції: рання стадія (перші ознаки секреторних перетворень) – 15–18-й день; середня стадія (найбільш виражені ознаки секреції) – 19–23-й день; пізня стадія (початок регресу) – 24–25-й день; регрес з ішемією – 26–27-й день.

3. Фаза кровотечі (менструація): десквамація – 28–2-й день; регенерація – 3–4-й день [112, 124].

Гормони яєчника впливають на ендометрій послідовно й поєднано в певних концентраціях, залежно від дня менструального циклу, та готують слизову оболонку до імплантації заплідненої яйцеклітини. В першу фазу МЦ яєчник синтезує естрогени в зростаючій кількості, які приводять строму й залози ендометрія до проліферації, що закінчується близько 14-го дня менструального циклу (при його 28-й добовій тривалості), коли відбувається овуляція, після чого починається друга фаза менструального циклу. Під впливом прогестерону, після попереднього впливу естрогенів, відбувається децидуальна реакція стромы, секреторна функція залоз і поява у функціональному шарі слизової оболонки спіральних судин [112, 328, 360]. Протягом менструального циклу судини, що забезпечують живлення базального шару, не підлягають змінам. Функціональний шар забезпечується васкуляризацією дистальних відділів спіральних артеріол, які беруть участь у циклічних змінах ендометрія. У проліферативну фазу в тканині функціонального шару під впливом естрогенних гормонів відбувається незначний ріст і розвиток спіральних судин. З настанням секреторної фази спіральні судини ще більше звиваються та скручуються у вигляді клубків. Клітини ендометріальної стромы, які оточують спіральні судини, під впливом гормонів жовтого тіла утворюють децидуальну тканину [112].

В кінці МЦ порушення співвідношення статевих стероїдів змінюють кровонаповнення і трофіку ендометрія, що призводить до регресивних змін у ньому. Розвивається ангіоспазм і гіпоксія, функціональний шар некротизується та відторгається [112, 141, 333].

Статеві гормони яєчників зумовлюють ритмічні зміни в матці, найбільш виражені у функціональному шарі ендометрія. Суттєвих змін в базальному шарі не встановлено, він не відшаровується під час менструації в нормі, в ньому виявлено стовбурові клітини, які забезпечують регенерацію епітеліальних структур після менструації та інших пошкоджень ендометріальної тканини [12, 28].

Зміни нормально функціонуючого ендометрія

Існують певні варіанти будови нормально функціонуючого ендометрія: базальний шар може бути різним за висотою; вміщувати більше ніж зазвичай залозових крипт; залози можуть вступати в циклічні зміни; межа між міометрієм і базальним шаром може бути нерівною. Функціональний шар може мати різну товщину та кількість залоз [12, 125, 149].

Внаслідок затримки секрету або різної щільності строми інколи спостерігаються поодинокі кістоподібно розширені залозові крипти. Під впливом статевих стероїдів гістологічні зміни ендометрія типові, але ступінь їхнього прояву не завжди однаковий. Поділ між базальним і функціональним шарами досить чіткий, інколи в певних місцях базальний шар може бути настільки тонким, що його важко виявити. Можна спостерігати ланки функціонального шару, не чутливі до прогестерону, особливо чітко вони проявляються в передменструальний період, на відміну від секреторного ендометрія.

Фаза проліферації

Рання стадія (5–7-й день)

У цей період починаються зміни ендометрія під впливом естрогенів.

Поверхня слизової оболонки вистелена кубічним епітелієм. **Залози** ендометрія мають вигляд прямих або дещо звивистих трубочок, які на поперечних зрізах мають круглу або овальну форму. Епітелій залоз низький, призматичний, ядра овальні, мають інтенсивне забарвлення. Апікальний край епітеліальних клітин рівний, чіткий. **Строма** складається із веретеноподібних або зірчастих веретеноподібних клітин з відростками, що з'єднуються один з одним. Цитоплазми навколо ядер мало, її важко виявити. В епітеліальних і стромальних клітинах виявляються окремі мітози. **Судини**. Спіральні артеріоли мають слабо звивисту будову [112, 211].

Середня стадія (8–10-й день)

Поверхня слизової оболонки вистелена високим призматичним епітелієм. Залози мають вигляд злегка звивистих. Епітеліальні клітини, що їх вистилають, місцями розташовані на різних рівнях, з численними мітозами. З початку стадії в епітелії залоз з'являється та швидко збільшується лужна фосфатаза. На апікальних краях деяких епітеліальних клітин можна виявити у вигляді облямівки кислі мукоїди. **Строма** набрякла. В сполучнотканинних клітинах навколо ядра виявляється вузька облямівка цитоплазми. Збільшується кількість мітозів [12, 112].

Пізня стадія (11–14-й день)

Залози набувають більшої звивистості, штопороподібної форми, тісніше розташовані одна до одної. Просвіт залоз дещо розширений. Епітелій залозових крипт високий, призматичний, апікальні краї клітин залишаються рівними і чіткими. В епітеліальних клітинах ядра розташовані

базально. На цій стадії найбільше виражена активність лужної фосфатази в епітелії залоз. У зв'язку з передовуляторним синтезом прогестерону в кінці фази проліферації в базальних відділах деяких епітеліальних клітин виявляються дрібні субнуклеарні вакуолі, що містять невеликі гранули глікогену. **Строма** соковита, в сполучнотканинних клітинах ядра збільшуються, заокруглюються, забарвлюються менш інтенсивно, ніж на попередніх стадіях, навколо них з'являється чіткий обідок цитоплазми. **Судини.** Спіральні артеріоли більше звиваються, в гістологічних препаратах вони визначаються як одна або дві перерізані поперек судини з тонкими стінками [12, 112, 203].

Протягом фази проліферації у стромі ендометрія відбувається ріст судин і клітин, що діляться. Морфологічна будова ендометрія характерна для проліферативних змін у фізіологічних умовах, визначається в першу половину двофазного МЦ. Виявлення зазначених структурних змін в інші періоди може свідчити про таке:

- у другій половині менструального циклу – про наявність ановуляторного однофазного циклу або тривалу фазу проліферації з пізньою овуляцією;
- про аномальні маткові кровотечі у жінок в будь-якій віковій категорії;
- про гіперпластичні процеси ендометрія.

Фаза секреції пов'язана з секрецією прогестерону жовтим тілом яєчника. Зростання або зменшення тривалості секреторної фази на 2 дні та більше у жінок репродуктивного віку свідчить про наявність патологічного стану, що може призводити до безплідності.

Фаза секреції

Рання стадія (15–18-й день)

Залози. Поява в епітеліальних клітинах залоз субнуклеарної вакуолізації. В базальних відділах клітин з'являються великі вакуолі, що відтісняють ядра до центру. Ядра розташовуються в ряд, на одному рівні. Через 48 год після овуляції субнуклеарні вакуолі з'являються у всіх епітеліальних клітинах залоз. Наявність субнуклеарних вакуолей – ознака овуляції, проте вони можуть з'являтися під впливом прогестерону, але не будуть виявлятися однотипно у всіх залозах з різною формою та розмірами. У вакуолях міститься глікоген. Апікальні краї клітин рівні, чіткі.

Характерною є конфігурація залозових крипт, які стають звивистими, розширеними, однотипними. Мітози в епітелії залоз численні на початку фази, а наприкінці зникають. **Строма** ендометрія пухка, соковита, що свідчить про вплив прогестерону. **Судини**. Спіральні артерії ще більше звивисті. Проте «клубків» артеріол, характерних для наступних стадій, не виявляється [12, 112, 128].

Середня стадія (19–23-й день)

Під впливом найбільшої концентрації гормонів жовтого тіла в ендометрії секреторні перетворення набувають максимального прояву. Найбільшу висоту становить висота функціонального шару, він чітко ділиться на дві зони: спонгіозну (губчасту), що межує з базальним шаром і характеризується інтенсивним розвитком залоз та незначною кількістю строми, і поверхневу (компактну), збагачену клітинами строми, яка вміщує меншу кількість залоз. **Залози**. Просвіти залоз розширені, стінки їхні поступово стають складчастими, особливо на 21–22-й день. Епітеліальні клітини низькі з базально розташованими ядрами, нечітко вираженими апікальними ядрами. Секреторна активність клітин епітелія заповнює секретом (кислі мукоїди, глікоген, глікопротеїди) просвіт залози. Максимальна активність секреції залоз відбувається на 20–21-й день, після чого в більшій частині залоз утворення слизу припиняється, що спричиняє утворення великих, розтягнутих залоз, заповнених слизом. Лужна фосфатаза не визначається взагалі або в дуже низьких концентраціях. Водночас із нагромадженням глікогену в залозах, він потрапляє в порожнину матки, де може накопичуватись у вигляді білуватої рідини. Необхідною для нідації та розвитку заплідненої яйцеклітини є наявність глікогену на поверхні ендометрія. Поряд зі зростаючою секрецією глікогену відмічається накопичення кислих мукополісахаридів, у незначній кількості нейтральних мукополісахаридів, сіаломуцинів. **Строма**. У стромі починає виникати децидуоподібна (предецидуальна) реакція, здебільшого навколо судин, яка в подальшому поширюється та набуває дифузного характеру, особливо в поверхневих відділах компактного шару. Децидуоподібна реакція може бути різного ступеня виявлення. В компактному шарі сполучнотканинні клітини набувають заокруглених або полігональних обрисів, стають великими, в їхній цитоплазмі з'являється глікоген. **Судини**. Спіральні артеріоли виявляються як у спонгіозному, так і в поверхневих відділах компактного шару, вони

різко звивисті, утворюють клубки. Ознакою повноцінного функціонування жовтого тіла є наявність сильно звивистих спіральних артерій у функціональному шарі ендометрія. В цей період відбувається імплантація бластоцисти в ендометрій. Найоптимальнішим періодом для імплантації є 20–21-й день менструального циклу, з відповідними змінами структури та функціонального стану ендометрія [12, 112, 189].

Пізня стадія (24–27-й день)

Настає в тому випадку, коли не відбулася вагітність та імплантація заплідненої яйцеклітини. Через зниження концентрації гормонів жовтого тіла, через його регрес порушується трофіка ендометріальної тканини, в ній поступово починають виникати зміни дистрофічного характеру: зменшується соковитість тканини, що сприяє зморщуванню строми функціонального шару, який зменшується за висотою на 60–80% свого максимального прояву. Відбувається зближення залоз і спіральних судин між собою через зморщення строми. Розподіл на компактний та спонгіозний шари зберігається. **Залози.** Внаслідок зморщування строми збільшується складчастість стінок залоз, на поперечних зрізах вони набувають різко вираженої зірчастості, на поздовжніх зрізах – пілеподібні. В залозах міститься секрет; залози є різнорідними: поряд з тими, що закінчили продукцію секрету, спостерігаються й ті, що за структурою відповідають більш раннім стадіям фази секреції. Глікоген відсутній як у секреті залоз, так і в їх епітеліальних клітинах, у цитоплазмі з'являються дрібні краплини ліпідів. **Строма.** По всьому компактному шарі дифузно виявляються предецидуальні клітини, які наближаються одна до одної; в деяких клітинах виявляється зменшення глікогену, з пікнотичними ядрами. Серед предецидуальних клітин виявляються ендометріальні зернисті клітини, що трансформуються із сполучнотканинних клітин. **Судини.** Спіральні артерії утворюють клубки, судини прилягають тісно одна до одної. Наприкінці стадії в поверхневих шарах можна виявити розширення капілярів, переповнення кров'ю, вогнищеві крововиливи й утворення тромбів. Інфільтрація лейкоцитами виникає в стромі компактного шару. Виникають зміни в стінках судин, вони стають ламкими, підвищується проникність. Зростає набряк і крововиливи. За даними Шредера, такий стан охарактеризовано як «анатомічна менструація», він спостерігається за добу до прояву менструації. В цей період серед розширених і переповнених кров'ю судин виявляються спазмовані та з тромбозом [12, 112, 121].

Фаза кровотечі (менструація)

Десквамація (28–2-й день)

З різким порушенням кровопостачання у зв'язку із загибеллю жовтого тіла та зниженням гормональної функції зростають зміни спіральних артерійол: збільшується їхня звивистість, спостерігаються спазми та розширення судин з утворенням тромбів. Підвищується проникність і ламкість судинної стінки. Такі зміни призводять до появи набряку ендометріальної тканини, збільшуються крововиливи в строму та лейкоцитарна інфільтрація. Виникають некроз, аутоліз і відторгнення функціонального шару – десквамація. Відторгнення та розплавлення тканини ендометрія зумовлені ферментативним впливом лейкоцитів. Процес десквамації починається з поверхневих шарів ендометрія, спочатку має осередковий характер, потім розповсюджується. Зазвичай повне відторгнення функціонального шару відбувається на 3-й день циклу. Із проксимальних судин, що забезпечують функціональний шар, відбувається менструальна кровотеча.

При *dysmenoreha membranacea* – виділення некротизованої слизової оболонки без її попереднього аутолізу та розпаду, із сильним розвитком компактного шару з вираженим децидуальним перетворенням клітин стромы та малою кількістю залоз, із слабкою інфільтрацією лейкоцитів. Під час менструальної кровотечі слизова оболонка відділяється великими шматками або навіть у вигляді зліпку порожнини матки. Етіопатогенез цього процесу нині до кінця не з'ясовано [12, 138, 161].

Регенерація (3–4-й день)

Менструальна кровотеча закінчується внаслідок тромботизації судин, епітелізації ранової поверхні, відновлення м'язового тонусу. Епітелізація відбувається з країв залоз базального шару, звідки сплошені епітеліальні клітини насуваються в усі сторони та закривають дефекти тканини. В процесах регенерації ендометрія беруть участь стовбурові клітини. Процеси десквамації та регенерації відбуваються взаємопов'язано на обмежених ділянках, у різній хронологічній послідовності, що також забезпечує швидку регенерацію, вже на 4-й день вся поверхня ендометрія епітелізована. Якщо глибокі шари функціонального шару не десквамувалися під час менструації, то регенеративні процеси можуть відбуватися і шляхом зворотного розвитку із залозових крипт функціонального шару [112, 344].

Примітка

Для ефективності роботи акушера-гінеколога суттєве значення має точна мікроскопічна діагностика за зразками ендометріальної тканини, якій властива різнорідність морфологічних структур залежно від рівня статевих стероїдів, діагностика за біопсією ускладнена, оскільки одна і та сама морфологічна структура може бути зумовлена різними причинами.

При фізіологічній менструальній кровотечі, в умовах двофазного менструального циклу, регенеративні зміни ендометріальної тканини закінчуються на 4-й день.

Порушення розвитку ендометрія в антенатальному періоді

Тіло матки утворюється внаслідок злиття каудальної частини мюллерових проток, які, своєю чергою, утворюються шляхом інвагінації целомичного епітелію. На початку розвитку матки просвіт мюллерових проток вкритий циліндричним епітелієм, з якого пізніше відбувається проліферація ендометріальних залоз. На четвертому місяці ембріонального розвитку ендометріальні залози індукують утворення ендометріальної стромі і гладких м'язових волокон з прилеглої мезенхіми. Ці тісні взаємовідносини знайшли своє відображення у захворюваннях репродуктивної системи, при яких є задіяними всі названі компоненти (пухлини, ендометріоз та інші) [13, 92].

Змінам структурної та функціональної диференціації фетального ендометрія можуть сприяти пошкоджуючі фактори, що виникають в результаті соматичної або акушерської патології. Початок впливу факторів пошкодження та їх тривалість зумовлюють ступінь тяжкості порушень розвитку фетального ендометрія. При нетривалому впливі патологічного фактора структурні та функціональні перетворення фетального ендометрія можуть відставати на 2–6 тиж. від стану, що формується в оптимальних умовах. При тривалому впливі пошкоджуючих факторів цей термін сягає 8–15 тиж. Порушення формування фетального ендометрія аналогічного генезу є фактором розвитку аменореї маткового походження. Розвиток ембріонів і плодів під тривалим впливом шкідливих агентів може супроводжуватися і порушенням розвитку уrogenітальної системи [115, 263].

Порушення структури ендометріальної тканини в клімактеричному періоді

У клімактеричному періоді ендометріальні зміни характеризуються наявністю ознак нефункціонуючого ендометрія, поряд з ними – помірно вираженою залозовою гіперплазією, що є характерною для початкових змін у гормональній структурі жінок. Залозові крипти розташовані нерівномірно, деякі з них розширені. В деяких залозах епітелій багаторядний, в інших – однорядний, щільність строми в таких випадках різна. «Перехідний» ендометрій досить часто зустрічається після вишкрібання у жінок в перименопаузальному періоді при виникненні аномальних маткових кровотеч.

В розвитку менопаузального періоду, коли зникають впливи статевих гормонів на ендометрій, він характеризується розвитком та існуванням перехідного ендометрія. Через певний час він переходить у стан атрофічний, де функціональний шар не відрізняється від базального, і продовжує в такому стані супроводжувати жінку, якщо не виникає іншого впливу.

З настанням постменопаузального періоду в ендометріальній тканині зникають основи стимулюючого росту: клітини строми підлягають регресії, сама строма фіброзується, в епітеліальних клітинах більше не виявляється структур поділу. У цьому періоді життя деякі залози вистелені однорядним нефункціонуючим епітелієм, через такі зміни розрізняють просту та кістозну атрофію ендометрія.

В результаті представленого аналізу можна назвати такі зміни, що виникають у сенильному ендометрії:

- 1) тонкий, атрофічний;
- 2) ендометрій має різну товщину, не дуже тонкий, на вигляд схожий на швейцарський сир, спостерігається неактивна гіперплазія регресивного типу. Залози при цьому мають вигляд розтягнутих кіст, інші залози маленькі й атрофічні;
- 3) активна гіперплазія, яка може бути обмежена зонами великими та маленькими, нерідко поліпоїдного характеру.

При інтерпретації функціональної морфології незмінного та патологічно зміненого ендометрія в постменопаузальному періоді практикуючий лікар повинен враховувати характер сумісної взаємодії всіх структурних компонентів слизової оболонки.

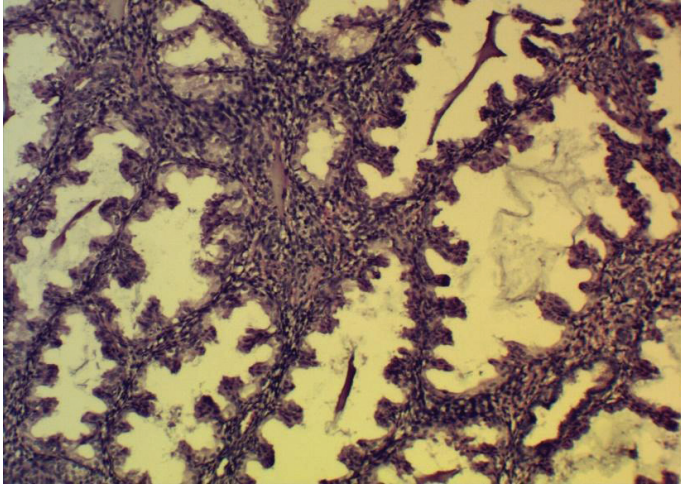


Рис. 1. Ендометрій: фізіологічна форма, секреторний, х10

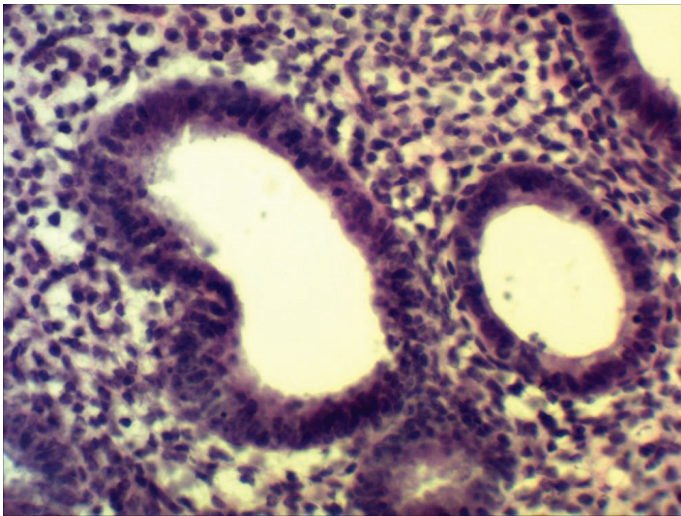


Рис. 2. Гіперплазія ендометрія: проста, з атипією, х40

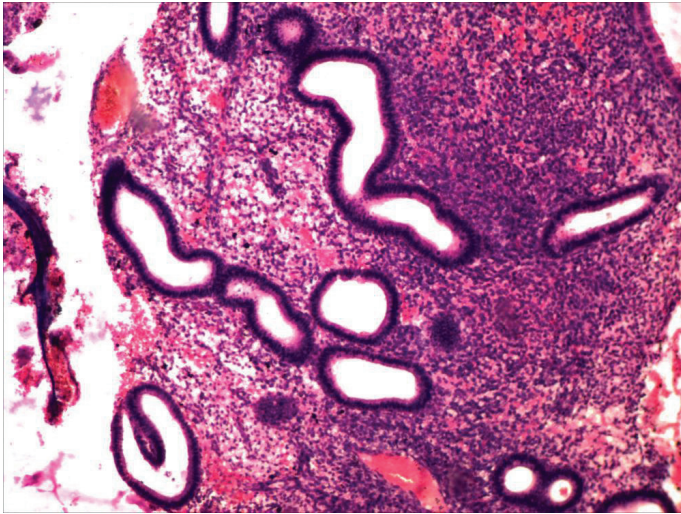


Рис. 3. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, x10

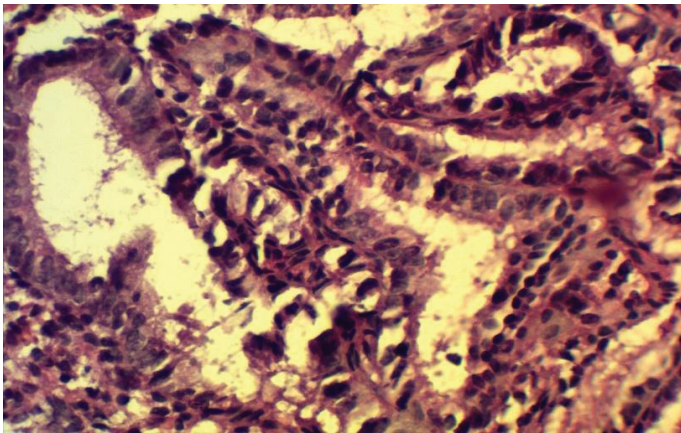


Рис. 4. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, x40

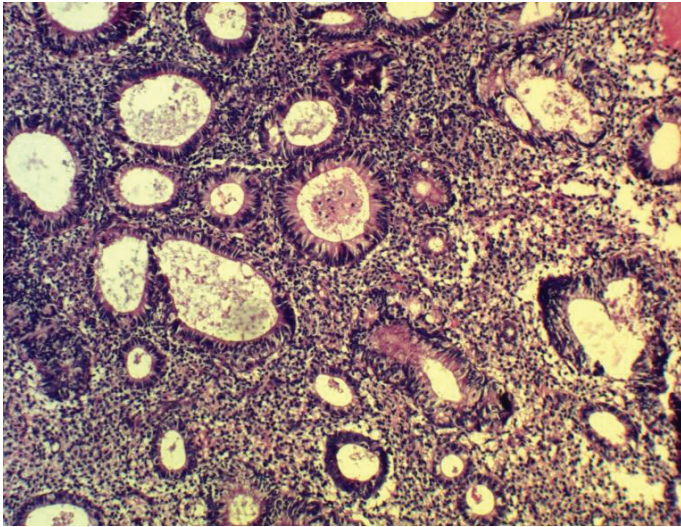


Рис. 5. Аденокарцинома ендометрія, x10

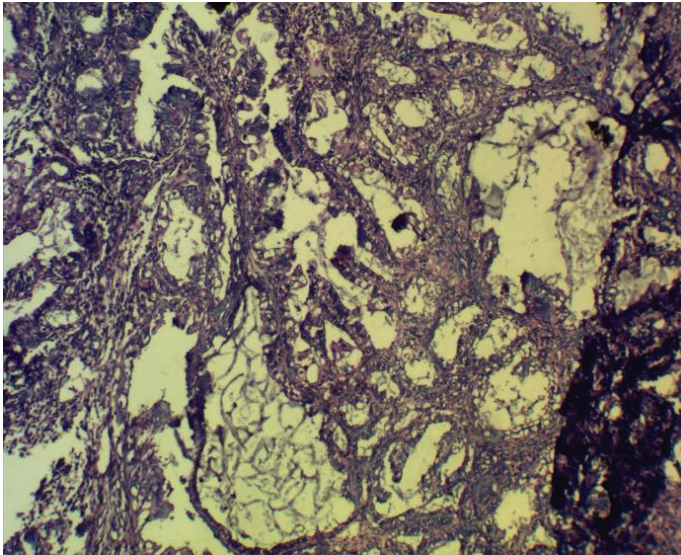


Рис. 6. Аденокарцинома ендометрія, x4

Особливості гормональної регуляції морфологічних змін ендометріальної тканини

Головним засобом попередження хвороб є гармонійний розвиток духовних і фізичних сил людини.

П. Лесграфт

Клінічні прояви виявлення патологічних змін у тканині ендометрія характеризуються порушенням ритму та кількості маткового крововиділення, що пов'язано з дисгормональним станом. Такі зміни називають дисменореєю, і вони змушують пацієнтку звернутися по допомогу до лікаря. Досить суттєве значення в процесі аналізу цієї патології належить патологоанатому, який дає кваліфікований висновок про патологічний стан ендометріальної тканини та описує зазначену проблему, розуміючи, що зміни, які виникають в організмі, це патологічні зміни як результат дисгормонального стану. Для дослідження досить проблемним є виявлення активності ендометрія, яка є фізіологічною кровотечею – це кровотеча, яка закінчується після овуляторного двофазного менструального циклу.

Для практикуючих лікарів така позиція патологоанатомів досить проблематична, оскільки лікарю акушеру-гінекологу слід враховувати, що розвиток кровотечі в пубертатному та клімактеричному періодах також супроводжується дисгормональними змінами. Результат цих змін та їх корекцію бажано узгодити з патологоанатомом, досить серйозно й обґрунтовано діагностувати та призначити відповідну терапію. Питання про те, патологічними чи фізіологічними є ці зміни, залишається для клінічного лікаря відкритим, оскільки при перебудові гормонального фону втручання в систему організму є досить чутливим.

Ендометрій є складовою багатокomпонентної системи, з високою чутливістю до статевих стероїдів, його стан регулюється функціональним впливом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових гормонів, а циклічні зміни, що виникають у матці, – тканини ендометрія формують матковий цикл [12, 213].

Фізіологічні періоди життя жінки – дитинство, пубертатний, репродуктивний, пре-, пери-, постменопаузальний періоди характеризуються

відповідними концентраціями, співвідношеннями статевих гормонів, що супроводжуються змінами в ендометрії – найбільш високоспеціалізованої тканині з біологічно обумовленою чутливістю стосовно статевих гормонів [12, 208, 302], під впливом яких змінюються його структура та функції. Від концентрації стероїдних гормонів, їх співвідношення, тривалості впливу, стану рецепторного апарату залежать морфофункціональні зміни в ендометрії, які відбуваються у фізіологічних умовах, при менструальному циклі, при настанні вагітності та при патологічних станах, що виникають, зокрема, і при дисфункції гонад [13, 14, 352].

У клімактеричному періоді, на тлі поступової атрофії функціонального шару, в базальному шарі зберігаються пам'ять, пластичність та регенеративні властивості завдяки збереженню гормональних рецепторів, ферментативного апарату та регенеративних якостей, які виявляються в постменопаузальному періоді, особливо за наявності проліферативних процесів [55, 89, 364].

У постменопаузальному періоді життя жінки поширеність гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) набуває актуальності, з наявністю високого ризику розвитку малігнізації. Згідно зі статистичними даними, поширеність ендометріальних поліпів у жінок в постменопаузі становить 39,2–63%, ГПЕ без атипії – 3,34–4,86%, ГПЕ з атипією – 0,54–5,2%, аденокарциноми ендометрія – 0,54–14% [138, 367].

Загальновідомо, що протягом МЦ відбувається структурна трансформація ендометрія, яка обумовлена генетично детермінованими процесами і забезпечується складним молекулярно-біологічним впливом, спрямованим на настання та розвиток вагітності. Статеві стероїди є регуляторами в морфогенезі ендометрія.

Гістологічне дослідження ендометрія в діагностиці гінекологічних станів неможливе без урахування гормонального статусу (прийому екзогенних гормонів), фази МЦ, тривалості МЦ, паспортного та біологічного віку жінки й інших параметрів, що впливають на загальний гормональний гомеостаз.

Фізіологічний менструальний цикл обумовлений циклічними змінами в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі (яєчниковий цикл) та відповідними циклічними змінами в матці-ендометрії (матковий цикл). Протягом 2–3 років після першої менструації цикл врегульовується [12, 14].

Гормональний гомеостаз жінки характеризується: віковими змінами починаючи з внутрішньоутробного стану, дитинство, пубертатний, ре-

продуктивний, клімактеричний, сенільний періоди; а також циклічними змінами, що починають формуватися до настання періоду статевого дозрівання; згодом циклічними змінами синтезу статевих гормонів відповідно до встановлених фаза МЦ у репродуктивному періоді, що поступово змінюється зниженням гормональної функції яєчників у клімактеричному віці.

Ендометрій надзвичайно чутливий до дії статевих стероїдів. Естрогени вчиняють специфічний вплив на його структуру та функцію, викликають проліферативну активність, яка за відсутності достатнього впливу прогестерону прогресує в гіперплазію [25, 185, 198].

В розвитку гіперпластичних процесів традиційно головну роль відводять абсолютній або відносній гіперестрогенії [101, 111, 194]. У зв'язку з цим порушення функції яєчників, які супроводжуються хронічною ановуляцією в репродуктивному віці та в перименопаузальному періоді, розглядають як фактор ризику розвитку цих захворювань [212, 215, 297].

Відомими факторами ризику ГПЕ та раку ендометрія (РЕ) згідно з офіційними даними вважають такі:

- раннє менархе (до 12 років) і пізня менопауза (після 50 років) – збільшують ризик ГПЕ і РЕ в 2–2,5 рази;
- надмірна маса тіла й ожиріння – збільшують ризик ГПЕ і РЕ в 2–10 разів залежно від ступеня його прояву;
- хронічна ановуляція і безплідність – збільшують ризик ГПЕ і РЕ в 2–10 разів;
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – збільшує ризик ГПЕ і РЕ в 3–4 рази;
- естроген-синтезуючі пухлини яєчників, на тлі яких ГЕ відзначають у 47–93% випадків;
- цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – збільшує ризик ГПЕ в 2–5 разів;
- менопаузальна терапія естрогенами – збільшує ризик розвитку ГПЕ і РЕ в 4–15 разів;
- ад'ювантна терапія раку молочної залози (РМЗ) тамоксифеном – ризик ГПЕ і РЕ збільшується в 2–7,5 рази.

Наведені фактори розглянуто в багатьох дослідженнях з вивчення стану ендометрія. Підтверджено гормональний дисбаланс у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія, встановлено залежність гормональних порушень від стану змін в ендометрії. Аденоматозні зміни і рак ендометрія характеризувались односпрямованими порушеннями ре-

гулюючої функції гіпофізу, що проявлялося у них достовірним збільшенням секреції ЛГ, АКТГ і зниженням секреції ФСГ, СТГ. Поліпи та залозиста ГПЕ характеризувались незмінною секрецією ЛГ та АКТГ, і лише концентрація ФСГ і СТГ достовірно знижувалася [29, 84, 347].

Клінічна картина ендокринопатії, яка розвивається в організмі жінки в постменопаузі та пов'язана зі зміною функції яєчників, характеризується різноманітними клініко-фізіологічними процесами, тяжкість яких визначають морфологічні, функціональні порушення, а також зміни синтезу гормонів, що супроводжуються відповідними процесами в гормонозалежних органах [57, 129, 141].

Численними дослідженнями встановлено, що розвиток і перебіг ГПЕ у жінок в період пре- і постменопаузи характеризується виникненням на їх фоні численних змін, які мають місце в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничковій системі та пов'язані з наявністю у більшості хворих таких захворювань, як ожиріння, імунодепресія, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи і печінки, що розцінюються як фактори ризику розвитку ГПЕ [40, 99, 300]. Поєднуючись з метаболічними порушеннями (ожиріння, гіперліпідемія, гіперінсулінемія, цукровий діабет), сприяють виділенню синдрому системних порушень [10, 64, 68, 325].

Прогестини

Природні прогестини (С-21-стероїди) – прогестерон і 17-гідроксипрогестерон, що синтезуються інтерстиціальними та текальними клітинами яєчника, і в першу чергу – жовтим тілом, де продукція прогестерону в 30–40 разів вища, ніж у інших оваріальних структурах.

Прогестини є гормонами-індукторами програм вагітності, які шляхом впливу через рецептори забезпечують комплекс змін, необхідних для імплантації та гестації (активацію секреції залоз ендометрія, децидуальну реакцію, інгібіцію скорочення міометрія, гальмування на центральному рівні окситоцинової секреції у відповідь на розтягнення піхви). Яєчники виділяють прогестерон під час обох фаз циклу, його вміст у крові в жінок після овуляції значний. У молочних залозах вони сприяють гіперплазії залозистих клітин. При високих концентраціях прогестерон взаємодіє з рецепторами, що локалізовані в клітинах ниркових каналців, і таким чином конкурує з альдостероном. В результаті такого впливу прогестерон втрачає можливість стимулювати реабсорбцію натрію [208, 339].

Встановлено й вивчено два типи прогестеронових рецепторів (ПР) – А і В. Ізоформи рецепторів прогестерону розміщені в клітинах

по-різному, що обумовлює вплив різних типів препаратів гестагенів. Прогестеронові рецептори функціонують переважно як активатори транскрипції прогестерон стимулювальних генів у відповідь на прогестерон. Встановлено мінімальне значення А-ПР та їх здатність блокувати активність В-ПР.

Прегнандіол – продукт метаболізму прогестерону в організмі жінки. Цей процес відбувається в ендометрії, жовтому тілі, печінці, нирках. Вважається, що найбільшу роль у перетворенні прогестерону на прегнандіол відіграє ендометрій, причому метаболізм відбувається під впливом естрогенів [180, 269]. Щоб розпочався процес обміну, естрогени повинні знаходитися з прогестероном у певному співвідношенні, яке у жінок дорівнює 1/6.

Вплив на ендометрій. При попередньому впливі естрогенів на тканину ендометрія гестагени (прогестерон) спричиняють: секреторні зміни в залозах, децидуальну реакцію клітин строми, накопичення глікогену в сполучнотканинних і епітеліальних елементах [112, 260]. Децидуалізація ендометрія може характеризуватись як постовуляторний процес.

Результати вивчення нами представлено на рис. 8, 10, 12 – насиченість ендометріальної тканини рецепторами прогестерона, що дає свої перспективи та позитивні наслідки в лікувальній тактиці.

Андрогени

Андростендіон (А) – головний оваріальний **андроген** (С-19-стероїд), в яєчнику синтезуються також тестостерон (Т) і дегідроепіандростерон (ДГЕА). Андрогенна активність андростендіону досить низька, він перетворюється в яєчниках, а також у жировій тканині на естрогени. Можливим є перетворення андростендіону на тестостерон, але у фізіологічних умовах незначне. Головні андрогени, що виробляються наднирковими залозами, – ДГЕА та його сульфат (ДГЕА-С). Були отримані дані, які свідчать, що стромальна тканина і жовте тіло нормальних яєчників, полікістозних яєчників і яєчникових пухлин здатні перетворювати ДГЕА-С на андростендіон, тестостерон і дегідроепіандростерон.

На загальний вміст андрогенів у організмі суттєво впливає їх екстрагландулярне утворення, що може забезпечувати локально високу концентрацію гормонів у тканинах-мішенях, без наявності високої концентрації в загальному кровотоці. Роль андрогенів у жіночому організмі вивчено недостатньо. Їхній вплив пов'язаний з їхньою кількістю. Другий аспект екстрагландулярної конверсії андрогенів полягає в їх перетворенні на

естрогени, в тому числі андростендіону на естрон, що являє собою суттєве джерело естрогенів [54, 197].

Вплив на ендометрій: пригнічують проліферацію функціонуючого ендометрія; викликають в атрофічному ендометрії проліферацію; у високих дозах спричиняють прогестероноподібну дію на проліферуючу слизову [112, 125, 270].

Естрогени

C-18-стероїди, представлені естроном, естрадіолом, естріолом. Естрон (E_1) утворюється з андростендіону, естрадіол (E_2) – з дериват тестостерону. Адипоцити та інші екстраваріальні тканини переважно продукують E_1 . Естрон та естрадіол являють собою субстрати, що взаємно перетворюються [128, 189, 324]. У репродуктивному віці у жінок переважає E_2 , оскільки домінуючий фолікул і жовте тіло синтезують переважно його. В постменопаузальному періоді, внаслідок відсутності функціонуючих фолікулів, основного значення набуває E_1 . Із E_1 та E_2 у нирках, печінці та інших тканинах може синтезуватися естріол (E_3) – як основний естроген, що синтезується плодово-плацентарним комплексом під час вагітності. Він є основним естрогеном сечі з його метаболізмом в естрон та естрадіол; E_1 , E_3 мають невелику біологічну активність порівняно з E_2 . Біологічна активність $E_1/E_2/E_3$ співвідноситься приблизно як 1/10/3.

Співвідношення між естріолом та естроном має більше значення, ніж відносна або абсолютна швидкість їх екскреції. Встановлено антиестрогенний вплив естріолу і зроблено припущення про захисне значення естріолу при злжкісних новоутвореннях у молочних залозах. Основною антиестрогенового ефекту E_3 є його здатність до короткочасного зв'язування з естрогеновими рецепторами [154, 176, 269].

Естетрол (E_4) – слабкий стероїдний гормон, який визначається лише при вагітності, оскільки синтезується печінкою плода; фізіологічна роль гормону невідома. В результаті досліджень естетрол може бути представлений естрогеном з поліпшеним профілем користі та ризику. Визначають ефективність використання у вигляді контрацептивного препарату та замісної гормональної терапії в клімактерії. Підтверджено вплив естетролу як ендогенного селективного модулятора рецепторів естрогену (SERM) без активації фібринолітичної системи [157]. Встановлено дозозалежний вплив на ендокринні показники, маркери кісткового метаболізму, ліпіди та ліпопротеїни без значного впливу на гемостазіологічні показники, що дозволяє в перспективі розглядати його для використання в менопаузаль-

ній гормональній терапії (МГТ) [16, 312]. Результати клінічних досліджень підтверджують антиестрогенний вплив на клітини раку молочної залози з естрогенопозитивним статусом [92, 146].

Встановлено існування двох типів естрогенових рецепторів (ЕР) – α і β . Локалізація α - і β -рецепторів є різною в різних органах і тканинах – від наявності одного типу рецепторів до їх поєднання.

У тканинах матки та молочних залоз домінують α -ЕР. В різних структурах мозку представлені як α -, так і β -рецептори. Обидва типи ЕР по-різному реагують як на агоністів, так і на антагоністів ЕР, ці дані можуть мати важливе значення при проведенні гормональної терапії. Чутливість рецепторів до прогестинів модулюється естрогенами, відбувається стимуляція переходу внутрішньосудинної рідини в тканини, затримка натрію і, як наслідок, води [258, 307].

Приблизно 95% циркулюючих у крові естрогенів пов'язано з транспортними білками – сексзв'язуючим глобуліном (СЗГ) та альбуміном. Біологічну активність має лише вільна фракція естрогенів [307, 336].

Естрогени здійснюють стимуляцію росту низки органів, передусім статевих. Їх наявність не є обов'язковою для розвитку первинних статевих ознак у жінок. Вони необхідні для дозрівання структур жіночих репродуктивних проток – піхви, матки і фаллопієвих труб. Естрогени також стимулюють розвиток проток і строми молочних залоз, ріст ендометрія, підсилюють слизову секрецію піхви та шийки матки, відповідають за розподілення жиру в організмі жінки за жіночим типом.

Вплив на ендометрій. Ендометрій являє собою автономну тканину зі своїм ферментативним апаратом та імунною системою. Він здатний до стероїдогенезу з можливим синтезом на місцевому рівні не лише естрадіолу і сульфат-естрону, а й пролактину, простагландинів, андрогенів, факторів росту, інтерлейкінів, релаксину, реніну, опіатів, кортиколіберину, фібронектину. Естрогени сприяють регулярному відторгненню ендометрія, а при відносній чи абсолютній гіперестрогенії – розвитку гіперпластичних процесів слизової оболонки тіла матки [258]. У жировій тканині та в субстанціях молочної залози відбувається біотрансформація андрогенів на естрогени, тобто ці тканини функціонують як ендокринна залоза, через що відбувається їх самозабезпечення естрогенами в постменопаузальному періоді.

Естрогени сприяють регенерації, викликають проліферацію епітелію залоз і клітин строми, сприяють підвищенню проникності капілярів і ма-

ють судинорозширювальний вплив [112, 256, 307], стимулюють розвиток секреторного апарату клітин одночасно з проліферацією клітин епітелію, підсилюють синтез власних рецепторів, рецепторів прогестерону й андрогенів. Прогестерон, навпаки, пригнічує синтез власних рецепторів і рецепторів естрадіолу. Кількість певного виду рецепторів залежить від концентрації стероїдних гормонів інших класів і від вмісту активного гормону в крові [126, 369].

Авторами представлено зміни в тканині ендометрія, спрямовані на реалізацію чутливості тканини при лікуванні, та ефективність використання лікувальної тактики. На рис. 7, 9, 11 представлено етіологічні форми, яким властива насиченість тканини ендометрія рецепторами естрогенів.

Зміни чутливості ендометріальної тканини до естрадіолу й прогестерону мають суттєве значення при дослідженні, вивченні по суті функціонально-морфологічних змін ендометрія при проліферативних, гіперпластичних і пухлинних процесах. У наукових дослідженнях було встановлено, що естрогени є стимуляторами синтезу прогестеронових рецепторів і готують ендометрій у проліферативній фазі до впливу й чутливості прогестерону в секреторній фазі [12, 324]. При патологічних станах, яким властива недостатність прогестерону, в ендометрії спостерігається морфологічно неповноцінна фаза секреції, що є однією з причин безплідності. Після повноцінної проліферативної фази вплив прогестерону на ендометрій призводить до різкої активації ферментів синтезу глікогену та накопичення його в клітинах епітелію залоз функціонального шару. Центральне місце в процесах функціонально-морфологічної перебудови епітеліальних клітин ендометрія надається синтезу глікогену під впливом прогестерону. На 20–21-й день менструального циклу глікоген і глюкоза, відділившись у залози, є тим енергетичним матеріалом, що забезпечує успішну нідацію і перші стадії розвитку бластоцисти. Якщо запліднення яйцеклітини не відбулося, під впливом прогестерону в ендометрії поступово розвиваються регресивні зміни до деструкції функціонального шару – менструації [12, 165, 187].

В ендометріальній тканині досить чітко виявлена гормонозалежність клітин, тому існує припущення, що його функціонально-морфологічний стан – це показник взаємопов'язаних впливів статевих гормонів, у першу чергу прогестерону й естрадіолу. Тому для патологоанатома суттєвою є клінічна та гормональна картина задля вірної трактовки виявлених гістологічних змін, для можливості визначення (в межах його компетенції)

тих взаємовідносин гормональних факторів, відображенням яких є ті чи інші морфологічні зміни як еквівалент гормональних впливів. Лише за наявності тісної співпраці між патологоанатомом і акушером-гінекологом можлива повноцінна діагностика виявлених морфологічних змін [49, 115, 118].

Рецепторні механізми

Основним і визначальним механізмом у відповіді клітини-мішені на дію стероїдного гормону є рецепторний механізм, який обумовлює біологічну дію стероїдних гормонів [197, 212, 266]. Під впливом стероїдних гормонів на клітини-мішені відбувається виразна зміна кількості рецепторів. Стероїдні гормони не лише регулюють концентрацію своїх власних рецепторів, а й моделюють концентрацію рецепторів інших стероїдів. Естрогени є стимуляторами кількості прогестеронових рецепторів; сам прогестерон, як правило, знижує концентрацію естрогенних рецепторів у репродуктивних органах [217].

Залозиста ГПЕ в різні вікові періоди має загальні молекулярні характеристики – рецепторний статус і показники проліферативної активності клітин, що свідчить про універсальність її патогенетичних механізмів. Авторами було виявлено, що супровідні гіперпластичні процеси матки (аденоміоз, міома) не впливають на рецепторний статус ендометрія [191, 263].

Виявлено верифіковане зниження рівня естрогенових рецепторів (ЕР) на фоні помірної проліферації ендометрія при ГПЕ і поліпах, максимальне зниження індексу прогестеронових рецепторів (ПР) при комплексній ГПЕ. Експресія рецепторів характеризується переважанням ПР щодо ЕР як при поліпах, так і при ГПЕ [182, 328]. В інших роботах встановлено значне підвищення ЕР і зниження ПР при поліпах ендометрія [140, 174]. А концентрація ЕР у залозах в 1,8 разу, а в стромі в 2,5 рази нижче при ГПЕ, ніж в ендометрії фази проліферації [147, 292, 360].

За результатами інших робіт, порушення рецепторного апарату матки виникають за іншим молекулярно-генетичним механізмом. Авторами достовірно встановлено нижчий вміст рецепторів естрадіолу при фізіологічному ендометрії, ніж у пацієток із залозисто-кістозною та аденоматозною гіперплазіями. Така теорія була підтверджена в дослідженнях рецепторів статевих стероїдних гормонів радіолігандним методом. Дослідники показали, що рівні рецепторів статевих стероїдних гормонів у гіперплазованому ендометрії вище, ніж у нормальному, але в середньому

близькі до їхньої концентрації в проліферативну фазу МЦ і мають значний відрив від показників, що характеризують ендометрій стадії секреції [145, 366].

Пластичність рецептивності

Складною багатокомпонентною стероїдоочутливою тканиною є ендометрій. Він піддається динамічним змінам протягом усього менструального циклу. Кількість ЕР і ПР зазнає значних коливань протягом нормального менструального циклу (МЦ), вони синхронізуються зі зміною концентрації статевих стероїдів у загальному та матковому кровотоці.

Рівень ЕР досягає максимальних значень у фазах проліферації та овуляції й поступово знижується протягом секреторної фази, а рівень ПР досягає піку в ранню фазу секреції. Експресія андрогенних рецепторів (АР) в ендометріальних стромальних клітинах здебільшого нагадує експресію ЕР, з найвищим рівнем концентрації в проліферативній фазі, а в подальшому зниженням у секреторній фазі. Дослідниками виявлено, що під час проліферативної фази забарвлюється АР-позитивно понад 90% стромальних клітин, а на початку секреторної фази – приблизно 50% клітин, і в кінці фази секреції, під час децидуалізації, їх практично неможливо виявити в стромальних клітинах. На відміну від ЕР і ПР, яким у вивченні приділяється суттєве значення, роль і регулювання АР в ендометрії ще недостатньо вивчено [240, 307].

У деяких дослідженнях встановлено, що від зміни рівня ендогенних або екзогенних андрогенів змінюється функціональний стан слизової оболонки матки. Підвищення концентрації циркулюючого вільного тестостерону і надлишкова експресія АР були виявлені у жінок з раком ендометрія, ГПЕ, синдромом полікістозних яєчників. Механізми, відповідальні за ці андроген-залежні зміни у функціонуванні клітин ендометрія, залишаються остаточно невивченими.

Індекс проліферативної активності та експресії статевих стероїдних рецепторів виявив переважання проліферативної активності при ендометріальній гіперплазії та недостатню експресію ПР у стромі ендометрія при атиповій ендометріальній гіперплазії та аденокарциномі [218, 310, 359]. В інших роботах підтверджено збільшення середнього значення рівня експресії ЕР від проліферації, від простої до комплексної ГПЕ, а концентрація ПР зменшувалася від проліферації до ГПЕ і до АГЕ [195, 291, 302]. Автори пов'язують такий результат з наслідком мітогенних і мутагенних ефектів естрадіолу, обумовленим накопиченням генетичних

мутацій у сигнальних шляхах позагормональної регуляції синтезу стероїдних гормонів. У гіперплазованому ендометрії та в ендометрії фази проліферації був однаковим рівень експресії ER, він знижувався при атиповій гіперплазії ендометрія та аденокарциномі [302].

Ендометріальні зміни при застосуванні гормональних препаратів

У практиці лікаря акушера-гінеколога досить широко застосовуються препарати зі вмістом естрогенів і гестагенів та різними формами їх співвідношення, а також із антигормональним впливом, агоністів гонадотропних гормонів, засобів з іншим гормоноподібним впливом. Призначення може бути обумовлено створенням умов для настання вагітності, її пролонгування, лікування аномальних маткових кровотеч, деяких форм аменореї, а також як контрацептивні препарати та препарати МГТ для лікування клімактеричного синдрому.

Принципи, що лежать в основі використання гормональних препаратів, обумовлені їх впливом на рецепторний апарат у тканинах організму. В ендометріальній тканині естрогени залежно від дози і тривалості використання призводять до розвитку проліферативних змін, навіть до гіперпластичних процесів. При тривалому застосуванні естрогенів можуть виникати аномальні маткові кровотечі на тлі гіперплазії.

Для гальмування процесів проліферації в ендометрії застосовують гестагенні препарати, які залежно від дози та тривалості їх використання здатні вплинути та викликати такі морфологічні зміни:

- стадія «зупиненої проліферації» в залозах;
- атрофічні зміни в залозах з децидуоподібним перетворенням клітин стромы;
- атрофічні зміни в епітелії залоз і стромы.

Для лікаря-клініциста при лікуванні гормональними препаратами та оцінюванні впливу на ендометрій і загальний стан жінки необхідно проводити моніторинг стану ендометріальної тканини за допомогою УЗД та повторні цуги для гістологічного дослідження.

Застосування контрацептивних препаратів, гормонівмісних контрацептивів відбувається з урахуванням їх впливу на нормальний ендометрій; його морфологічні зміни обумовлені тривалістю та дозуванням гормонального вмісту. Гормональні контрацептиви спричиняють укорочення проліферативної фази з розвитком неповноцінних залоз. Такі зміни пов'язані з тривалим впливом гестагенних препаратів,

що гальмують процеси проліферації в залозах, котрі не досягають свого повного розвитку, як при нормальному менструальному циклі. У таких залозах секреторні зміни, що розвиваються, мають абортивний характер [44, 73, 273].

Характерною зміною в ендометрії при застосуванні контрацептивних препаратів є наявність різномірних змін в ендометріальній тканині: наявність різних за ступенем зрілості ділянок залоз і стромі, що не залежать від фази циклу. Зазначені зміни виявляються як під час проліферативного, так і секреторного періодів. Морфологічні зміни в ендометріальній тканині виникають із вираженими відхиленнями від нормального циклу. Припинення вживання гормональних контрацептивів приводить здебільшого (через певний час) до поступового і повного відновлення морфологічної структури в ендометріальній тканині. На думку патологоанатомів, винятком є випадки, коли гормональні контрацептивні препарати вживаються досить тривалий час – 10–15 років [187, 206, 241].

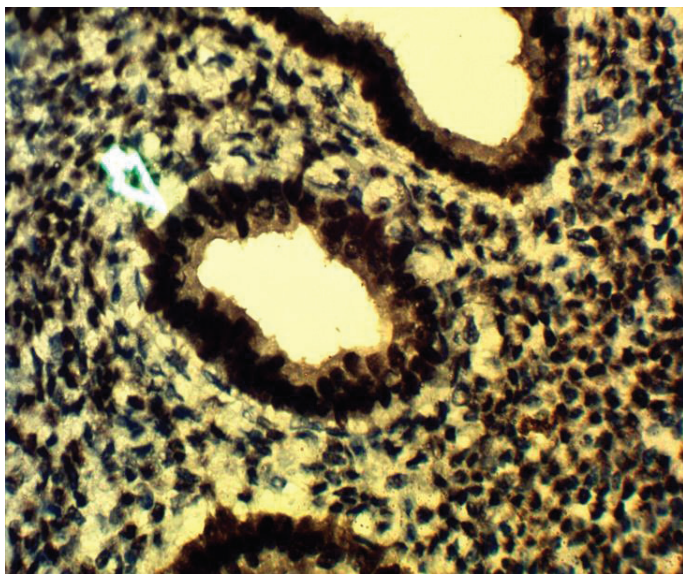


Рис. 7. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, ER (+++), H=240, x40

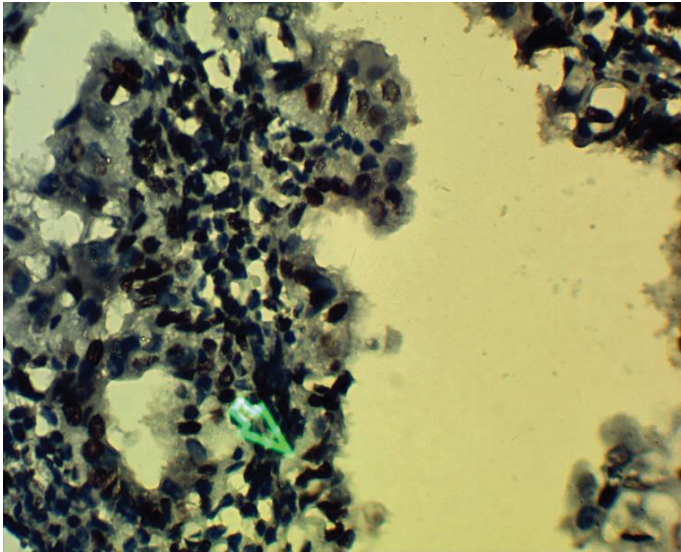


Рис. 8. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, PR (+++), H=250, x40

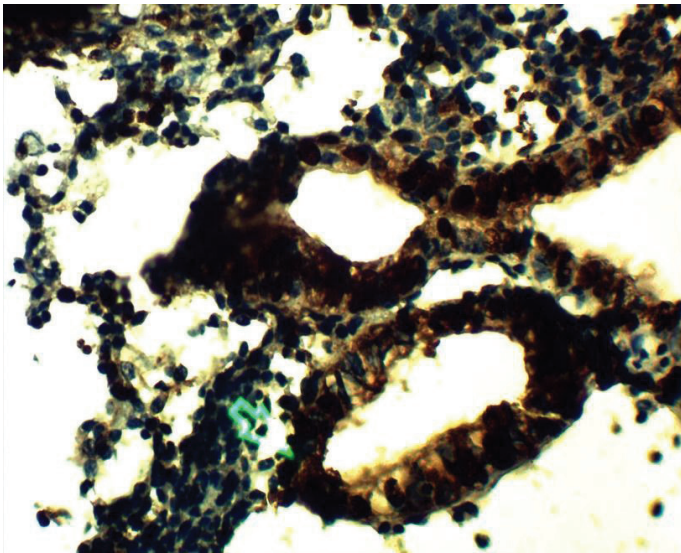


Рис. 9. Гіперплазія ендометрія: комплексна, без атипії, ER (+++), H=270, x40

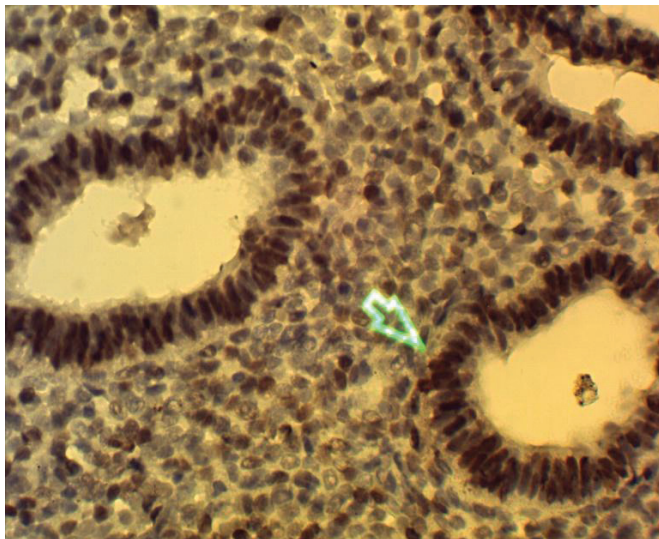


Рис. 10. Гіперплазія ендометрія: комплексна, без атипії, PR (+++), H=280, x40

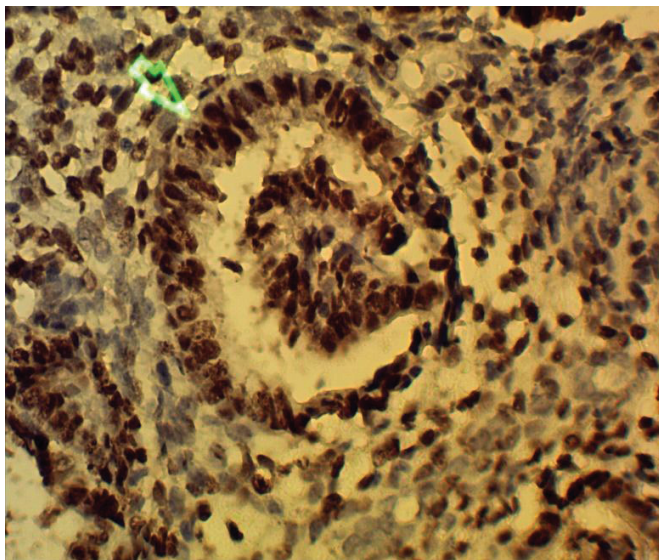


Рис. 11. Високодиференційована аденокарцинома: ER (+++), H=260, x40

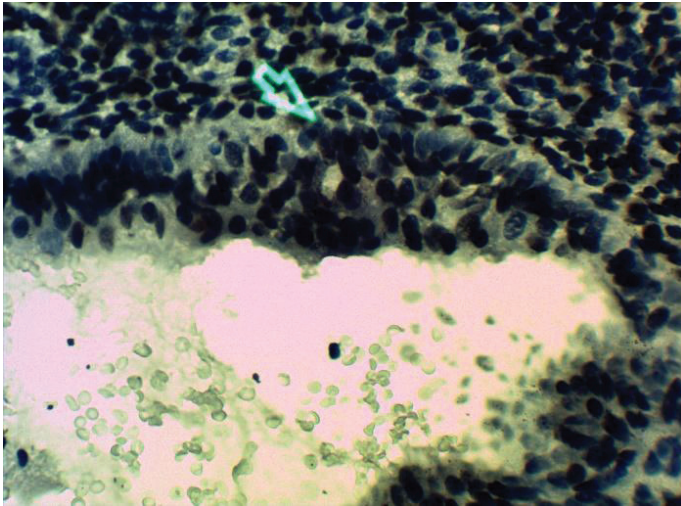


Рис. 12. Високодиференційована аденокарцинома: PR (+++), H=270, x40

Гістологічна діагностика захворювань ендометрія

*Алмаз запишався б, якби поет порівняв його
з людським серцем.*

Г. Гейне

Оцінювання патологоанатомом стану ендометрія досить часто ускладняється через відсутність інформації від лікаря про перебіг хвороби пацієнтки та про заходи, що були вжиті в конкретному випадку. Досліднику, який вивчає стан ендометральної тканини, має бути представлена інформація про наявність гормональної корекції, гемостатичної терапії та інших засобів лікування для ґрунтовної діагностики та висновку.

Для виявлення додаткових і відсутності інших впливів патологоанатом керується певним алгоритмом, який допомагає діагностувати стан ендометрія та не відволікатися на інші порушення. Збереження та діагностика стану ендометрія є для лікаря, який веде пацієнтку, досить перспективним у призначенні терапії та перспективі захворювання.

При проведенні діагностичної диференціації ендометріального стану патологоанатому необхідно дотримуватися затвердженого алгоритму, його висновок має у перспективі передбачати необхідні умови для поетапного синтезу та повноцінної трактовки отриманих результатів, надавати найповнішу інформацію для оцінки патологічного процесу, водночас акушеру-гінекологу необхідно знати всі структурні зміни, що відбуваються в організмі жінки, і трактувати дані патолого-анатомічного висновку в перспективі трактовки захворювання.

1. Порушення секреції естрогенних гормонів

- Нефункціонуючий ендометрій, що утворюється при недостатній кількості естрогенів.
У фізіологічних умовах нефункціонуючий ендометрій короткочасно існує після регенерації слизової перед початком проліферації (у жінок похилого віку – при згасанні оваріальної функції) та є перехідним етапом до атрофічних змін.
- При тривалій секреції естрогенів із персистуючих фолікулів.
Тривалі монофазні цикли приводять до дисгормональної проліферації ендометрія [33, 70].

II. Порушення секреції гестагенів

Порушення секреції гестагенів виникає як у вигляді недостатності, так і підсиленої та тривалої їхньої секреції (персистенція жовтого тіла). Недостатність жовтого тіла в більшості випадків супроводжується скороченням циклу та його секреторної фази до 8 діб (рис. 13). Менструація, що настає не передчасно, пов'язана з передчасним припиненням секреції прогестерону неповноцінним жовтим тілом, процес відторгнення ендометрія може тривати довше й переходити в менорагію [7, 126, 336].

III. Ендометрій «змішаного типу»

У цьому випадку в ендометріальній тканині одночасно містяться структури, що відображають вплив як естрогенових, так і прогестагенних гормонів.

- Змішаний гіпопластичний

Змішаний гіпопластичний ендометрій характеризується слабо розвиненим функціональним шаром із залозами індивідуального типу, а також ділянками з секреторними змінами, мітози зустрічаються вкрай рідко. Така морфологічна картина може бути виявлена у пацієток репродуктивного віку з гіпофункцією яєчників, у жінок в перименопаузальному періоді з менометрорагією, у постменопаузальному періоді при кровотечах [68, 56].

- Змішаний гіперпластичний

Цей вид морфологічних змін ендометрія виявляється при залозовій гіперплазії ендометрія з вираженим екзогенним впливом гестагенних гормонів. Серед залоз, що відображають естрогенну насиченість, зустрічаються ділянки залоз із характерними секреторними змінами. У стромі виявляється децидуоподібне перетворення сполучнотканинних клітин і утворення клубків спіральних судин.

Персистенція жовтого тіла може супроводжуватися тривалою та повноцінною секрецією прогестерону і пролонгуванням фази секреції. В цьому випадку зміни в ендометрії характерні для структур, що виникають при ранніх термінах вагітності. Диференціальна діагностика з порушеною вагітністю вкрай складна при морфофункціональному оцінюванні ендометрія. Лікаря-клініцисту при діагностичному оцінюванні слід звернути увагу на показники хоріонічного гонадотропіну [108].

Поряд із класичними морфологічними методами дослідження, в теоретичній і практичній медицині знаходять застосування молекулярно-ге-

нетичні, імунохімічні та інші методи діагностики, які суттєво розширюють можливості патологоанатомічного висновку.

Оцінка передракових змін ендометрія, їхня термінологія є найбільш дискусійними питаннями. Передракові форми проліферації з вираженою структурною перебудовою залоз за класифікацією МКХ-10, МКХ-10-АМ, для опису використовували термін «аденоматозна гіперплазія ендометрія» (АГЕ). Всі ГПЕ Daud S. et al. класифікували, за винятком залозисто-кістозної гіперплазії, як аденоматозні, підрозділяючи їх на слабку, помірну і виражену форми [276]. У подальшому Dreisler E et al. в основу класифікації поклали принцип поділу ГПЕ на ЗГЕ і АГЕ з урахуванням її різної вираженості [343]. Прихильником використання терміна АГЕ стосовно вираженої залозистої проліферації ендометрія без ознак цитологічної атипії були Yang Y. et al. [206]. Термін АГЕ при подальшому вивченні часто замінювався визначенням «комплексна» гіперплазія. «Кістозно-аденоматозна гіперплазія», яку зараховують до передраку ендометрія, зустрічається при описі проліферативних процесів ендометрія. Термін «атипова гіперплазія ендометрія» був запропонований у 1948 р. E. Novak і F. Rutledge для опису уражень слизової оболонки матки, схожих з карциномою ендометрія. Основними ознаками атипичної гіперплазії ендометрія названо цитологічну атипію, переважно з ядерними змінами, і відсутність стромальної інвазії, властивої карциномі (у роботах Balbi G. et al. і Kitty Pavlakis et al. [206, 311]).

З ініціативи ВООЗ та Міжнародного товариства гінекологів-патоморфологів (1994) всі види ГПЕ були поділені на дві категорії: за наявністю або відсутністю клітинної атипії, а також на просту і складну – залежно від ступеня вираженості порушень стану тканини внаслідок надлишкової ендогенної (ановуляція, ожиріння) або екзогенної стимуляції [124].

Гіперплазія ендометрія без атипії:

- проста (рис. 14),
- комплексна.

Гіперплазія ендометрія атипична:

- проста,
- комплексна (рис. 15).

Для простої неатипичної гіперплазії характерним є збільшення кількості залоз і зміна їхньої форми, незначне збільшення співвідношення стромального та залозистого компонентів без атипичних ознак. Комплексна неатипична гіперплазія характеризується більш вираженою проліфе-

рацією та тісним розташуванням залоз, більш вираженим збільшенням співвідношення залозистого та стромального компонентів.

Проста атипична гіперплазія зустрічається досить рідко – за наявності атипії залоз, за відсутності структурних змін самих залоз. Більшість дослідників констатує досить складну її діагностику в практичній медицині, паралельно з рідкою її зустрічальністю. У практичній діяльності досить часто зустрічається складна атипична гіперплазія, при якій збільшено кількість залоз порушеної форми, що щільно розташовані [17, 110].

У 2002 р. групою авторів з *Endometrial Collaborative Study Group* розроблено нову класифікацію ГПЕ, яка дістала назву *Endometrial Intraepithelial Neoplasia – EIN*. Класифікація EIN розроблена з метою поліпшення діагностики передракових змін на тлі гіперпластичного процесу.

Запропоновано таку класифікацію:

- 1) доброякісна залозиста гіперплазія (відповідає позитивно на гормональну корекцію та має незначний ризик малігнізації);
- 2) EIN (моноклональні й неопластичні зміни, спочатку вогнищеві, а потім дифузні, що відображають високий ризик трансформації в карциному);
- 3) аденокарцинома (рис. 16).

Для встановлення діагнозу EIN застосовують дві оцінки – суб'єктивну й об'єктивну. Суб'єктивні критерії є найбільш важливим показником, це співвідношення площі стромати і залоз у вогнищі гіперплазії, що виражається у відсотках за допомогою накладання спеціальної шкали на ділянку дослідження в мікропрепараті. Якщо при визначенні площа стромати становить менше 55%, це є підставою для класифікації гіперплазії як EIN. Іншим суб'єктивним критерієм в ендометрії є атипія клітин залозистого епітелію, для чого необхідна лише явна відмінність епітелію в досліджуваному осередку гіперплазії від епітелію сусідніх з вогнищем ендометріальних залоз [187, 228, 263].

Для встановлення діагнозу EIN отримують об'єктивні критерії за допомогою комп'ютерної морфометрії. Узагальнюючим кількісним критерієм для встановлення EIN є так звана D-score. Для обчислення цього показника використовують такі значення:

- площа стромати в осередку гіперплазії (VSP, *volume percentage stroma*);
- периметр розгалужених ендометріальних залоз у вогнищі гіперплазії, вимірний по лінії базальної мембрани (OSD – *outer surface area, measuring the branching of glands*);

- стандартне відхилення розмірів ядер ендометріального епітелію у вогнищі гіперплазії, виміряних за найменшим діаметром, що відбиває варіацію розмірів ядер (SDSNA – *standard deviation of shorter nuclear axis*).

Публікації, в яких наводяться власні дані про можливість D-score передбачати ймовірність прогресії ГПЕ в РЕ, в яких стверджують, що чутливість EIN щодо негативного прогнозу малігнізації ендометріальної тканини наближається до 100%, тоді як за критеріями класифікації BOO3 (1994) точність такого прогнозу становить 89–94% [206, 352].

Можливість стандартизувати діагноз на підставі напівкількісного або морфометричного комп'ютерного виміру патологічних змін в ендометрії дає застосування EIN, що сприяє більш обґрунтованій перспективі тактики лікування. На сьогодні немає даних про можливість практичного використання методики визначення EIN у практичних патогістологічних лабораторіях, а також невідома ефективність методу в контексті матеріальних витрат на його виконання.

Важливо зрозуміти і визнати, що не всі EIN-ураження слизової зберігають ендометріальне диференціювання. Цитологічні порушення зазвичай залучають переважно цитоплазму з різним ступенем ядерних змін. Встановити абсолютний стандарт цитологічних змін ендометріальних клітин під впливом гормональних, репаративних і диференціальних умов досить проблематично. Подібно до ендометріоїдної аденокарциноми, EIN не має помітно поліморфних ядер, видимих в серозній ендометріальній інтраепітеліальній карциномі та в серозній або світлоклітинній аденокарциномі ендометрія [25, 33, 74, 306]. Діагностичну термінологію наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Діагностична термінологія

Номенклатура	Топографія	Функціональна категорія	Лікування
Доброякісна ендометріальна гіперплазія	Дифузна	Пролонгований естрогенний ефект	Гормональне або симптоматичне
Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія	Від локальної прогресуючої до дифузної	Передракове захворювання	Гормональне або хірургічне
Ендометріальна аденокарцинома	Від локальної прогресуючої до дифузної	Злоякісний стан	Хірургічне

Класифікаційна схема ендометріальної гіперплазії ґрунтується на численних морфологічних характеристиках, що включають розмір і форму залоз, стратифікацію та форму епітеліальних клітин, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, мітотичну активність, зміни стромальних клітин, а також цитологічні ознаки, такі як розмір і форма ядер, втрата полярності, нерівномірність структури хроматину. Більшість із цих ознак є скоріше якісними, ніж абсолютними [33, 123]. Тому зрозуміло, що їхня оцінка часто характеризується суб'єктивною інтерпретацією, яка значною мірою пояснює низьку відтворюваність діагнозу атипової ГЕ, що виражається як у його гіпердіагностиці, так і в недооцінюванні тяжкості ураження. Надзвичайно актуальною залишається завдання розроблення більш чітких критеріїв, маркерів, які дозволили б поліпшити відтворюваність діагнозу, що, своєю чергою, може вплинути на перспективи клінічного рішення та подальшу долю пацієнтки [33, 52, 95]. Діагностичні критерії EIN наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Діагностичні критерії EIN1

Критерій	Характеристика
Архітектоніка	Площа залоз перевищує площу стромы. Ураження представлено окремими залозами, які можуть розгалужуватись та змінювати форму.
Цитологія	Ядерні та/або цитоплазматичні характеристики епітеліальних клітин різняться у залоз із аномальною та незмінною архітектонікою: зміни в полярності ядер, ядерний поліморфізм або зміни цитоплазматичного диференціювання. При відсутності нормальних залоз – наявність виражених цитологічних змін.
Розмір	Максимальний лінійний розмір перевищує 1 мм.
Виключення доброякісних мімікрантів	Доброякісні стани, що задовольняють окремим критеріям: неупорядкована проліферація ендометрія, базальний ендометрій, секреторний ендометрій, ендометріальні поліпи, реактивні зміни та ін.
Виключення злоякісної патології	Аденокарцинома: наявність лабіринтоподібних залоз, солідних ділянок.

У 2014 р. експертами ВООЗ була запропонована бінарна класифікація гіперплазії ендометрія, тобто дві форми: гіперплазія без атипії та атипова гіперплазія ендометрія – ендометріюїдна інтраепітеліальна неоплазія. Термін «Аденоматозна гіперплазія» пропонують не застосовувати.

¹ Необхідна одночасна наявність усіх критеріїв.

Необхідно враховувати, що знання морфологічних ознак та уніфікація термінології гіперпластичних процесів і мінімальних карцином ендометрія, а також врахування певних маркерів, важливі не тільки для взаєморозуміння між клініцистами і патологоанатомами, але й для більш точних діагностичних критеріїв і діагностики патологічних станів [85]. Частота розбіжностей гістологічних висновків при дослідженні одних і тих самих мікропрепаратів може сягати 87%, що свідчить про труднощі відтворюваності морфологічного діагнозу [28, 117, 144].

Отже встановлено, що наразі не існує унікальної клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів ендометрія, яка б відповідала всім вимогам, а основною робочою класифікаційною схемою залишається класифікація ВООЗ 1994 року [33, 118]. Відсутність єдиних клініко-морфологічних критеріїв і необхідної термінологічної ясності при гіперпластичних процесах ендометрія є, як і раніше, одним із ключових аспектів проблеми. Першочерговим завданням є необхідність вироблення уніфікованої системи для оцінювання морфологічних змін при певному патологічному стані, з урахуванням сучасних наукових уявлень у сфері молекулярної патології, імуногістохімії та інших методів сучасної діагностики. Важливо усвідомлювати, що викладені дані потребують мультидисциплінарного підходу до розв'язання проблеми і формують стратегію наукового пошуку для встановлення діагнозу та вироблення перспективи лікувальної тактики [33, 39, 328].

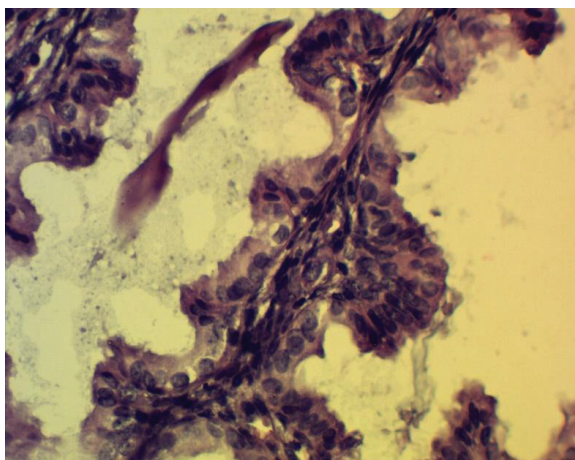


Рис. 13. Ендометрій: фізіологічна форма, секреторний, x 40

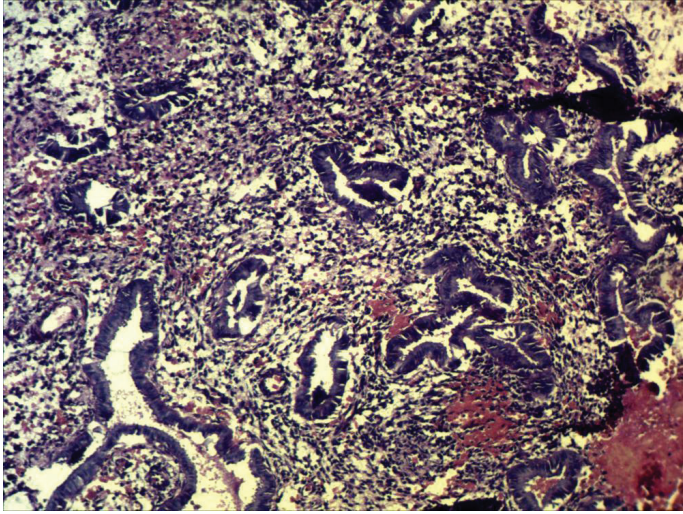


Рис. 14. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, x10

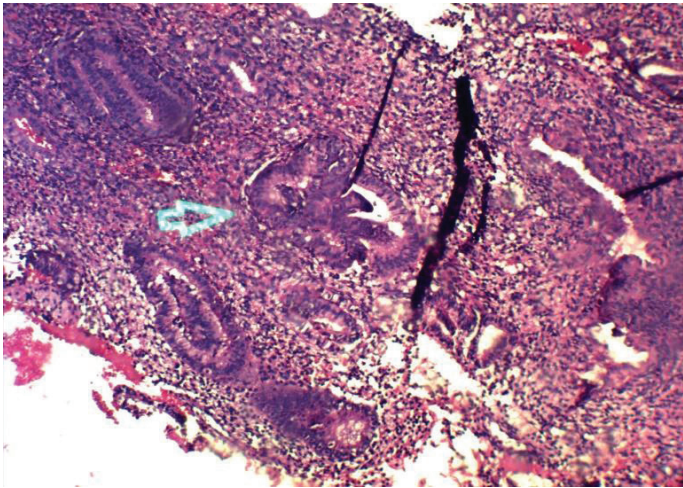


Рис. 15. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, x 10

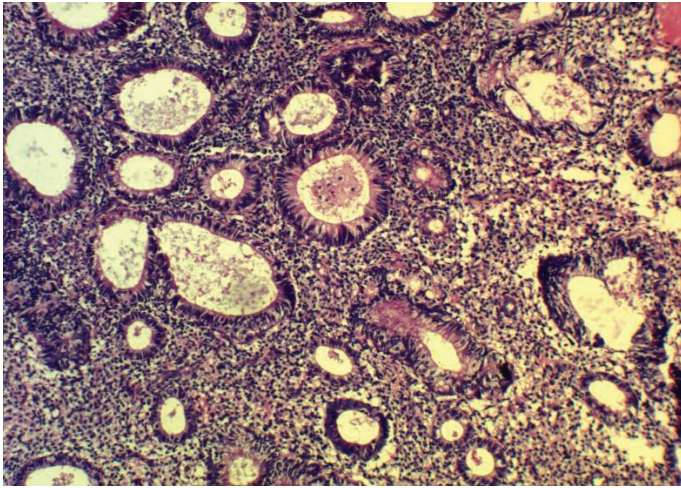


Рис. 16. Аденокарцинома ендометрія, х 10

Гіпопластичні стани ендометрія

Здоров'я – вид гармонії, але його межі дуже широкі й не у всіх однакові.

Гален

Ряд наукових даних свідчить, що товщина ендометрія 8–12 мм наприкінці проліферативної фази є оптимальною, особливо для імплантації (в подальшому) заплідненої яйцеклітини.

Тонкий ендометрій – це ендометрій, що наприкінці проліферативної фази не досягає товщини 8 мм (у фізіологічному МЦ – на період овуляції, на момент введення тригерів овуляції в циклах ЕКЗ, на момент початку використання препаратів прогестерону при завершенні терапії естрогенами) [56, 68].

Хоча згідно з дослідженнями інших зарубіжних авторів, тонкий ендометрій виявляється наприкінці проліферативної фази, при товщині слизової оболонки матки 7 мм, 6 мм і навіть 5 мм [108, 274].

На етапі обстеження інфертильної пацієнтки слід запідозрити наявність тонкого ендометрія, коли із анамнезу витікає наявність гіпоменструального синдрому, аменореї, непрогресуючих вагітностей раннього терміну, внутрішньоматкових втручань та ендометритів [108, 154].

Ехографічна діагностика досить широко використовується практикуючими лікарями. Скринінгова (офісна) гістероскопія дозволяє виявити наявність внутрішньоматкової патології. Гормональний моніторинг дозволяє виявити дисгормональні причини факторів гіпоплазії ендометрія та можливості їхньої корекції. Найчастіше використовуються гонадотропні гормони (ФСГ, ЛГ), естрадіол, прогестерон. При гіпергонадотропних порушеннях встановлюють:

- дисгенезію гонад,
- синдром резистентних яєчників,
- синдром передчасного виснаження яєчників,
- менопаузальні зміни яєчників,
- хірургічну менопаузу (видалення або субтотальна резекція обох яєчників [345, 357]).

Для подальшого з'ясування дисгормональних змін, що призвели до появи тонкого ендометрія, проводять детальне вивчення гіпофізарних

гормонів: ТТГ, ПРЛ, АКТГ. При подальших дослідженнях з'ясовують роботу щитоподібної залози, надниркових залоз, метаболічні порушення та можливості їхньої корекції [56, 73].

Цілий ряд досліджень свідчать, що як ранні, так і пізні ускладнення штучного переривання першої вагітності призводять до серйозних порушень менструального циклу, виникнення запальних процесів, які впливають на стан репродуктивної функції [68, 96]. Однак негативний вплив переривання першої вагітності не обмежується нейроендокринними порушеннями і запальними змінами. Травматичне пошкодження слизової при штучному перериванні вагітності, що призводить до нейродистрофічних процесів в ендометрії, може бути провідною ланкою в порушенні генеративної функції [68, 70].

Використання сучасних методів обстеження підтвердило, що провідне місце в структурі порушень генеративної функції жінок посідають запальні захворювання [54, 94], нейроендокринні порушення [60, 84] та морфофункціональна недостатність ендометрія [16]. Більшість авторів пов'язують вищепераховані ускладнення зі штучним перериванням вагітності [56]. У разі переривання першої вагітності відсоток безплідності та невиношування зростає до 20–41% [68, 106].

При безплідних шлюбах виникають сімейні конфлікти, збільшується кількість осіб антисоціальної поведінки. Лікування й обстеження безплідних шлюбів часто триває роками.

З урахуванням вищенаведеного можна зробити висновок, що матка й ендометрій після штучного переривання першої вагітності стають не тільки первинною, а й основною ланкою в патогенезі порушень репродуктивної функції. Величезна шкода, яка завдається здоров'ю жінок, що переривають першу вагітність, позначається на здоров'ї майбутнього покоління [3, 23].

Ряд авторів у своїх працях стверджують, що виникнення ідеопатичних форм формування тонкого ендометрія можуть призводити:

- синехії;
- хоріонепітеліома;
- вроджена патологія матки, внутрішньоматкова перегородка;
- медикаментозне лікування (цитостатики, антигормональні препарати);
- аутоімунні стани;
- дисгормональні процеси;
- авітамінози.

При таких патологічних станах зміни в ендометріальній тканині виникають як наслідок основного захворювання [73, 90, 183]. Проте остаточно не встановлено основний фактор (або фактори), що призводить до розвитку гіпоплазії ендометрія, яка виникає через сповільнену активність циклічних проліферативних процесів в ендометріальній тканині. Подібні зміни також можуть відбуватися внаслідок сформованої резистентності рецепторного апарату, через порушення молекулярно-генетичних, імуно-гістохімічних показників [56, 68, 307].

Роль морфофункціонального стану ендометрія в реалізації репродуктивної функції

На думку багатьох дослідників, найбільшу увагу заслуговують порушення репродуктивної функції на тлі гіпопластичного ендометрія. Деякі літературні джерела свідчать про порушення оксигенації бластоцисти при тонкому ендометрії, інші вказують на зниження рецептивності слизової оболонки через порушення нормальної перистальтичної його активності, також вважається суттєвою наявність відмінностей у балансі синтезованих ендометрієм біологічно активних субстанцій [68, 73].

Вивчаючи безплідність «неясного генезу», ряд авторів повідомляє, що під час гістологічного дослідження ендометрія виявляли низькі атрофічні клітини з незначною кількістю прямих коротких залоз із вузькими прорізами, з нерівномірним розподілом судин у стромі, зниженням кількості глікогену [29, 330]. Такі порушення в ендометрії призводять до створення несприятливих умов для нідації яйцеклітини [274]. Інші вказують, що при морфологічно неповноцінному ендометрії завжди виявляються недостатні ферментні прояви, які характеризуються низьким вмістом у клітинах глікогену амінокислот, катіонного білка, нуклеїнових кислот [84, 115].

В медичній літературі останніх років є повідомлення, що при функціональній недостатності такого ендометрія знижена активність ферментів, у тому числі маткового альфа-глобуліну фертильності, лекомій-інгібуючого фактора, HIF, різних типів молекул адгезії, VEGF, інгібітора активатора плазмінотому, матриксних металопротейназ та їх інгібіторів, Ki-67, а також інших факторів – провідних ферментів, що забезпечують імплантацію яйцеклітини [6, 73, 76].

Існує також думка, що причиною розвитку нейро-дистрофічних процесів в ендометрії після абортів є травма ендометрія та тривала патоло-

гічна імпульсація у вище розташовані відділи нервової системи, поява патологічного вогнища, що порушує трофічну функцію [49, 53, 56].

Це спричиняє не тільки зміну трофіки нервових структур, але й усунення дії стероїдних гормонів на слизову оболонку тіла матки внаслідок порушення зв'язування гормонів з рецепторними системами ендометрія [68, 116].

Ряд авторів, вивчаючи ускладнення після абортів, спостерігали розвиток фіброзного ендометриту, часткове заміщення ендометрія рубцевою тканиною й утворення синехій, що призводить до порушення генеративної функції [23, 330].

При пошкодженні ендометрія під час абортів явища альтерації, що виникають, дистрофічні та некробіотичні процеси найбільш виражені у високодиференційованих клітинах, до яких належать клітини-рецептори [165, 187]. У цих випадках морфологічне і функціональне відновлення ендометрія після переривання вагітності порушується. Аналізуючи дані літератури можна зробити висновок, що неадекватне дозрівання ендометрія здебільшого пов'язано зі зниженням рівня й активності рецепторів, ніж із недостатністю гормонів [145, 302].

Як впливає з літературних джерел, у післяабортному періоді часто відбувається неадекватне дозрівання ендометрія у вигляді атрофії та гіпотрофії, що призводить до недостатньої секреторної діяльності залозистого епітелію. Тому останніми роками значна кількість робіт присвячена порушенню секреторної функції ендометрія [152]. Навіть при нормальній морфологічній будові ендометрія після вишкрібання, ряд авторів виявляли зниження в ньому кількості глікогену і недостатню ферментативну активність [68, 186]. На підставі отриманих даних автори роблять висновок, що дефект утворення глікогену може призводити до порушення живильної функції ендометрія та імплантації плідного яйця [56, 368].

В гіпопластичному ендометрії міститься невелика кількість глікопротеїнів і білка, зменшення вмісту їх призводить до зниження бар'єрної функції ендометрія. Останнім часом з'явилися повідомлення про здатність ендометрія виробляти імунореактивний пролактин. Це дає підставу вважати ендометрій ендокринним органом. Однак функціональне значення вироблення пролактину децидуальною тканиною недостатньо з'ясовано [53, 193].

Вищевикладене свідчить про те, що штучне переривання першої вагітності часто призводить до морфофункціональної недостатності ендометрія.

метрія та, як наслідок, до порушення процесу імплантації, нідації плодового яйця та формування плаценти.

При проведенні ретроспективного аналізу впливу першого аборту на генеративну функцію дослідники дійшли висновку, що проведення аборту при першій вагітності частіше призводить до суттєвого порушення специфічних функцій жіночого організму, воно проявляється підвищенням частоти безплідності та невиношуванням наступних вагітностей [68, 56].

До невиношування вагітності призводить ряд ускладнень, які нерідко виникають у зв'язку з штучними абортами: травма базального шару ендометрія, перешийка і шийки матки, виникнення внутрішньоматкових синехій, запальні процеси, ендокринні та інші порушення [126, 274].

Через дослідження встановлено, що передчасні пологи в переважній більшості випадків (43%) пов'язані з несвоєчасним розривом плодового міхура. Вважають, що можливим етіологічним фактором передчасного розриву плодового міхура та аномалій його розвитку можуть слугувати атрофічні та дистрофічні процеси в передімплантаційному ендометрії.

Так, при дослідженні плацент породіль, які перенесли штучний аборт, спостерігалось порушення проникності плаценти, колагенізація аргірофільних волокон ворсин, зниження вмісту глікогену [73, 68].

Зниження вмісту глікогену свідчить про значне зниження функціональної активності клітин децидуальної тканини, як наслідок – при вагітності відзначається недорозвинення ворсин з переважанням дрібних, неправильної форми ворсинчастих утворень з ознаками гіповаскуляризації, що клінічно проявляється у вигляді плацентарної дисфункції.

Деякі автори сходяться на думці, що у зв'язку з цим у жінок, що перервали першу вагітність, в 4 рази частіше виникає загроза переривання, передчасне відходження навколоплідних вод до (28,5%), передчасні пологи (12%), передлежання плаценти (21%).

Необхідно зробити висновок, що від початкового, передімплантаційного стану ендометрія залежить ензиматична активність децидуальної тканини, плаценти, міометрія, яєчників, що забезпечує прогресування вагітності як у ранні, так і в пізні терміни. Питання відновлення морфо-функціональних властивостей ендометрія у жінок, які перенесли переривання першої вагітності, є важливою медико-соціальною проблемою і може стати резервом зниження перинатальної патології.

Механізми перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи при посттравматичній регенерації

Стан репродуктивної функції у жінок після переривання першої вагітності перебуває в нерозривному зв'язку з морфофункціональним станом ендометрія. Так, у післяабортному періоді та при матковій формі безплідності були зафіксовані глибокі патологічні зміни в ендометрії, що проявлялися гіпоплазією, атрофією та навіть частковим заміщенням ендометрія сполучною тканиною. Така неповна регенерація і гіпорегенерація супроводжуються істотним зниженням всіх функцій ендометрія та розглядаються авторами як морфофункціональна недостатність [35, 115].

Існує гіпотеза, що навіть за відсутності явних структурних змін після абортів розвивається функціональна недостатність ендометрія, в основі якої лежать порушення окислювально-відновних процесів, що призводять до зниження рецепторної, секреторної, бар'єрної та поживної функцій ендометрія [73, 80, 236].

Виявлення характеру і спрямованості біохімічних процесів, безпосередньо пов'язаних з механізмом пошкодження, регенерації, функціонування антиоксидантної системи в клітинах, уявляється одним із важливих напрямків, котрий може вказати шляхи патогенетичної корекції порушень зазначених процесів.

У зв'язку з цим багато дослідників провідну роль у порушенні окислювально-відновних процесів при механічному пошкодженні надають інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і виснаженню антиоксидантної системи [56]. Згідно з даними ряду авторів, активація СРО в біомембранах призводить до процесу виникнення гідроперекису, реакційноздатних атомів кисню, супероксидного радикала й гідроксильного радикала [73, 80].

Сьогодні відомо, що шкідлива дія ліпідних перекисів і вільних радикалів реалізується шляхом взаємодії аміногруп з сульфгідрильними групами ферментів. Наступний ушкоджуючий ефект полягає в тому, що діальдегіди та вторинні продукти ПОЛ взаємодіють з аміногрупами фосфоліпідів і утворюють кон'юговані сполуки, які вступають в реакцію полімеризації й поліконденсації, через що біомолекули втрачають свої функціональні властивості [73, 68].

Окислювально-відновні реакції, здатні перетворювати ці чужорідні речовини, потребують участі спеціальних антиоксидантів (АО), здатних усувати або гальмувати СРО, і вступаючи в реакцію з вільними ради-

калами зменшувати їх реактивність і концентрацію. Зацікавленість АО речовинами пояснюється їх здатністю універсальної регулюючої системи організму, яка контролює рівень вільнорадикальних реакцій і перешкоджає накопиченню токсичних продуктів окиснення. Антиоксиданти мають широкий спектр фізіологічної дії, що, очевидно, слід пов'язувати з їхньою участю в різних видах обміну речовин [53]. Достовірно відомо, що АО прямим або непрямим шляхом впливають на синтез і обмін найважливіших біологічно активних речовин: простагландинів, вітамінів, гормонів [38, 108, 126].

Одним із універсальних ферментів в організмі є глутатіон, дію якого каталізують глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза. Глутатіонредуктаза, використовуючи відновлений вуглевод, перетворює окиснену форму глутатіону на відновлену, тим самим забезпечуючи роботу глутатіонпероксидази, яка окиснює гідроперекиси [42, 60]. Також вважається, що одним із важливих АО ферментів є супероксиддисмутаза (СОД), яка мінімізує концентрацію супероксидного радикала та перекису водню, різко зменшує утворення найбільш токсичного радикала. Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – ключовий фермент кінцевого етапу гліколізу, що каталізує реакцію, в результаті якої молочна кислота перетворюється на пірвіноградну і відбувається утворення відновленої форми НАДФ, також є донором водню [18, 247].

Існують повідомлення, що глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6-ФДГ) бере участь у метаболізмі глюкози по пентозо-фосфатному шляху, який є джерелом утворення рибози – складової частини РНК, вміст якої суттєво впливає на регенерацію тканин [34, 42].

Стає зрозумілим, що дослідження активності вищевказаних ферментів дозволяє робити висновки про стан глутатіонової системи в ендометрії після переривання вагітності та, можливо, активно управляти процесами регенерації в післяабортному періоді.

Відомо, що безпосередньо після травми порушення кровообігу характеризується короткочасним звуженням артерій і подальшим розширенням капілярів і венул, уповільненням кровообігу, виникненням стазів та утворенням медіаторів запалення [236, 342, 365].

Мірою наростання запальної реакції, активна гіперемія переходить у венозну, що характеризується уповільненням протікання крові та лімфи. Розширення судин, що призводить до гіперемії, відбувається також унаслідок подразнення ангіорецепторів медіаторами запалення та підвищенням їхньої проникності [56, 342].

Не викликає сумнівів і той факт, що активність регенераційних процесів, які проявляються паралельно з деструкцією вже на 2-гу добу, залежить значною мірою від накопичення в пошкоджених тканинах медіаторів запалення і вторинних продуктів ПОЛ, а також від стану антиоксидантного захисту ендометрія. Існують дослідження, які вказують на те, що при розвитку синдрому пероксидації відбувається перетворення ретикулярних клітин у фібробластоподібні, супроводжуючись сповільненою регенерацією і посиленням колагенотворюючої функції [53, 61, 68].

Таким чином, вивчення в ендометрії функціонування АТ системи як у нормі, так і на різних етапах після штучного переривання вагітності, уможливило повніше розкрити певні механізми його пошкодження, а також порушення процесів регенерації. На підставі отриманих даних можна розробити методи патогенетичної терапії післяабортних ускладнень і реабілітації генеративної функції. У зв'язку з цим необхідно розширити наукові дослідження про вплив вільнорадикальної патології на різні аспекти репродуктивної функції.

Характеристика сучасних методів профілактики ускладнень і реабілітації репродуктивної функції після переривання вагітності

Правильна побудова профілактичних заходів ґрунтується, перш за все, на розумінні механізмів пошкодження в ендометрії та розвитку ускладнень штучного аборту як інфекційного, так і неінфекційного характеру [89, 177, 191]. Тому при виборі методів профілактики необхідно дотримуватися того, що одним із головних завдань цієї проблеми є розроблення принципів ранньої внутрішньоматкової комплексної профілактики таких ускладнень на основі відновлення морфофункціональної активності ендометрія та специфічних функцій жіночого організму.

Відомо, що широке нераціональне застосування антибіотиків з профілактичною метою призвело до утворення стійких штамів бактерій, появи стертих, абортивних форм ендометритів і порівняно низької ефективності профілактичних заходів [73, 273]. У зв'язку з цим для профілактики запальних захворювань все ширше застосовують хіміотерапевтичні препарати в комбінації з речовинами, які активізують захисні властивості ендометрія, що вводяться внутрішньоматково [68, 264].

Методичні рекомендації містять ряд докладних організаційно-профілактичних, санітарно-епідеміологічних рекомендацій щодо раннього

запобігання післяабортних ускладнень, що є надзвичайно суттєвим у побудові роботи родопомічних закладів.

Однак, на жаль, застосовувані методики не завжди забезпечують достатній ефект. Це пов'язано з певною складністю створення потрібної терапевтичної концентрації лікарських речовин безпосередньо в зоні пошкодження слизової матки та локалізації бактеріального агента. Так, ще раніше Я. П. Сольський зі співавторами (1979) вважав, що внутрішньовенне і внутрішньом'язове профілактичне застосування антибіотиків не виправдало себе у зв'язку з малою ефективністю, неекономічністю, масовою алергізацією жінок і утворенням резистентних форм збудників. Крім цього, запропоновані терапевтичні схеми потребують також істотних економічних витрат, беручи до уваги величезні кількості зроблених абортів [73, 108, 151].

Для досягнення кращого профілактичного протизапального ефекту застосування лікарських препаратів повинно бути максимально раннім, оскільки після абарту утворюється велика ранова поверхня, створюються умови для розвитку мікрофлори, в той час як бар'єрна функція ендометрія різко знижується [68, 89]. У деяких випадках, незважаючи на місцеве профілактичне застосування всього арсеналу сучасних протизапальних препаратів і дотримання заходів асептики й антисептики, ускладнення виникають і продовжують прогресувати. Нераціональне, безсистемне призначення антибіотиків призвело до того, що госпітальна інфекція стала полібактеріальною, полірезистентною. Відбувається порушення екологічної рівноваги між мікроорганізмами патогенної й умовно патогенної чутливості.

Деякі автори після штучного переривання вагітності рекомендують фізіотерапевтичні методи реабілітації для профілактики ускладнень і реабілітації репродуктивної функції. Найбільше поширення в практичній охороні здоров'я здобуло профілактичне застосування місцевої гіпотермії в різних варіантах. Широко використовується гіпотермія при лікуванні запальних захворювань матки, придатків, гіперпластичних процесів ендометрія. Крім того, локальну вагінальну гіпотермію деякі автори успішно використовували для реабілітації жінок, які страждають на ендокринну безплідність, та спостерігали корекцію нейроендокринних взаємин у репродуктивній системі.

Нині більшість авторів причиною дистрофічних процесів ендометрія вважають порушення його рецептивності [128, 199]. Це, без сумніву,

диктує необхідність місцевого застосування лікарських препаратів, що відновлюють рецептивність ендометрія. Необхідність проведення ранніх профілактичних заходів у всіх уперше вагітних викликана тим, що травматичне пошкодження ендометрія і стінок порожнини матки може порушувати подальше функціонування статеві системи, що призводить до порушення дітородної функції навіть при клінічно гладкому перебігу післяабортного періоду. Звісно ж, що не менш важливим ефектом пропонуваної нами терапії повинні бути відновлення рецепторної, бар'єрної, ендокринної, поживної функції ендометрія, що сприяє збереженню генеративної функції жінки [14, 111].

Таким чином, формування гіпопластичного ендометрія супроводжується виникненням порушень в продукції регулятора ендометріального гомеостазу, які можна виявити за допомогою біохімічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних методів діагностики. Наявність ь взаємозв'язок багатьох із них призводить до порушень, у тому числі й до інфертильності.

Гіперпластичні процеси ендометрія

Від лікарів і вчителів зазвичай вимагають дива, але якщо диво здійснюється – ніхто не дивується.

Марія фон Ебнер-Ешенбах

В медичній і науковій літературі не існує єдиного визначення ГПЕ, навіть не склалася єдина думка, які саме патологічні зміни, що зачіпають як стромальний, так і залозистий компоненти слизової оболонки матки, повинні розглядатися як гіперпластичні процеси [366]. В ряді джерел під гіперплазією ендометрія розуміється проліферація залоз неоднакової форми і розмірів з підвищенням залозисто-стромального співвідношення. Такі розширені залози не слід розглядати як ознаку гіперпластичного процесу через дуже низьку проліферативну активність [88, 90].

Американські дослідники виявили в структурі гінекологічної захворюваності частоту ГПЕ від 10 до 50%, з її постійним зростанням. В європейських країнах щорічно діагностують близько 120 тис. нових випадків гіперпластичних процесів ендометрія, при цьому частота їх виявлення становить близько 10% від загальної кількості гістологічних досліджень [133].

Встановлено зростання поширеності ГПЕ, що пов'язують зі збільшенням тривалості та зміною способу життя жінок, високою поширеністю штучного переривання вагітності, зростанням кількості соматичних захворювань та ін. Проте не існує об'єктивних предикторів динаміки розвитку ГПЕ в напрямку регресії, продовження розвитку або прогресування в пухлинний процес, ризик якого за наявності атипової гіперплазії ендометрія може сягати 40–50% [278, 350].

Сучасні етіопатогенетичні механізми в ендометріальній тканині при розвитку проліферації

Одну із найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки являють собою ГПЕ, які характеризуються дифузними або локальними проліферативними змінами стромального та, більшою мірою, залозового компонентів [124, 127]. Зацікавленість дослідників цією проблемою обумовлена зростанням частоти такої патології [7], здатністю як до самостійного виліковування, так і до малігнізації [10, 73, 332].

Останнім часом як у світі, так і в Україні спостерігається стійка тенденція до постійного росту онкологічної захворюваності на тлі зменшення віку маніфестації [7, 110, 168]. В економічно розвинутих країнах РЕ посідає лідируюче місце в структурі онкогінекологічної патології, з чим пов'язано вивчення різних етіопатогенетичних механізмів розвитку малігнізації ендометрія [21, 57, 204, 317], а також пошук основних механізмів, що на клітинному та молекулярному рівні сприяють набуттю характерних властивостей для подальшого неопластичного росту [86].

За даними різних публікацій, ГПЕ становлять від 15 до 50% серед гінекологічних захворювань у цілому з відсутністю тенденції до зниження [105, 117, 124]. Така варіабельність показників залежить від віку, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах, факторів, що провокують розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції та ятрогенних чинників [10]. Досить високий процент виникнення атипової ГПЕ та РЕ і в репродуктивному віці спонукає до необхідності проведення програми канцеропrevenції [46]. Здатність ГПЕ до імітації періодичної нормалізації циклу, рецидивів і малігнізації, багатфакторність процесів ГПЕ, що залежить від прояву морфологічних змін, потребує подальшого вивчення характеру етіопатогенетичних механізмів їх розвитку [10, 266].

Клінічно найбільш частою маніфестацією проліферативних процесів ендометрія є кровотечі, що нерідко призводять до госпіталізації [13]; близько 40% жінок молодого віку підлягають хірургічному лікуванню [124, 286]. За даними дослідників, ефективність терапії після гістологічно верифікованого діагнозу потребує оптимізації й удосконалення тактики. Під час обґрунтування вибору тактики лікування беруться до уваги: вік, репродуктивні плани, ступінь прояву активності гіперплазії, її масивність, перспективи малігнізації. Відомо, що гіперплазія уявляє собою гетерогенну групу залозистої проліферації, а деякі її форми є фактором ризику розвитку карциноми [187, 258], що, за даними дослідників, становить 20–25% [118, 124].

Диференційна діагностика ГПЕ в наукових дослідженнях базується не лише на морфологічних даних, але й на використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних, імуноцитологічних методів, гібридизації *in situ*, ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції), лазерної мікродисекції, мікроскопічних технологій та ін., при яких досліджуються білки, що регулюють апоптоз і мітотичну активність, гени-супресори та промоутери пухлин,

фактори росту та їхні рецептори, інтерлейкіни, цитокіни та інші регуляторні системи на клітинному рівні [102, 132, 160, 242]. Сьогодні не існує високоспецифічних ранніх маркерів неоплазії ендометрія, для заключного діагнозу використовують лише морфологічне дослідження зразків ендометрія. Пошук нових високоінформативних, мінімально інвазивних маркерів ранньої діагностики неопластичних процесів ендометріальної тканини залишається актуальним і може мати істотне практичне значення як при формуванні груп ризику розвитку раку ендометрія, так і при визначенні перспективи терапевтичного або хірургічного методів лікування [30, 118].

Гіперпластичні стани ендометрія та ризику малігнізації

При малігнізації поділ клітин переважає над елімінацією або завдяки активації процесів проліферації, або пригніченню процесів запрограмованої загибелі клітин чи при їх сумісних порушеннях, що утворюють клон клітин, здатних у подальшому проявляти автономність та іморталізацію [32, 89]. В прояві цього процесу можуть мати значення як стани гормонального гомеостазу в цілому, так і стан місцевих змін клітинного метаболізму на тканинному рівні [21, 160]. Виявлено участь у процесах проліферації клітин норадреналіну, мелатоніну, серотоніну, брадикініну, гістаміну, інсуліну, паратгормону та інших біологічних пептидів, що синтезуються APUD-клітинами (клітини дифузної ендокринної системи – *Amino Prekursor Uptake and Dekarboxylation*) [127, 32]. Існують дані, котрі підтверджують відсутність або низький вміст апудоцитів в ендометрії при атрофії та незмінному стані, хоча при гіперплазіях та аденокарциномі виявлено їх підвищення в 5 і 20 разів відповідно [47, 127].

Сучасні підходи до класифікації та морфологічних характеристик ендометріальної тканини

Основним методом діагностики стану проліферативних процесів в ендометрії є морфологічне дослідження [124, 144]. Не існує єдиної універсальної клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів, яка б задовольнила патологів і гінекологів стосовно критеріїв її оцінки, як наслідок – можливість вибору оптимальної індивідуальної тактики ведення пацієнток і визначення перспективи прогнозу [89, 209, 261].

В Україні вважається загальноприйнятою класифікація, розроблена субкомітетом по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів, затверджена ВООЗ у 1994 р., але зміни та підходи щодо стану ендометрії

метріальної тканини продовжуються. Численними дослідженнями було встановлено, що проста й комплексна неатипові гіперплазії є результатом відносної або абсолютної гіперестрогенії, а атипові форми являють собою прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом [7, 9, 33].

Аналіз літературних джерел свідчить, що морфологічні критерії для диференційної діагностики проліферативних станів ендометрія не завжди дозволяють об'єктивно оцінити стан матеріалу: розмір і форму залоз, стратифікацію і форму епітеліальних клітин, розмір і форму ядер, втрату полярності, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, нерівномірності структури хроматину. Більшість цих ознак є переважно якісними, нерідко проводиться суб'єктивна інтерпретація даних, що впливає на відтворення діагнозу. Згідно з висновками дев'яти незалежних експертів сліпих рандомізованих досліджень, присвячених відтворенню діагнозів ГПЕ за критеріями ВООЗ 1994 р., відповідність діагнозів була встановлена в 28% [10, 124], що свідчить про необхідність розроблення нових критеріїв класифікації та пошуку високо інформативних раних маркерів діагностики.

Спроби встановити абсолютний стандарт цитологічних змін не дали змогу прийняти рішення у зв'язку з виключно морфологічною пластичністю ендометріальних клітин під впливом гормональних коливань, репаративних і диференційних умов. Адекватна клінічна оцінка результатів гістологічного дослідження є важливою для оцінки ризику малігнізації та перспективи терапевтичної тактики [7, 98, 209].

При встановленні мікросателітної нестабільності в ендометріальній тканині констатовано високу вірогідність виникнення пухлини і в інших тканинах, схильних до розвитку цього геномного порушення [7, 44, 199].

Відсутність єдиних клініко-морфологічних критеріїв і необхідної термінологічної ясності при гіперпластичних змінах ендометрія залишається ключовим аспектом проблеми, що висуває перспективу розроблення уніфікованої системи оцінки морфологічних змін з урахуванням сучасних наукових даних у сфері імуногістохімічних і молекулярно-генетичних досліджень.

Гени в механізмах розвитку

Наукові праці останніх років у галузі молекулярної біології та генетики свідчать, що основою підтримки єдності структури і функції ендоме-

трія як «органа» є механізми, котрі регулюють проліферацію, диференціювання, трансформацію, загибель та елімінацію мертвих епітеліальних клітин. Останнім часом серед позаклітинних факторів, що регулюють ці процеси, велике значення приділяється сигналам, які генеруються при матрикс клітинних взаємодіях, головними учасниками яких є інтегрини – білки міжклітинних контактів. Більшість дослідників констатує, що вирішальне значення у виникненні гіперпластичних захворювань має не концентрація гормонів і метаболітів, не співвідношення рецепторів, не превалювання тих чи інших факторів росту та інше – цілком ймовірно, що ці процеси вторинні. Більшість випадків виникнення проліферативних процесів в ендометрії з атипією і високим відсотком ГПЕ без атипії беруть початок з єдиної клітини-попередника, можливо, в результаті генетичних альтерацій [38, 70, 233].

На сьогодні не існує встановленого єдиного патогенетичного механізму щодо розвитку ГПЕ на системному, органному, молекулярно клітинному рівнях. Спадковий поліморфізм людини становить одну з причин схильності до формування, прогресування або стабілізації процесу, при цьому певному захворюванню властива своя генна мережа. Дослідження генного потенціалу, імуногістохімічних маркерів ведуться в різних лабораторіях, сьогодні описано понад 60 генів (протоонкогенів), які кодують білки, що беруть участь в регуляції росту клітин і є потенційними індукторами пухлин [51, 59, 60, 63, 246].

Хімічні речовини – ксенобіотики є чужорідними для живих організмів, вони не входять в природний біотичний кругообіг. Біотрансформація ксенобіотиків представлена трьох етапним процесом, що включає: активацію ксенобіотиків, їх нейтралізацію, в подальшому – виведення з організму. Біотрансформація сприяє зниженню токсичних концентрацій, що викликають порушення біологічних процесів організму в цілому. Причиною відмінностей у різних людей є поліморфізм відповідних генів, що складає величезний інтерес для дослідження, оскільки кожній особі властива індивідуальна конфігурація генів, відповідальних за синтез ферментів системи біотрансформації, та, відповідно, індивідуальна реакція на шкідливу дію ксенобіотиків.

До процесу канцерогенезу в людини залучені гени біотрансформації ксенобіотиків, у результаті наявність їх мутантних варіантів, які знижують або блокують експресію білкових продуктів. Через зниження функціональної активності ферментів біотрансформації ксенобіотиків зникає

здатність гена p53 зупиняти клітинний цикл для здійснення репараційних процесів, що зрештою призводить до пошкодження клітини в канцерогенезі [147, 171, 272].

Імунологічні взаємозв'язки

Мозаїцизму цих результатів присвячено низку досліджень щодо властивостей імунологічних аспектів ГПЕ. Ряд авторів вказують на порушення наглядових функцій імунної системи, що регулюють процеси проліферації клітин. Такі порушення можуть бути зумовленими спадково, розвиненими при експресії або мутації відповідних генів протягом життя. Більше того, вони виконують регуляторну роль, що відкриває можливості розроблення нових методів діагностики (прогнозування) та специфічної імунокорекції виявлених порушень. Однак відомостей про цей найважливіший прогностичний і діагностичний фактор у пацієнток з ГПЕ у віковому аспекті не знайдено.

У високоорганізованій і гістологічно гетерогенній репродуктивній системі жінки локальні імунні механізми діють спільно з системними. Особливістю імунної системи ендометрія є те, що вона має власні імунні механізми і перебуває в тісному контакті з потоком мікробного й алергенного матеріалу. В літературі також є відомості про виникнення при ГПЕ вторинного імунодефіцитного стану, який проявляється у зниженні вмісту в периферичній крові загальної кількості Т- і В-клітин, особливо їх активних фракцій, виникненні інтерферено-дефіцитного стану [173, 248, 270, 336].

Зниження активності й цитотоксичності NK-клітин і Т-лімфоцитів, збільшення кількості та активація макрофагів і Т-клітин, котра характеризується як імунологічна дизрегуляція й обумовлена як генетичними факторами, так і функціональними порушеннями основних ланок імунної системи, здатна призводити до порушень продукції цитокинів, які опосередковують нормальний ріст і диференціювання клітин ендометрія. Порушення імунореактивності, що визначається за вмістом ембріотропних аутоантитіл у сироватці крові, виявляються у 74% пацієнток з ГПЕ і мають характер гіпореактивних змін [129, 289].

Запальний генез

Існує ряд даних про «запальний генез ГПЕ [11, 63, 175]. Було виявлено, що за наявності довгостроково поточних порушень, які часто загострю-

ються запальними процесами статевих органів, ризик захворювання на рак ендометрія зростає. Тривало персистуюча інфекція статевих органів призводить до зміни рецепторів естрадіолу і прогестерону в тканині ендометрія. Тому кожен орган, особливо атрофічний, легко піддається впливу неспецифічних подразників, яким виступає будь-який чинник, здатний викликати запальну реакцію. Для інфекційного фактора тонкий атрофічний ендометрій – гарне живильне середовище. При тривалому поточному запаленні розвивається фіброз стромы і гіаліноз волокон, через блокаду вивідних проток у залозах епітелію утворюються кістозні розширення. Тривалі морфологічні та функціональні зміни в ендометрії при хронічному запаленні обумовлюють можливість патологічної аферентації в структури центральної нервової системи, що регулюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового комплексу і супроводжуються розвитком вторинної гіпофункції яєчників, формуванням ановуляції за типом абсолютної або відносної гіперестрогенії та, як наслідок, виявленням ГПЕ [82, 99, 114].

Роль внутрішньоматкової спіралі в розвитку проліферації

За результатами досліджень різних авторів було встановлено, що важливим патогенетичним фактором розвитку ГПЕ є тривале механічне подразнення ендометрія внутрішньоматковою спіраллю. Проліферативний процес, що розвивається при цьому, має характер простої залозистої гіперплазії та не супроводжується атиповими змінами [96, 223, 232].

Рецептори стероїдних гормонів та проліферативні зміни

При вивченні патогенезу гормонально-залежних захворювань оцінка лише секреції гормонів недостатня, необхідне дослідження гормональних рецепторів. Вивчення цитозольних рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія показало, що рівень їхньої концентрації (ЕР і ПР) залежить від виду патології слизової оболонки. Найвищий рівень встановлено у пацієток із залозистими поліпами, найменший – у хворих з аденокарциномою ендометрія [26, 137, 324].

Рецептивністю ендометрія прийнято зазначати його здатність забезпечувати імплантацію заплідненої яйцеклітини, що включає в себе такі етапи [108]:

- 1) орієнтація бластоцисти в порожнині матки стосовно місця нідації;
- 2) адгезія бластоцисти на ендометрії;
- 3) інвазія клітин трофобласту між епітеліальними клітинами ендометрія з наступним їх проростанням у строму.

Лише в певний період часу (вікно імплантації), який становить переважно 1–2 доби, може настати вагітність. У здорових жінок репродуктивного віку вікно імплантації формується на 5–10-й день після овуляції (відповідає піку лютеїнізуючого гормону), що відповідає 20–24-му дню 28-денного менструального циклу [108, 185, 368].

Знижену рецептивність ендометрія характеризують суттєві зміни морфологічного, гемодинамічного, ультраструктурного, імунного та молекулярно-генетичного параметрів, що характеризують нормальний прегра-відарний його стан, який можна охарактеризувати за такими ознаками:

- 1) морфологічні ознаки, які визначаються за допомогою УЗД (товщина, макроструктура);
- 2) особливості кровозабезпечення;
- 3) ультраструктурні зміни в клітинах поверхневого шару;
- 4) особливості популяційного складу імунокомпетентних клітин;
- 5) метаболічні характеристики (рівень численних молекулярних і генетичних маркерів ендометріального гомеостазу).

Такі групи можуть бути використані для оцінювання рецептивності ендометрія [108, 336]. Для практикуючих лікарів вони можуть сприяти прогнозуванню настання індукованої вагітності, а також контролю за ефективністю терапії, спрямованої на покращення рецептивних якостей ендометріальної тканини.

Проліферація й апоптоз в ендометрії при двофазному менструальному циклі

Розвиток ГПЕ наразі розглядають як результат порушення рівноваги між процесами проліферації й апоптозу клітин, які регулюються клітинними та позаклітинними компонентами на молекулярному рівні [15, 53, 130, 303].

На сьогоднішньому етапі досліджень встановлено два типи естрогенових рецепторів – ER- α , ER- β , а також дві ізоформи прогестеронових рецепторів – PR-A та PR-B. Як в епітеліальних клітинах ендометрія, так і в стромальних виявлено ER і PR, які циклічно змінюються протягом менструального циклу, динаміка ER зростає в пізню проліферативну фазу, оптимально збільшується в період овуляції та зменшується протягом лютеїнової фази, PR досягають максимуму в ранню фазу секреції [125, 307].

Значенню незбалансованої естрогенної стимуляції в розвитку ГПЕ належить провідне місце вже протягом 50–60 років [14, 124]. При їх

надмірній стимуляції може виникати підвищення мітотичної активності клітин, що призводить до стимуляції проліферації [73, 127, 282]. Втра- та ендометрієм чутливості до естрогенних гормонів сприяє виникнен- ню різної картини гістологічних змін, що одночасно виникають в різних ланках ендометрія [12, 260]. Бохман Я. В. зі співавторами (1989) запро- понували існування двох незалежних клініко-патогенетичних варіантів канцерогенезу в ендометрії: I – гормонозалежний, що характеризується гіперестрогенією й обмінно-ендокринними порушеннями, виникає в ре- зультаті трансформації ГПЕ, зустрічається в 60–70% випадків у хворих з атиповою гіперплазією та PE й експресує естрогенні та прогестеронові рецептори; II – автономний, гормононезалежний, не пов’язаний з естро- генним впливом, спостерігається в 30–40% випадків, пов’язаний з роз- витком найбільш агресивних пухлин на тлі атрофічних змін в ендометрії та яєчниках [21, 132]. Розвиток пов’язують з мутацією генів-супресорів, серед яких перевагу надають гену P53 та його протеїну. Патогенез II ва- ріанту маловивчений, він розвивається в постменопаузальному періоді: чим більше вік пацієнтки, тим тяжчий прогноз [120, 134].

Рядом робіт і досліджень виявлено фактори, які лежать за межами естрогенної концепції, але остання все одно посідає провідне місце [16, 50]. Корелятивний зв’язок між ступенем проліферативної активності ен- дометріальної тканини і рівнем естрогенів у плазмі крові спостерігається лише на певному етапі [67, 73, 86], за відсутності антипроліферативного впливу прогестерону (*unopposed* – відсутність протидії) [50], але пролі- ферація не завжди означає злякисну трансформацію [20, 360].

Незважаючи на значну кількість досліджень у напрямку вивчення рецепторного апарату ендометрія, отримані результати досить мозаїч- ні. Одні дослідники відмічають високий вміст ER при ПГЕ, зменшення при комплексній, особливо при атиповій ГПЕ. Аналогічні дані отримані й при аналізі рецепторів прогестерону [125]. В інших дослідженнях за- лежність змін рецепторів естрогенів і прогестерону від форми ГПЕ не встановлено [125, 184, 360].

На основі результатів досліджень були запропоновані варіанти гор- монального лікування, які базувалися на наявності ER, PR і ГнРГ- рецепторів: прогестагени, антиестрогени, агоністи ГнРГ, інгібітори аро- матази [73, 165].

Чутливість до гормонального впливу залежить переважно від рецеп- торного фенотипу ендометрія. Висока концентрація рецепторів статевих

стероїдів оцінюється як прогностичний фактор при лікуванні гормонами [125]. Результати досліджень продемонстрували здатність прогестинів спричиняти регрес ГПЕ [163, 274, 288]. При ефективності терапії в стромі ендометрія розвивається істотна псевдо децидуальна реакція, знижується мітотична активність клітин. Дослідники пов'язують такі зміни з антиестрогеновим впливом гестагенів, які знижують кількість й активність естрогенових рецепторів, прискорюють їх катаболізм і підвищують рівень клітинної естроген-дегідрогенази, але молекулярні механізми таких змін до кінця невідомі [3, 95]. Інші дослідники надали результати лікування гестагенами жінок у постменопаузальному періоді з ГПЕ, яким було протипоказане оперативне лікування. Пацієток з відсутністю терапевтичного ефекту вони зарахували до групи ризику розвитку РЕ. Автори вважають, що ступінь відповіді на консервативну терапію залежить від наявності атипичних клітин [57, 351].

Зниження експресії рецепторів оцінюється як порушення сигнальних шляхів, які регулюють дію статевих стероїдів і часто асоціюються зі зростанням факторів росту [125], що можна розцінити як автономію клітини і, відповідно, резистентність до гормональної терапії. В експериментальних дослідженнях на культурі клітин, негативних щодо ЕР та ПР, показано, що зниження проліферативної активності здійснюється за рахунок механізмів, безпосередньо не контрольованих геномом [35, 70, 151].

У деяких дослідженнях наведено дані використання прогестинів як паліативної терапії при аденокарциномі ендометрія з клінічною ефективністю до 20–40%. В цьому напрямку на результати лікування може здійснювати вплив наявність рецепторів прогестерону [73, 232].

Randale and Kurman показали, що терапевтичний ефект від лікування прогестинами дорівнює 83–94% для атипової комплексної ГПЕ та 57–75% – для високодиференційованої аденокарциноми [10, 57]. За останні десятиріччя проведено дослідження, які демонструють можливість цього виду терапії при лікуванні деяких форм РЕ у жінок, які прагнуть зберегти репродуктивну функцію. Дослідження щодо консервативної терапії аденокарциноми у жінок, що не народжували, і при наступних вагітностях, демонструють можливість її використання з ретельним контролем у майбутньому, оскільки існує ризик рецидиву та гістеректомії після пологів [165, 204].

Дослідження показують наявність рецепторів до ГнРГ у 80% РЕ. При цьому отримано значний антипроліферативний ефект при лікуванні

комплексної ГПЕ агоністами ГнРГ, що дозволило рекомендувати цей вид терапії як альтернативний засіб консервативного лікування, водночас авторами не було отримано адекватного результату при лікуванні простої ГПЕ [102, 165].

Результатами сучасних досліджень встановлено вплив абсолютної або відносної гіперплазії на розвиток простої та комплексної гіперплазії, проте атипова гіперплазія є результатом прогресуючого моноклонального мутаційного пошкодження без гормонального впливу на її розвиток [75, 151].

На думку багатьох дослідників, крім гіперестрогенних станів суттєве місце в розвитку ГЕ надається дослідженню рецепторного статусу [5, 88, 182]. Результати досліджень досить мозаїчні: одні автори вказують на підвищення рецепторного статусу естрогенів при проліферативних станах ендометрія, інші – на підвищення і естрадіолових, і прогестеронових рецепторів при атипичних ГПЕ [25, 127, 163].

Досягнення фундаментальної науки, насамперед молекулярної біології, показали, що тканинний гомеостаз ендометріальної тканини обумовлений збалансованими процесами проліферації й апоптозу, порушення балансу між якими може призвести до малігнізації в ендометрії навіть за наявності нормального гормонального фону.

Фізіологічний процес загибелі клітин – це апоптоз, спрямований на підтримку клітинного гомеостазу в різних тканинах організму. Можливо, що і гіперплазія, і пухлинний ріст пов'язані з дисбалансом між проліферацією клітин і їх запрограмованою загибеллю. Про це свідчить все більша кількість досліджень, згідно з якими патогенез так званих проліферативних захворювань пов'язаний з пригніченням механізмів регуляції загибелі клітин [143, 239, 284, 355].

Зниження апоптозу – фізіологічної загибелі клітин, яка відбувається в тканинах всього організму, у тому числі в органах жіночої репродуктивної системи, може бути одним із важливих факторів розвитку ГПЕ. Апоптоз-асоційовані протеїни, які є факторами виживання клітини та перешкоджають апоптозу, здатні проявляти онкогенні властивості. Шляхом елімінації клітин з функціонального шару ендометрія апоптоз підтримує клітинний гомеостаз протягом МЦ та відіграє вирішальну роль в координуванні функцій жіночої репродуктивної системи. Порушення в регуляції апоптотичних процесів в ендометрії та пов'язані з ними патологічні зміни клітин складають основу проліферативних і пухлинних захворювань

слизової оболонки матки. Один із факторів порушення процесів апоптозу виникає тоді, коли втрачає свої функції один із маркерів апоптозу – ген p53, що відбувається в умовах патології, в результаті чого утворюється його мутантний аналог – mt p53, експресія цього білка не виявляється в нормальному ендометрії [87, 120, 147, 219].

У працях науковців показано, що гіпер- і неопластичні процеси в ендометрії виникають на тлі прогресуючого зниження здатності клітин до апоптозу через зміну балансу проапоптогенних і антиапоптогенних білків, що призводить до зменшення ступеня деградації ДНК і, як наслідок, до переважання процесів проліферації та гіперплазії [161, 185, 325]. У гіперплазованому ендометрії встановлено зниження експресії маркера Вах – протеїну, який бере участь в процесах апоптозу, – і водночас підвищується рівень проліферативної активності за рівнями показників Ki-67. При імуногістохімічному дослідженні в гіперплазованій тканині визначається експресія mt p53 [8, 28, 269].

Koi C., Nachisuga T., Murakami M. вивчали вираженість проліферативного процесу при простій гіперплазії ендометрія шляхом порівняння з атрофічним ендометрієм, проліферативним ендометрієм та іншими формами ГПЕ [147]. Результати їх досліджень свідчать, що середній індекс протеїну Ki-67 дорівнював 2,8% в неактивному (атрофічному) ендометрії, 9,8% при простій гіперплазії, 12,7% при комплексній гіперплазії, 10% при атипичній комплексній гіперплазії. Найвища проліферативна активність була встановлена в ендометрії фази проліферації, Ki-67 виявлений у 23% клітин [57, 152, 285].

Порушення імунної й генетичної системи

Один із секретів педагогічної творчості в тому, щоб пробудити у викладача інтерес до пошуку, до аналізу власної роботи.

В. Сухомлинський

Імунологічним аспектам гіперпластичних захворювань матки присвячено безліч різних досліджень, де автори показують порушення наглядових функцій імунної системи, які регулюють процеси проліферації клітин. Ці зміни можуть бути як спадково зумовленими, так і розвиненими протягом життя при експресії або мутаціях відповідних генів.

В основі регулювання фаз ендометріальних процесів менструального циклу лежать молекулярні механізми, що забезпечують циклічні морфофункціональні зміни [177, 191].

Одними з найчастіших у використанні способів дослідження процесів проліферації й апоптозу є імуногістохімічні методи з їх можливостями адекватної оцінки та візуалізації результатів реакції «антиген-антитіло», шляхом розподілення в просторі сигналу забарвлення в мембранах, цитоплазмі, ядрах та інших структурних елементах клітини [225, 347]. Вивчення маркерів в експериментальних і клінічних дослідженнях знайшли досить широке застосування в діагностиці різних передпухлинних процесів [117], ступеня інвазії [13], а також стадії агресивності росту пухлини [166].

Існують відомості, що проліферативна активність клітин являє собою провідний фактор у розвитку злоякісної трансформації клітин, у подальшому – в поведінці пухлини. В ендометрії апоптоз підтримує гомеостаз клітин протягом МЦ методом елімінації з функціонального шару старіючих клітин [120, 175]. На думку деяких дослідників, порушення процесів апоптозу, зумовлює патологічні зміни клітин, що призводять до появи гіперпластичних і малігнізованих станів ендометрія [14, 119, 124].

Одним із найбільш вивчених і перспективних маркерів проліферативної активності є рівень експресії ядерного протеїну Ki-67 [166, 351], який експресується практично в усіх фазах мітотичного циклу (G_1 , S, G_2 , M окрім G_0). Цей білок не бере участі в репарації ДНК, його експресія надає можливість ідентифікувати клітини, що проходять через всі фази клітин-

ного циклу, окрім фази спокою, що і дозволяє використовувати його як маркер проліферації для оцінки темпів росту, онкологічної суті та агресивності пухлини [57, 102].

В дослідженнях було виявлено взаємозв'язок експресії Ki-67 із вмістом естрогенових рецепторів у здоровому функціонуючому ендометрії [269]. Встановлено також зворотно пропорційний зв'язок між рівнем Ki-67 та наявністю рецепції до статевих стероїдів [3]. Порівняно з неатипичною й атиповою ГПЕ, найвищий ступінь проліферативного процесу, визначеного за рівнем експресії протеїну Ki-67 (рис. 17, 18), встановлено в проліферативному ендометрії [57]. Аналогічні дані були отримані в дослідженнях різних авторів, водночас вони визначили більш високу експресію протеїну при аденокарциномі, ніж при атиповій ГПЕ [166, 219]. Фізіологічне значення Ki-67 в житті клітини нині не з'ясовано [160, 269].

На думку авторів, індекс проліферативної активності є прогностичною ознакою, яка визначає життєздатність та імовірність виникнення рецидиву при неопластичних процесах [57].

Апоптоз – це запрограмована, генетично регульована загибель клітини, яка регулюється на генно-молекулярному рівні [127]. За допомогою апоптозу елімінуються небажані або дефектні клітини (атипові, застарілі, хворі, уражені вірусом) – при незворотному пошкодженні ДНК [89, 115, 209]. Деяка активація апоптозу супроводжує мітотичну активність клітин, яка виникає внаслідок впливу мітогену. Запуск програми апоптозу регулюється сигналом, який може прийти як ззовні клітини, так і з її геному, проте в обох випадках власне сам механізм відбувається завдяки ферментам, що синтезуються самою клітиною [127, 148, 266].

Запрограмована загибель клітин супроводжується набором характерних ознак – маркерів апоптозу, які в організмі перебувають під контролем стимулювальних або інгібуючих факторів, більшість яких останнім часом визначена й широко вивчається [190, 219, 250], особливо щодо діагностики ризику малігнізації [21, 117], ступеня інвазії пухлин [250], стадії агресивності пухлинного росту [14, 29, 80].

Результати вивчення свідчать, що запрограмована смерть клітин – це природний захист від розвитку пухлин. Пригнічення та гальмування апоптозу призводить до збільшення аномальних мітозів, гетерогенності клітин з наступним автономним їх відбором [115, 151]. При вивченні систем, що контролюють апоптоз, встановлено його запуск при різних фізіологічних стресах, що виникають в клітинах при канцерогенезі та

протипухлинній терапії [86, 89]. Суттєве значення в розвитку ГПЕ надається порушенню процесів апоптозу, оскільки в клітинах нормального та гіперплазованого ендометрія виявлено різноманіття експресії генів – регуляторів апоптозу [233, 250].

Останнім часом великого значення набуває дослідження протеїну p53 [120, 233]. Поліфункціональний білок p53 – продукт онко-супресорного гена P53. Ген P53 контролює клітину в стресовому стані (якщо рівень пошкоджень геному надмірний або рівень глюкози чи кисню нижче допустимого, відбувається блокування циклу клітини, поки показники не нормалізуються), діє як ядерний транскрипторний фактор, забезпечує однорідність клітин, запобігає їх селекції за наявності ростових та інших переваг [219]. Однією з його функцій є блокування мітотичного циклу, зупинка в періоді G₁ блокування переходу в S з наступною активацією протеїнів, які репарують ДНК або запускають апоптоз [120, 219]. Таким чином забезпечується підпорядкування кожної окремої клітини інтересам організму в цілому, при цьому пошкоджені та неповноцінні клітини самостійно приймають рішення про свою смерть [120]. Втрата клітиною функції гена p53 та його білка спостерігається при злоякісних захворюваннях, а його недостатність неминуче призводить до розвитку пухлин [115, 250] і прискорення швидкості їхнього росту [135, 332]. В результаті мутації гена P53 утворюється мутантний тип mt p53, який вже не виконує своєї функції, що призводить до порушення механізмів регуляції клітинного циклу й не реалізується апоптоз [57], це може як ініціювати канцерогенез, так і забезпечувати агресивні властивості пухлини внаслідок її росту [102]. Вивчення функції білка p53 дозволяє розробляти не лише нові підходи до лікування онкологічних захворювань, але й визначати стратегію профілактики ряду захворювань, заходи щодо уповільнення процесів старіння [14, 120]. Авторами на рис. 19–23 зображено різні фази насиченості протеїном при різних функціональних станах ендометрія.

Факторам, які активують апоптоз, протиставлено інгібітори, до яких належить протеїн bcl-2, продукт аналогічного гена Bcl-2 [10, 102]. Встановлено, що білок p53 знижує активність bcl-2, що, ймовірно, сприяє запуску процесів апоптозу в пошкоджених клітинах [102, 242]. Клітини пухлин використовують різні можливості для обмеження або обминання механізму апоптозу [86], нами представлено зміни протеїну bcl-2 в

різних процесах ендометріальної тканини (рис. 24–26). Низький ступінь злоякісності, котрий вказує на сприятливий прогноз, характерний для експресії bcl-2, що корелює з наявністю рецепторів до статевих стероїдів [57, 148]. У фазу проліферації та в неатипованому гіперпластичному ендометрії виявлено високий ступінь експресії протеїну bcl-2, суттєве зниження встановлено при аденокарциномі й атипівій ГПЕ [10, 241, 269]. В роботах деяких авторів було отримано слабо позитивну й періодично імунонегативну експресію bcl-2 при атипівій ГПЕ, при аденокарциномі – слабку, переважно в високодиференційованих пухлинах [148, 187, 226].

Умови, в яких відбувається запуск програми апоптозу, досить охарактеризовані, проте наявні механізми запуску розвитку пухлин ще не вивчені [115, 128]. На думку деяких авторів, збереження порушень проліферативної активності й апоптозу в клітинах ендометрія є однією з причин рецидивування та прогресування ГПЕ [127, 174].

Дані про спадкову схильність до раку ендометрія є досить мозаїчними. Дослідники визначають у 5% випадків PE сімейну спадковість [21, 181]. Аналогічна схильність виявлена при мутації генів MSH2 та MSH6 (синдром Лінча) [160, 246, 357].

В інших працях приділено увагу зниженню експресії PTEN, мутації гена MSH1, зниженню апоптозного індексу BCL-2/BAX. Визначено ймовірну роль зміни експресії BCL2, BAG1, BIRC5, BAX, NDRG1, PTEN [102, 135]. Встановлено, що поліморфізм генів CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 може бути фактором ризику розвитку PE [166, 204, 297].

Протягом останнього десятиріччя ведуться дослідження з вивчення генетичного дуалізму при PE I та II типів. Виявлено, що для пухлин I типу характерні зміни експресії PTEN у 83% PE, втрата його активності описана при передракових захворюваннях [73, 263, 328]. В 20–45% випадків описано порушення MSI, мутації KRAS, PT53, CDH1, PIK3CA, KRAS були означені як характерні зміни [10, 132]. Deng L. зі співавторами виявили зміни експресії EIG121, в 3,8 рази його підвищення при малігнізації ГПЕ в PE I типу, але в подальшому прогресуванні експресія знижувалась. При дослідженні 28 869 генів при аденокарциномі I типу та незмінному ендометрії Saghiri F. S. зі співавторами встановили зміни в експресії 621 гена. Для розвитку PE II типу характерні зміни експресії багатьох генів, зокрема встановлено мутації TP53, CDH1, HER2/neu, p16, E-кардегіну [10, 9, 182].

Примітка

В 2006 р., при вивченні питань проліферації й апоптозу в ендометріальній тканині, в розділі гіперпластичних змін проф. О. О. Зелінським було запропоновано внести назву «фізіологічна проліферація ендометріальної тканини», коли всі маркери проліферації й апоптозу знаходяться в певних межах. Після періоду їхньої корекції настає ремісія захворювання.

Гіпоксія як мікроциркуляторно-тканинний фактор

Останнім часом проведено низку досліджень, присвячених мікроциркуляторно-тканинній теорії як новій парадигмі канцерогенезу [151], в якій певна роль надається молекулярним механізмам контролю регулювання гомеостазу кисню [74, 342, 252]. Доказано, що при гіпоксії порушується енергетичний обмін, гальмується синтез біологічно активних речовин, стимулюються ангиогенез, ангиогенін та фактори росту – тромбоцитарний, інсуліноподібний, еритропоєз, проліферація клітин, стимуляція експресії протеїну p53 дикого типу, активація мембранного транспорту глюкози та її метаболізму за рахунок гліколізу [83, 330]. В історичних дослідженнях О. Warburg (1923) було показано, що заміщення кисневого дихання в клітинах на ферментацію глюкози є початком пухлинного росту [151, 218]. Дослідженнями встановлено, що гіпоксія стимулює транскрипцію гліколітичних ферментів, транспортерів глюкози (*glucose transporter* – GLUT1 та GLUT3) [83, 319, 344].

Проте прості порушення дихання клітин не призводять до малігнізації. Необхідно, щоб порушення були необоротними і передавалися наступним поколінням клітин, не викликаючи їх загибелі. Встановлено, що в клітинах пухлин процеси обміну проходять аномально – метаболічний атипізм. Існує припущення, що гіпоксія сприяє порушенню диференціювання клітин пухлини, вони перетворюються на «агресивні» форми, що легко вступають в тканини [54, 89, 151].

Дані про вплив стимуляції гіпоксії на апоптоз як нормальних, так і неопластичних клітин через рівень p53, генів сімейства BCL-2, HIF-1 та інших, ще не ідентифікованих факторів, до кінця не виявлено [100]. За результатами досліджень, гіпоксія стимулює пухлинну прогресію [75, 76, 207, 257]. Питання про чи антиапоптозного впливу гіпоксії залишається не вирішеним, оскільки відомо, що клітини, які потрапили в стан недо-

статньої оксигенації, можуть загинути шляхом апоптозу, некрозу, хоча одночасно через активацію гліколізу та ангиогенезу вони здатні адаптуватися й вижити [106, 235].

Проведено численні роботи з вивчення гіпоксії при регулюванні метаболічних процесів в організмі [74, 83, 348], в результаті яких було відкрито транскрипційні фактори, чутливі до гіпоксії: ядерний фактор NF-kb (*nuclear factor* – NF-kb), метало-транскрипційний фактор-1 (MTF-1), фактори, індуковані гіпоксією (*hypoxia inductor factors* – HIF's) [54, 83].

HIF's фактори – HIF-1, HIF-2, HIF-3 – забезпечують виживання клітин в умовах гіпоксії завдяки регуляції більш ніж 200 генів та їх протеїнів, що беруть участь в ангиогенезі, еритропоезі, апоптозі, енергетичному метаболізмі, вазомоторному контролі, імунитеті [75, 76, 122]. Такі гени діють на різних рівнях і забезпечують збільшену доставку кисню в клітину [45, 131].

Активация ангиогенезу здійснюється шляхом транскрипції таких факторів, як VEGF-A, стромальний фактор росту – SDF1, фактор стовбурових клітин – SCF, ангиопетин [6, 75, 106].

HIF – гетеродимерний комплекс, який складається з альфа-субодиниці (HIF- α) та бета-субодиниці (HIF- β). Субодиниця HIF- α наразі відома у вигляді кількох ізоформ (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), які реагують на різний рівень кисню з різною погодинною реакцією [57, 75]. HIF-1 α вивчений найкраще за всіх, його експресія виявлена в клітинах багатьох тканин та органів, де він функціонує як регулятор кисневого гомеостазу; HIF-1 β експресується постійно, незалежно від внутрішньоклітинної гіпоксії, має важливе значення для відповіді організму на ксенобіотики [145, 348]; HIF-2 α – в ендотеліальних клітинах судин, при ембріогенезі в клітинах нирок і легень, у клітинах, що синтезують кетехоламіни, – регулює власності стовбурових клітин, виявлених у популяції пухлинних клітин; при інвазивному раковому процесі експресія HIF-2 α пов'язана зі ступенем злоякісності та експресією Ki-67 [57, 79]. HIF-3 α – найменше вивчений, його експресія показана в клітинах легень, мозку, серця, нирок, тимусу; вважають, що він є негативним регулятором генів, які індукуються гіпоксією [74, 76]. Результати досліджень про взаємодію цих субодиниць досить мозаїчні та продовжують вивчатися.

Субодиниця HIF-1 α в умовах нормоксії постійно присутня в клітині, але з виключно коротким періодом напіврозпаду, тому її концентрація підтримується на низькому рівні [94, 227, 348]. Встановлено, що наявність

кисню впливає на HIF-1 α кількома шляхами, один із них – це швидка деградація убіквін-протеосомною системою, за наявності функціонального протеїну von Hippel-Lindau (VHL) відомого як тумор-супресорний білок [83, 131]. Підвищена експресія HIF-1 α виявлена в пухлинах з мутаціями VHL [131, 207, 257]. В роботах інших авторів гіперекспресія HIF-1 α підтверджена в пухлинах молочної залози, шийки матки, ендометрія, яєчника, легень, стравоходу, шлунку, кишечника [252, 257] та є загальною ознакою пухлин людини. Вона пов'язана з експресією мутантного типу протеїну p53, корелює зі ступенем диференціації клітин, ангиогенезом і є негативною прогностичною ознакою щодо життєздатності [76]. В досліджах на тваринах дефіцит HIF-1 α в злоякісних пухлинах зменшував прогресію й метастазування пухлини [76, 348]. При передпухлинних станах спостерігається підвищена експресія HIF-1 α , в більшості доброякісних процесів експресії не виявлено [131]. Деякими вченими було виявлено протилежний вплив HIF-1 α і HIF-2 α на активність p53: якщо перший його активує й стабілізує, то другий пригнічує експресію й функції p53 [76, 120].

HIF's фактори регулюють експресію понад 100 генів, які забезпечують наступні процеси: еритропоез, гліколіз і транспорт глюкози, ангиогенез, вільнорадикальне окиснення, репарацію, диференціювання та проліферацію клітин, апоптоз, аутофагію та ін. При підвищеній концентрації HIF-1 α відбувається зниження продукції енергії в клітині, що спричиняє прояв на рівні організму ознак старіння та захворювань, що ним обумовлені [62, 190].

Показано, що гіпоксія посилює експресію генів VEGF, GLUT1, ендотеліну-1, PFKFB3, PFKFB4 в культурі пухлинних і здорових клітин, що забезпечує адаптацію клітин до умов із зниженою оксигенацією. Індукція експресії гена VEGF в клітинах ендометрія відбувається як через залежний від HIF механізм, так і через гормонально-рецепторну систему, пов'язану з естрогенами [74]. Існують роботи, які підтверджують зв'язок гіперекспресії HIF-1 α з прогресією пухлини та несприятливим прогнозом при аденокарциномі ендометрія [88, 131].

Процеси ангиогенезу в ендометріальній тканині

Ангиогенез відносять до процесів, що спричиняють утворення нових кровоносних судин, незалежно від наявності існуючих [100, 151]. Процеси ангиогенезу у фізіологічних умовах спостерігаються в проліферу-

ючому ендометрії, забезпечуючи безперервне ремоделювання при фолікулогенезі, загоєнні ран, утворенні колатеральних судин [100, 86, 207].

Регуляція ангіогенезу – це динамічний процес взаємодії його активаторів та інгібіторів [100]. При фізіологічних і патологічних умовах основним стимулом активації ангіогенезу є гіпоксія, внаслідок чого HIF-фактори проникають в ядро клітини, зв'язуються з відповідними ділянками, змінюють транскрипцію деяких генів, у тому числі генів VEGF [207, 348].

Процеси пухлинного ангіогенезу відрізняються від фізіологічного, вони забезпечують доставку кисню і поживних речовин до злякисної тканини та виведення продуктів метаболізму [54, 86]. Пухлина об'ємом більше 1–2 мм³ потребує власної системи кровопостачання [88, 100]. Унаслідок наявності стійкого балансу між абіогенними та антиангіогенними факторами неопластичні клітини можуть залишатися в неактивному стані тривалий проміжок часу [25, 74]. Згідно з певними механізмами канцерогенезу, злякисність характеризується: нечутливістю до інгібіторів росту, самодостатністю ростових факторів, відхиленням від апоптозу, іморталізацією, ангіогенезом, метастазуванням, інвазією [14, 83, 89, 106].

При злякисних новоутвореннях ангіогенез завжди активований з властивими йому особливими ознаками: судинному руслу пухлини не властиві системи артеріол, капілярів і венул [82, 348]. Встановлено ранній ріст капілярів, надмірне розгалуження судин, змінний кровоплин, схильність до мікрокровотеч [86]. Формуються неповноцінні судини, переважно капілярного типу, в яких порушені ендотелій та базальна мембрана [100, 106, 235]. Характерною є наявність двох загальних типів периферичної та центральної перфузії. Для пухлин з периферичним типом – це наявність некрозів у центрі пухлини, для центрального типу – навпаки. Проте наведені типи в одній пухлині можуть перекиватися. Багато судин пухлини перебувають у спавшомуся стані, через недостатність строми судини макроскопічно виглядають розширеними, звивистими, з наявністю сліпих виростів, шунтів, анастомозів, унаслідок чого кров рухається непередбачувано. Самі судини є дезорганізованими, пухкими, вони не вистелені шаром епітеліальних клітин, що призводить до аномально високої проникності й кровоточивості [106]. З прогресуванням процесу зв'язок перичитів з ендотелієм слабшає, а високі концентрації VEGF проявляють себе як фактор, що значно підвищує проникність судин [76, 207].

VEGF – основний індуктор ангіогенезу, його експресія регулюється гіпоксією, гіпоглікемією [106], він стимулює реакції, за допомогою яких ендотеліальні клітини мігрують, проліферують, збираються в трубки й формують зв'язану сітку [100, 151]. Ангіогенез стимулюється, якщо метаболічні потреби перевищують перфузійну здатність наявних судин. У фізіологічних умовах процеси ангіогенезу відбуваються з помірною інтенсивністю й активуються для регенерації пошкоджених тканин, каналізації тромбів, при циклічних змінах в яєчниках, проліферації ендометрія, рості ембріональних і постнатальних тканин, що пов'язано з гормональною стимуляцією або є відповіддю на ішемію. Результати останніх досліджень підтвердили такий адаптаційний механізм при гіпоксії та гіпоглікемії [74, 235].

Серед всіх ангіогенних факторів сімейство VEGF вважається основним в новоутворенні кровоносних і лімфатичних судин. Рівень експресії VEGF прогресивно зменшується після народження. Він має низький рівень у більшості тканин, окрім ділянок з активним ангіогенезом: яєчники, матка, шкіра. Відомо 6 факторів росту VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарний фактор росту (PLGF) [106, 330]. Із них VEGF-A є одним із головних, він експресується в гладком'язових клітинах судин, макрофагах, клітинах пухлин [76, 191].

В процесі досліджень було виявлено, що VEGF-A відіграє важливу роль в новоутворених кровоносних судинах при утриманні ендотеліальних клітин ще до приєднання до них перицитів і перешкоджає апоптозу ендотеліальних клітин та зворотному розвитку незрілих судин; в дорослому віці сформована судинна система не потребує VEGF [100, 207]. Сьогодні розглядаються механізми пригнічення імунної протипухлинної відповіді при синтезі пухлиною VEGF [76, 190].

При вивченні раку молочної залози групою вчених було показано зв'язок експресії VEGF-A з гіпоксією та підтверджено ангіогенний ефект естрогенів [191, 282]. У подальших дослідженнях інші автори підтвердили антиангіогенний вплив антиестрогенів, у тому числі через інгібіцію VEGF-A. В роботах [190, 263] показана підвищена експресія VEGF-A при спадковому раку молочної залози порівняно зі спорадичним, така ж закономірність встановлена при вивченні експресії HIF-1 α . Автори також знайшли прямий кореляційний зв'язок між експресією HIF-1 α та щільністю кровоносних судин при спадкових формах раку [76, 282, 289].

Результати робіт з вивчення VEGF-C, VEGF-D різноманітні, встановлено їхню роль в індукції лімфогенезу. Деякі автори вважають співвідно-

шення цих факторів прогностичним показником ураження лімфатичних вузлів [76, 89].

Серед факторів, що активно беруть участь в ангиогенезі, виявлено клітини імунної системи [86, 282]. Макрофаги, нейтрофіли, попередники мієлоцитів розташовані на межі неоплазованих тканин, їх інфільтрують, сприяють запуску ангиогенезу, підтримують постійний ангиогенез [89, 127].

Дослідження продемонстрували роль ангиогенних факторів та їх рецепторів при васкуляризації пухлинної тканини, а також взаємозв'язок з перспективою захворювання й ефективністю лікування [6, 306].

Вчені достовірно встановили збільшення концентрації VEGF на пізніх стадіях аденокарцином, при початкових процесах і ГПЕ різниці не було виявлено [34, 89]. В процесі збільшення тканинної та клітинної атипії в ендометрії посилюється неоангиогенез [68, 88].

В нормальному ендометрії синтез VEGF індукується впливом естрадіолу, при неоплазії такий вплив зменшується або зникає. Дослідниками було встановлено високо достовірний негативний зв'язок між концентраціями VEGF та рецепторами прогестерону при гіперплазії в ендометрії.

Активність теломерази та довжина теломер

Однією з невід'ємних ознак пухлинного процесу є необмежений реплікативний потенціал клітин (подолання «ліміту Хейфліка»), пов'язаний з експресією теломерази – ферменту, що добуває втрачені в процесі реплікації теломерні повтори [69, 151]. Відновлення теломер та їхній синтез за рахунок теломерази призводять до іморталізації клітин [39, 115], які здатні проліферувати в культурі без ознак фізіологічного старіння [86].

Ендометрій з притаманними властивостями морфологічної пластичності, наявністю проліферативної й секреторної мінливості та експресією теломерази привертає все більшу увагу. Результати робіт з вивчення активності теломерази в ендометріальній тканині різняться досить широким мозаїцизмом [156, 160, 162].

Теломери є ДНК-структурами, що захищають кінці хромосом і пов'язані зі здатністю клітини до поділу [86, 96]. Теломери складаються з комплексу нуклеотидів і в соматичних клітинах з кожним поділом зменшуються [69, 188], що на певному етапі спричиняє втрату здатності захисту кінців хромосом від їх злипання [356], внаслідок чого відбувається дестабілізація каріотипу, яка загрожує життєздатності клітини [263]. Тому довжина теломери визначає кількість її поділів, перш ніж

відбудеться її зменшення до такого розміру, коли будуть втрачені захисні властивості [86]. Вкорочення довжини теломер до 5–8 т. п. н., коли довжина теломерного повтору не дозволяє утворюватися t-петлі й клітина сприймає тіломерний кінець, який набуває вільну конфігурацію, як сигнал пошкодження ДНК [76, 188], спричиняє перехід клітини до стану реплікативного старіння й уповільнення або припинення проліферації [69, 356]. Тому довжину теломер розглядають як годинниковий механізм, що обмежує поділ клітин [86]. Систему теломери-теломераза деякі автори пов'язують зі старінням клітин і всього організму [69]. На вкорочення теломер впливають також активні форми кисню [79]. Наявність критично коротких теломер потребує подальшого вивчення, оскільки в таких клітинах замість апоптозу може відбутися малігнізація [188, 297, 323].

Експериментальними роботами було продемонстровано, що теломери нормальної довжини в клітинах підтримують деякі гени (антионкогени) в заблокованому стані [151, 157].

Вплив гормону кортизолу зумовлює пригнічення імунними клітинами стимуляції теломеразної активності, внаслідок чого може бути встановлена схильність до різних захворювань на тлі тривалого підвищеного рівня цього гормону в крові й виснаження імунної системи [69, 157].

Теломераза – високомолекулярний рибонуклеопroteїновий комплекс [151, 157]. Для проявлення ферментативної активності достатньо двох основних компонентів – зворотної транскриптази (TERT), що функціонує в комплексі з теломерною РНК (TER), яка вміщує матричну ділянку для синтезу теломерних повторів, а також разом із додатковими компонентами забезпечує активність ферменту, характерні їй властивості не встановлені до цих пір [216]. Теломеразна активність залежить від кількості ферменту в клітині, що, своєю чергою, залежить насамперед від рівня експресії генів hTERT, hTR, представлених в організмі людини лише однією копією [79, 238].

Існує припущення, що функції теломеразни не обмежені лише подовженням теломер [160, 361], вона бере участь в регуляції експресії генів у відповідь на пошкодження ДНК, ухилення від апоптозу [79, 157, 238]. Підтверджено антиапоптозний вплив теломеразни через модифікацію мітохондріальних функцій, а також продукцію активних форм кисню [69, 151], незалежно від впливу на теломери вона здатна підвищувати проліферацію клітин [188, 323] та їх життєздатність, стабілізує теломери [76, 160], бере участь у виправленні пошкоджень ДНК [156, 162]. Комплекс

пептидів епіфізарного походження може активувати hTERT [151, 157], протеїни шелтеріновського комплексу впливають на активність теломерази, а також беруть участь у синтезі теломер тіломеразою [69, 86]. В експериментальних умовах було встановлено, що в клітинах, оброблених епіталоном (синтетичний пептид епіфізу), довжина теломер збільшується на 33% і вони спроможні проліферувати, перевищуючи ліміт Хейфліка, без ознак малігнізації [69, 151].

В клітинах різного типу рівень теломерази ретельно регулюється [66, 216], оскільки вкорочення теломер й обмеження поділу згодом призводить до сенесенсу клітини [113, 340]. Вживають лише клітини-мутанти, що реактивують теломеразу або зберігають життєздатність клітини шляхом утворення гібридних хромосом [115, 151], такі клітини є стійкими до фізіологічного старіння [86, 232, 356]. Більшість соматичних клітин не експресує теломеразу, теломеразна активність присутня в ембріональних, стовбурових клітинах, лімфоцитах, судинних ендотеліальних клітинах, волосяних фолікулах, у клітинах з потенціалом безмежного поділу [238, 361]. Механізми всіх можливих функцій теломерази вивчені не повністю, особливий інтерес викликає взаємозв'язок процесів проліферації з тривалістю життя клітини та її енергозабезпеченням [156, 160].

Кількість теломерних повторів являє собою основний критерій тіломеразної активності [151, 66].

Апоптоз і сенесенс зумовлюють захист від малігнізації. Така програма генетично закладена в клітинах, іморталізація при пухлинних процесах пояснює здатність підтримувати довжину теломер і уникати фізіологічного старіння та запрограмованої смерті клітин [69, 157]. В ендометріальній тканині активність теломерази зростає в проліферативну фазу й знижується в секреторну, але в будь-якому випадку вона значно нижча, ніж при пухлинному процесі [115, 151].

В експериментальних роботах було виявлено значне вкорочення теломер і злипання кінців хромосом при неоплазії [86, 96]. Відмічено підвищення експресії гена hTERT при PE, відсутність змін при простій та атипій ГПЕ [30, 77]. Встановлена незначна теломеразна активність у фазі проліферації та її зростання при ендометріюїдній карциномі [157]. При вивченні комплексу «теломера-теломераза» в ракових клітинах молочної залози в передпухлинних станах було виявлено вкорочення теломер, але не встановлено реактивації теломерази, при карциномах виявлено підвищення експресії теломерази й реконструкцію довжини теломер, пору-

шення каріотипу. Можна припустити, що затримка активності теломери сприяє виникненню мутацій в клітинах пухлин [77, 323].

Під час малігнізації в 85–90% зразків тканин, які були визначені гістологічно як ракові, спостерігається реактивація теломери [39, 188], високі рівні експресії теломери властиві імортальним клітинам. Існують дані, що вказують на наявність додаткових механізмів, які обмежують проліферативний період життя певних типів клітин, не пов'язаних з теломерами [89, 151]. Доцільність вимірювання експресії теломери рекомендується при диференціальній діагностиці доброякісних і злоякісних утворень матки, а також при ранньому виявленні малігнізації [121, 151].

Існують докази, що теломери в клітинах пухлин значно коротші, ніж у статевих та стовбурових клітинах [69, 157]. Короткі теломери сприяють загибелі пухлинних клітин при пригніченні теломеразної активності значно раніше, ніж стовбурових клітин [76, 160].

Останнім часом широко вивчається й обговорюється можливість використання пригнічення теломеразної активності під час терапії пухлин [160, 188]. Встановлено, що стабілізація теломер є важливим етапом у розвитку пухлин, що дозволяє вважати теломеразу мішенню при проти-пухлинній терапії, оскільки більшість соматичних клітин не має необхідності в тіломеразній активності [89, 332].

Експресія теломери, довжина теломер і процеси апоптозу

Дослідженнями встановлено зростання кількості протеїну p53 при зниженні експресії hTER [42, 134]. Протеїн p53 як продукт гена P53 є основним фактором передання онкологічних стресів на рівні клітини, контролюючи цілісність ДНК [42, 89]. Під час сенесенсу клітини накопичуються мутації в ДНК, P53 видаляє не функціонуючі старі та ракові клітини шляхом запуску процесів апоптозу, блокування поділу на стадії G₁ [113]; таким чином, видаляються лише пошкоджені клітини [86]. Інактивація p53 здатна затримувати, проте не скасовувати реплікативне старіння соматичних клітин [96, 103, 250].

Укорочені теломери сприймаються клітиною як сигнал пошкодження ДНК [39, 107, 115]. Протеїн p53, один із учасників моніторингу та регуляції теломерної ДНК, такий сигнал передає на клітинний цикл, відбувається обмеження кількості поділів та незворотна зупинка у фазах G₁, G₂/M циклу поділу клітин [54, 113, 263]. Така клітина вважається генетично мертвою: хоча вона не гине, але й не здатна до поділу, відбувається

сенесенс [39, 190, 254]. Яким чином відбувається активація p53 при вкороченні теломер, поки що не відомо [42, 66, 250].

У процесі вікового старіння в тканинах відбувається накопичення старіючих клітин, резистентних до апоптозу, що може бути механізмом розвитку процесів малігнізації з віком [86, 156]. Деякі автори називають три етапи у віковій дизрегуляції апоптозу – мітохондріальний, ядерний та екзогенний. Ядерний та мітохондріальний апоптози тісно між собою пов'язані. Ядерний механізм запускається при віковій зміні експресії й активності транскрипційного фактора p53, що стимулює або пригнічує роботу протеїнів, які беруть участь в реалізації апоптозу, в тому числі й через вплив на ген Bcl-2. Сам мітохондріальний механізм здійснюється за допомогою синтезу активних форм кисню та протеїнами bcl-2, що перебувають під наглядом p53. Взаємозв'язок міжклітинного та ядерного механізмів зумовлений також p53 та пов'язаний зі зменшенням у міжклітинному просторі факторів (гормонального та цитокінового характеру), що сприяють виживанню клітин і впливають на інсуліноподібний фактор росту [79, 190, 238]. На думку дослідників, апоптоз – один із центральних механізмів старіння організму, поряд із накопиченням помилок синтезу і пошкодженням клітинно-тканинного рівня та генетичною нестабільністю, що виникають в результаті сенесенсу клітин [101, 102, 152, 250].

У фізіологічних умовах в результаті апоптозу видаляються лише пошкоджені клітини, що є пріоритетним у захисті організму від онкології [54, 86, 152]. Існує гіпотеза, що старіння клітин виникло з метою захисту від поділу генетично пошкоджених клітин і переходу в неоплазію: можливо, певне значення в цьому процесі має P53 як «вартівий» геному та супресор пухлин [42, 102]. Зупинка мітозу в клітинах, що досягли ліміту Хейфліка, спричиняє активацію P53 [86, 190, 266], білок p53 експресується в усіх видах клітин у вигляді неактивного латентного транскрипційного фактора [86]. Лише під час стресового впливу – пошкодженні ДНК, оксидативному стресі, вкороченні теломер, активації онкогенів – відбувається активація p53 і, як наслідок, – апоптоз [188, 356].

Мішенями для функціонування p53 є ген Bcl-2, протеїни, що регулюють ангиогенез, рецептор IGF-1, зв'язуючий білок IGF-1R3, компоненти ренін-ангіотензинової конвертуючої системи. Запуск каскаду механізмів активує апоптоз [147, 300, 351].

Сенесенс клітин

Сенесенс клітин – це генетично запрограмований процес, який зрештою повинен закінчитися апоптозом [39, 86, 152], що проявляється незворотною блокадою циклу поділу, зупинкою реакції клітини на стимули проліферації й фактори росту за наявності критично вкорочених теломер і нерепарованих пошкоджень ДНК [216, 344], оскільки накопичення генетичної гетерогенності – це основна властивість злоякісних пухлин як захист від малігнізації – відправка в апоптоз клітин з експресією мутантних генів є основною функцією p53 [190, 361].

Сенесенс клітин – це універсальний процес, що розвивається як реакція на пошкодження певного рівня, в тому числі й пошкодження теломер [39, 157]. Зацікавленість дослідників викликає той факт, що види пошкоджень, які запускають перехід клітини в стан старіння, досить схожі з тими, що стимулюють апоптоз [54, 86]. В контексті еволюційної теорії, сенесенс клітин – загадковий процес [152, 190], бо процеси апоптозу для організму є досить доцільними, оскільки гине клітина з нерепарованими пошкодженнями ДНК, які не успадковуються нащадками [263, 332]; отже залишається незрозумілим, чому в організмі поряд із народженням клітин та їхнім апоптозом існує сенесенс [86, 351].

З'ясування значення соматичних мутацій та репарацій ДНК у механізмах сенесенсу залишає відкритим питання про їх безпосередній зв'язок з процесами апоптозу, диференціації, малігнізації та злоякісного росту [42]. Вибір конкретної тактики організму на пошкодження клітин залежить також від типу клітин, їх локалізації, мікрооточення, характеру пошкодження та пошкоджуючого фактора. Для виживання організму більш безпечним є запуск механізмів видалення генетично пошкоджених клітин, ніж наявність скупчення клітин з неконтрольованим автономним ростом [102, 301, 356].

Старіння й апоптоз – два взаємних процеси, які захищають організм від розвитку онкологічних процесів [39, 86]. У фізіологічних умовах процеси сенесенсу й апоптозу відбуваються в організмі не одночасно, період включення механізмів апоптозу від моменту критичного вкорочення довжини теломер може сягати кількох місяців, навіть років [115, 147]. У процесі дослідження було встановлено досить невелику довжину теломер у більшості ракових клітин, що може свідчити про порушення процесів стадії реплікативного старіння, або вона не переходить до цієї стадії [54, 42, 147].

Деякі вчені вважають, що в малігнізованих клітинах порушені процеси, які контролюють зупинку поділу в G_1 , і клітини, незважаючи на критично короткі теломери, продовжують ділитися, в результаті чого може виникати нестабільність геному [79, 101, 263], що отримало своє підтвердження в дослідженнях молекулярного механізму активації P53 як «вартового» геному. Дослідники дійшли висновку, що в злоякісних клітинах протеїн p53 зникає через мутації геному або деактивацію його функції вірусами, що викликають рак. Без функціонуючого p53 клітина здатна до іморталізації, незважаючи на критично короткі теломери і навіть за їх відсутності, що призводить до нестабільності геному [102, 250, 263].

Малігнізація клітини – це, переважно, багатоступеневий процес, що впливає на численні хромосомні зміни, не кожна пошкоджена клітина стає злоякісною. В малігнізованих клітинах можуть виявлятися понад 10 мутацій. У більшості випадків дефектні клітини гинуть або від апоптозу, або знищуються клітинами імунної системи [152]. В деяких злоякісних клітинах може реактивуватися теломераза, що підтримує довжину теломер на певному рівні, необхідному для їх функціонування [190, 250].

Інгібітор апоптозу ген Bcl-2 експресується в трансформованих клітинах, блокує запрограмовану загибель клітин, сприяє виживанню малігнізованих [147, 351]. В експериментальних умовах при трансфекції гена Bcl-2 в ендотеліальні старіючі клітини мишей виникало зменшення мітохондріального оксидативного стресу, відновлення потенціалу мембран мітохондрій, покращання ангиогенезу [361]. При сенесенсі клітин спостерігаються зміни експресії цього гена, що супроводжується підвищенням оксидативного стресу [113, 301].

В сучасних літературних джерелах дискутується питання про анти- або проапоптозний вплив теломерази [147, 263], проте домінує гіпотеза щодо антиапоптозного впливу теломерази на рівні модифікації мітохондріальних функцій шляхом взаємодії з протеїнами сімейства Bcl-2 [102, 190, 266].

Експресія теломерази і VEGF

В експериментальних умовах показано, що гіпоксія спричиняє збільшення тривалості життя [39, 106]. Окислювальний стрес може активувати протеїни – супресори пухлинного росту, в тому числі й p53. При окиснювальному стресі виникають пошкодження ДНК, які активують регулятори клітинного циклу і сприяють затримці клітинного циклу й

сенесенсу, внаслідок зниження проліферації теломери стають критично короткими і клітина потрапляє в стан кризи, отже клітини або гинуть, або в них виникає реактивація теломерази і вони стають імортальними [1, 20]. З іншого боку, окислювальний стрес може призводити до пошкодження теломер і збільшення швидкості їх вкорочення [79, 361]. Передчасний сенесенс клітин при окиснювальному стресі може бути наслідком прямої інактивації активності теломерази [101, 156, 238].

Критичне вкорочення теломер при окиснювальному стресі на певному етапі стає не лише наслідком патологічних змін, але й провідною силою, яка сприяє регенерації клітин, унаслідок чого такі клітини втрачають генетичну стабільність, а це може призводити до малігнізації [151, 157].

Існує припущення, що мірилом здоров'я можна вважати довжину теломер, а її вимірювання може охарактеризувати ефективність терапевтичних заходів [106, 156].

Дослідним шляхом були отримані переконливі дані, які підтверджують вкорочення теломер під впливом хронічної гіпоксії та деяких інших факторів, що супроводжувалось вкороченням тривалості життя клітин *in vitro*. Також виявлено зворотній кореляційний зв'язок між швидкістю вкорочення теломер та антиоксидантною активністю [54, 101, 324]. Антиоксиданти при окиснювальному стресі здатні зупиняти вкорочення теломер і збільшувати тривалість реплікативного життя клітин [66, 106]. Можливо, довжина теломер може розцінюватись як прогностичний маркер ризику захворювань, особливо в похилому віці. Самі по собі укорочені теломери є не лише показником кількості поділів клітини, але й впливу мутаційного процесу, особливо оксидативного стресу, при якому короткі теломери запускають процеси сенесенсу [190, 356]. Деякі дослідники розцінюють теломери як «вартові» клітин, котрі при пошкодженні геному видаляють такі клітини із пулу проліферації [156, 160].

Іншими дослідниками було показано, що в процесах регуляції циклу клітин, малігнізації та ангіогенезу hTERT і фактори росту взаємодіють за механізмом позитивного зворотного зв'язку [69, 151, 188]. В клітинах раку молочної залози, в клітинах HeLa і в клітинах легень ембріона, трансфікованих hTERT, встановлена активована експресія VEGF [9, 22, 106].

В експериментальних роботах вченими була розроблена молекула на основі естрогену, яка активувала ген теломерази, що перебував у сплячо-

му стані. У мишей відбувалась інтенсифікація багатьох процесів, народження нових нейронів та інших клітин організму, збільшення розмірів статевих залоз, селезінки й мозку [162, 356, 361].

Інсуліноподібний фактор росту в клітинах ендометрія

Інсуліноподібний фактор росту (IGF – *insulin-like growth factor*) являє собою групу факторів росту, структурно схожих на інсулін, що здійснює ендокринну, аутокринну, паракринну регуляцію процесів росту й розвитку, диференціювання клітин і тканин організму [1, 20, 76]. Вважається одним із суттєвих факторів, який проявляє себе в проліферативних процесах в органах репродукції [79, 101, 115]. Існують результати досліджень, які підтверджують наявність взаємозв'язку між стимуляцією експресії IGF та стероїдними гормонами, що проявляється у вигляді ICF – локального медіатора ростостимулювальної активності стероїдів [9, 22, 151]. При вивченні мітогенного ефекту було встановлено, що у IGF-1 він втричі вищий, ніж у IGF-II, і в 30 разів більший, ніж у інсуліну [6, 39, 106, 356].

Порушення регуляції циклу клітин є властивістю, що виникає при неоплазії. Відомо, що поряд з естрогеновими активаторами на проліферативну активність ендометрія впливають ростові фактори (в тому числі й IGF), які є основними переносниками мітогенного сигналу, здатними стимулювати або інгібувати поділ, диференціювання різних клітин, у тому числі й ендометріальних. Фактори росту здатні імітувати багато ефектів естрогенів, а естрогени стимулюють продукцію факторів росту [54, 128, 190].

Інсулін та IGF-1 беруть участь в гормонально зумовлених проліферативних процесах ендометрія, IGF-1 та ICF-2 розглядаються як медіатори дії естрогенів на ендометрій, а також стимулюють активність ароматаз [57, 101, 356].

Основним джерелом синтезу IGF є печінка; в деяких працях показана можливість його синтезу злоякісними пухлинами [20, 66, 69].

На тлі розвитку ГПЕ встановлено дисбаланс у системі інсуліноподібних факторів росту, який проявляється підвищеним вмістом рецептора IGF-1 в сироватці крові [106, 334]. Концентрація в крові IGF-1 не залежить від фази менструального циклу [152, 332]. В нормальному ендометрії IGF-1 синтезується в стромальних клітинах і асоціюється від диференціації [20, 39, 54], експресія стимулюється естрогенами [9, 113,

151]. В умовах абсолютної або відносної гіперестрогенії виникає стимуляція експресії IGF-1 та IGF-II в ендометрії, в подальшому відбувається проліферація [22, 77, 334]. У проліферативній фазі при підвищенні рівня прогестерону відбувається підвищення рівня IGFBP-1 в ендометрії, через що нівелюється проліферативний ефект IGF. Максимальний рівень IGFBP-1 в ендометріальній тканині встановлено в кінці лютеїнової фази, після чого настає менструація [16, 106].

Встановлено факти щодо існування певної взаємодії естрогенозалежного та IGF-I обумовлених сигнальних шляхів у гормональнозалежних тканинах [30, 77, 101].

Більшість результатів щодо значення IGF в процесах проліферації, апоптозу [16, 128, 332], іморталізації отримані вченими в експериментальних умовах на лініях злоякісних пухлин [79, 125]. Порушення метаболізму глюкози є одним із факторів, що підвищують канцерогенний ризик [77]. Глюкоза здатна стимулювати секрецію інсуліну (гіперінсулінемію), а також утворення активних форм кисню й інших вільнорадикальних продуктів, забезпечує так званий прегенотоксичний зсув [22, 101, 151, 332]. Такі зміни можуть бути пов'язані з процесами малігнізації, в тому числі розвитку PE [54, 115]. Гіперінсулінемія поряд із надлишковим впливом інсуліноподібних факторів росту може виконувати функцію активатора проліферативних змін в ендометріальній тканині [16, 101, 106, 188].

Підвищення рівня IGF-1, що виникає при інсулінорезистентності, стимулює мітотичну активність естрогенів і периферичну конверсію андрогенів в естрогени [9, 334], причому естрогени, андрогени, інсулін підвищують його секрецію печінкою, а глюкокортикоїди – знижують. IGF-1 прискорює синтез білка й сповільнює його руйнування. Це є проявом синергізму інсуліну, статевих стероїдів, соматотропіну та тиреоїдних гормонів на процеси росту й розвитку організму, а також росту та диференціювання тканин [9, 77, 332].

На рівні периферичних тканин IGF-1 забезпечує практично всі фізіологічні ефекти соматотропного гормону, подібний йому [79, 66]. IGF-1 частково структурно гомологічний інсуліну і має метаболічний ефект, через що зменшується рівень глюкози й знижується інсулінорезистентність [6, 190, 334].

Викликає інтерес той факт, що після досягнення статевої зрілості починається фізіологічне зниження рівня гормону росту та IGF-1 паралель-

но зниженню гормональної функції статевих залоз, що спонукає шукати закономірності старіння та запрограмованого виключення статевої функції, оскільки на тлі популяції простежується тенденція до зменшення народження нащадків із геномними порушеннями [9, 77, 128, 254].

Соматотропний гормон (СТГ) та IGF-1 можуть бути визначені маркерами, що відмежовують дегенеративні процеси старіння від хвороб старіння з проліферативною активністю [54, 128, 334]. Існує припущення, що вікове зниження IGF-1 є захистом від неопластичних процесів [30, 334]. В експериментальних умовах було показано підвищення IGF-1, IGF-II в ракових клітинах ендометрія, які забезпечували проліферативну активність [101, 132]. В клітинних лініях високодиференційованого раку ендометрія естрадіол індукував експресію гена IGF-1 [6, 106]. В ряді досліджень не встановлено, що IGF та його протеїни в сироватці крові асоційовані з ризиком розвитку PE [22, 115, 190]. IGF-1 відіграє суттєву роль в регуляції проліферації й апоптозу клітин стосовно енергетичного метаболізму [334]. В дослідженнях низки авторів не завжди виявлялося підвищення концентрації IGF-1 у крові хворих на рак ендометрія [6, 113, 332].

Мелатонін та його механізми впливу на розвиток гіперплазії

Мелатонін перебуває в центрі уваги дослідників з моменту його відкриття в 1958 році А. Лернером та ін. Постійно з'являються все нові дані про властивості та багатогранність його впливу на організм [71, 78, 91, 93, 105]. Однією з його функцій є регуляція циркадіанних ритмів [36, 41], яка здійснює корекцію ендогенних ритмів організму стосовно екзогенних ритмів навколишнього середовища [92, 229, 245], що лежать в основі добової зміни фаз активності (сон, відпочинок), ендокринного функціонування, терморегуляції, визначає часові характеристики багатьох аспектів метаболізму й поведінки протягом доби у всіх живих організмів, у тому числі й людини [71, 92, 249, 245]. Окрім добового ритму існує й сезонний: пізньої осені та взимку рівень гормону підвищується; навесні та влітку – знижується [5, 155, 163], з чим пов'язані сезонні адаптації організму [151, 169, 254].

Вікова динаміка синтезу гормону характеризується появою відразу після народження, на 9–12 тижні [36, 105, 341], і зберігається на високому рівні до 5–7 років, подовжуючи сон і пригнічуючи секрецію статевих гормонів [170, 193, 262]. Надалі з віком відбувається зниження, перше

різке зниження – в період статевого дозрівання, друге – після 40 років [36, 260, 277]. Для кожної людини мелатонінова крива досить індивідуальна [151, 155, 251, 299]. Зміни концентрації гормону протягом життя – це обумовлений зв'язок, що впливає на фізіологічні процеси [92, 252]. Циркадіанні та сезонні показники життєдіяльності організму поступово з віком згасають [245, 326, 329], знижується добова секреція мелатоніну, що, на думку деяких дослідників, підвищує реактивність симпатоадреналової, серцево-судинної систем, знижує стійкість організму до впливу стресових факторів [5, 36].

Чіткий кореляційний зв'язок простежується між зовнішньою фотоперіодичністю і синтезом мелатоніну [92, 362], освітлення є потужним фактором, що впливає на його продукцію шляхом пригнічення активності ферментів, які беруть участь у синтезі мелатоніну, тому його максимальна концентрація визначається лише в темний період доби [71, 169, 358], через це зменшується емоційна напруженість, знижується температура тіла, відбувається індукція сну [54, 298, 322]. Навіть дуже короткий вплив світловим імпульсом 0,1–1 lux у нічні часи швидко й значно пригнічує його секрецію [105, 127, 169, 243].

«Часові» гени (Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2 та ін.) здатні регулювати активність генів мітозу й апоптозу на клітинному рівні, а мелатонін як гормон-посередник доносить сигнали до тканин, органів [36, 105]. Ступінь відповіді контролюється його рівнем у крові й тривалістю нічної секреції [127, 154].

Численні дослідження присвячені вивченню впливу нічного освітлення на фізіологічні параметри організму, що супроводжується порушенням ендogenousного добового ритму і пригніченням нічної секреції мелатоніну [245, 251, 254]. Це призводить до ановуляції, ациклічної продукції гонадотропінів, пролактину, естрогенів, прогестерону [277, 299], до розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах і в матці, а також до прискороного клімаксу у гризунів і дисменореї у жінок [92, 341, 358]. Було виявлено зміну концентрації мелатоніну у працівників нічної та денної змін, тоді як рівні ЛГ і ФСГ не змінювалися [71, 254]. У дослідженнях виявлено підвищення частоти утворення пухлин і збільшення смертності при постійному освітленні [170, 277]. Eva S. Schernhammer зі співавторами (2001) в результаті аналізу стану здоров'я 79 тис. медичних сестер виявили більш високий ризик розвитку раку молочної залози у працівників нічних змін [36, 245, 305], у подальшому були отримані дані

щодо збільшення ризику раку товстої кишки в аналогічній категорії працівників. Вплив циркадних ритмів на пухлинний ріст було підтверджено в роботах Greene M. W. (2012) – через зв'язок з інсуліноподібним фактором росту-1, глюкокортикоїдами, катехоламінами і мелатоніном [249, 245, 298], через регуляцію циркадного рівня кортизолу, вазопресину, АКТГ [169, 170]. Пригнічення активності теломерази гальмує проліферативну активність клітин, підвищує апоптоз [5, 151].

Низкою робіт як експериментального, так і клінічного характеру встановлено регулюючий вплив нейрогормонів епіфізу на статевий цикл, процеси репродукції, адаптації, гомеостазу, акушерської патології: фетоплацентарної недостатності, адаптації плода та новонародженого [243, 298]. Під час вагітності, можливо, необхідна підвищена секреція мелатоніну, в експериментальних роботах підтверджено зниження неврологічних ефектів мелатоніну після внутрішньоутробної травми головного мозку, при оксидативному стресі [71, 92, 322], що передбачає використання мелатоніну під час плацентарної дисфункції, прееклампсії, внутрішньоутробної затримки росту плода [245, 305]. Мелатонін має чіткий антигонадотропний вплив [78, 362], пульсуюча секреція гонадотропін рилізінг гормону й секреція мелатоніну мають циклічність в 24 год [36, 175, 298].

Було досліджено вплив мелатоніну при безплідності [155, 254]. Вивчалась його концентрація й овогенез, на гранульованих клітинах виявлено рецептори до мелатоніну [243, 305], встановлено більш високі концентрації мелатоніну в преовуляторних фолікулах порівняно з малими незрілими фолікулами [298, 305, 326]. Деякі автори припускають підвищення рівня зачаття в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) при екзогенному прийомі мелатоніну [170, 326].

Молекула мелатоніну невеликих розмірів має високу ліофільність, долає всі тканинні перешкоди, легко проходить через плацентарний і гематоенцефалічний бар'єри та мембрани клітин, може впливати на внутрішньоклітинні процеси через мембранні та ядерні рецептори, оминати їх [71, 91, 92].

Антиоксидантні властивості мелатоніну були вперше виявлені Р. Рейтером (1993) і в подальшому отримали своє підтвердження [229, 277]. Описана здатність мелатоніну нейтралізувати вільні радикали, усувати H_2O_2 , знижувати перекисне окиснення ліпідів [5, 127]. В будь-якій клітині організму ця властивість гормону спрямована на захист ядерної ДНК, протеїнів і ліпідів, він взаємодіє практично з усіма субклітинними

структурами [105, 326]. Антиоксидантний вплив мелатоніну подібний до глутатіонового, перевищує такий у аскорбінової кислоти та в 2 рази сильніший, ніж у вітаміні Е [282, 305, 353]. Мелатонін здатний підвищувати активність інших ендогенних антиоксидантів, його метаболіти також мають антиоксидантні властивості. Мелатонін запобігає розвитку загального адаптаційного синдрому під впливом стресу [127, 169, 298].

В працях науковців підтверджено можливість застосування антиоксидантних властивостей нейрогормону при хіміо-, променевої терапії раку молочної залози, для зниження окисного стресу [298, 305]. Подальше вивчення встановило клінічну ефективність використання мелатоніну в профілактиці розвитку раку молочної залози: дослідниками був виявлений його SERM-ефект через перешкоду активації естрогенових рецепторів (ER- α) [169, 251] та порушення впливу естрогенів на пухлинні клітини, а також вплив на локальний синтез естрогенів через модулювальний вплив на ферменти ароматазу і сульфатазу [36, 71, 105].

Wang Y. M. зі співавторами (2012) провели мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на вивчення використання мелатоніну в комплексній хіміо- та променевої терапії при солідних пухлинах. Авторами підтверджено повну або часткову ремісію, підвищення 1-річного виживання, зменшення побічних ефектів хіміотерапії, відсутність тяжких побічних ефектів [5, 78, 163].

Онкостатичні властивості мелатоніну, його антипроліферативний вплив пов'язують зі стимуляцією імунного контролю [78, 249], активацією антиоксидантного захисту, зниженням мітотичної активності клітин, підвищенням апоптозу в клітинах пухлин, пригніченням активності теломерази [91, 151, 277]. Мелатонін диференційовано впливає на апоптоз у здорових і пухлинних клітинах. Активація апоптозу в ракових клітинах через проапоптозні й антиапоптозні протеїни bcl-2, bcl-1 [127, 151] під час лікування мелатоніном встановлена в роботах певних авторів [71, 298]. Мелатонін є інгібітором факторів росту пухлини, ангиогенезу (зменшення рецепції VEGF) [91, 362], посилення рецепції епідермального фактора росту [298, 358], ендотеліну, інсуліноподібного фактора росту-1.

Мелатонін чинить імуномодулювальний вплив [36, 71]. Рецептори до нейрогормону знайдені на мембранах лімфоцитів, нейтрофілів людини та в клітинах тимусу і селезінки лабораторних тварин [105, 127]. Цікавий факт являє собою наявність піку мітотичного індексу клітин кісткового мозку людини *in vitro* в темний період доби [71, 92, 254];

збільшення активності Т- і В-імунних клітин протягом доби відбувається паралельно зі збільшенням концентрації мелатоніну [155, 243]. Було підтверджено стимуляцію продукції інтерлейкінів-1, -6, -12, гамма-інтерферону, клітин-кілерів, моноцитів, лейкоцитів, фактора некрозу пухлини при екзогенному введенні мелатоніну, що надалі стимулювало синтез ендogenous мелатоніну [71, 243, 298]. При екзогенному введенні препарату виявлено відновлення маси тимуса. В роботах було підтверджено участь мелатоніну в регуляції як клітинного, так і гуморального імунітетів [78,91].

Незважаючи на суперечливі дані мелатонін можна зарахувати до одного із факторів протипухлинного захисту. Під час адаптації до гіпоксії відбувається синтез мелатоніну через структурні зміни в епіфізі [36, 78, 251]. Мелатонін обмежує оксидантні пошкодження мозку завдяки своїм антиоксидантним властивостям і здатності стимулювати різні антиоксидантні ферменти [277, 298].

Наведені результати механізмів розвитку малігнізації не є закінченими, досягнення молекулярної онкології, генетики, епігенетики сприяли виявленню та встановленню цих механізмів, проте багато ще залишається нез'ясованим.

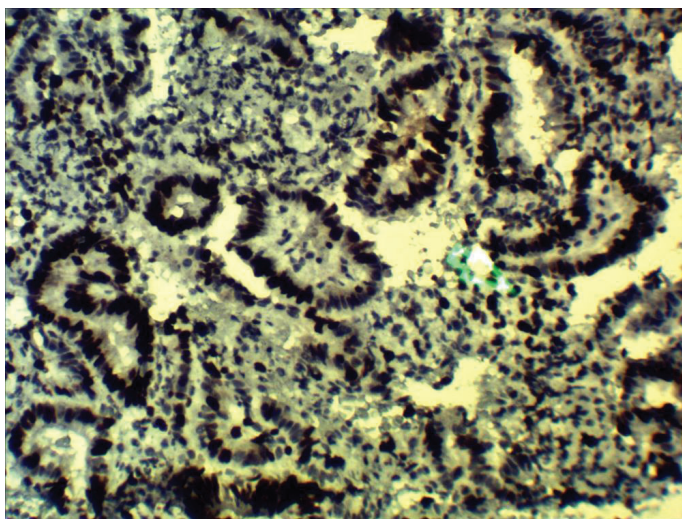


Рис. 17. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, Ki-67, x10

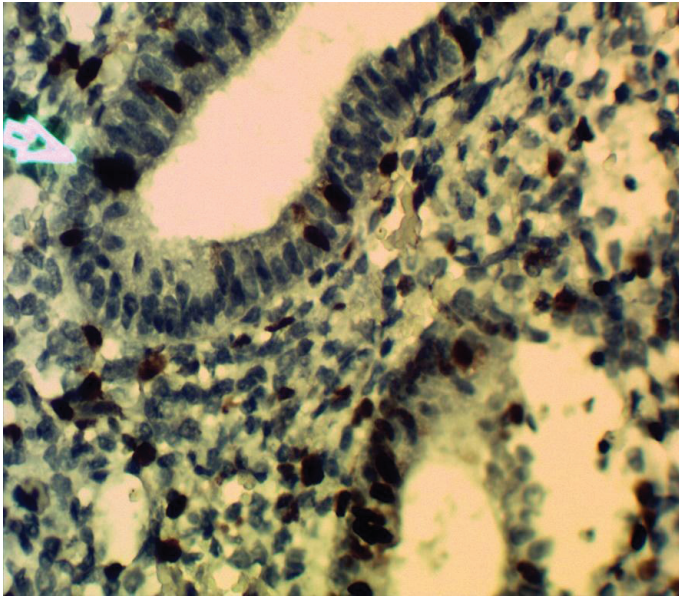


Рис. 18. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, Ki-67, x40

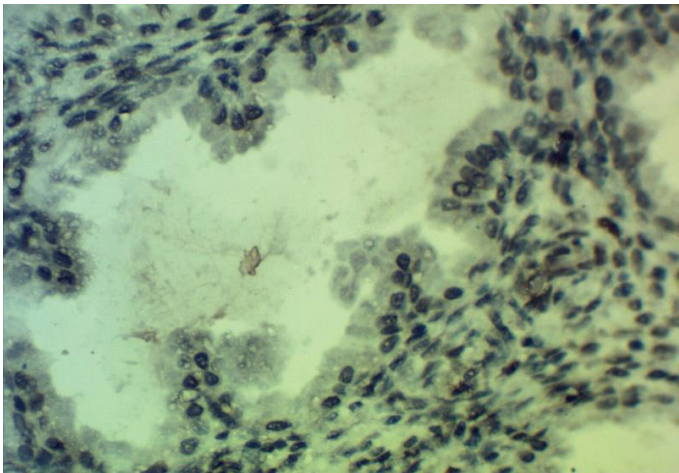


Рис. 19. Ендометрій: фаза секретії, p53, x40

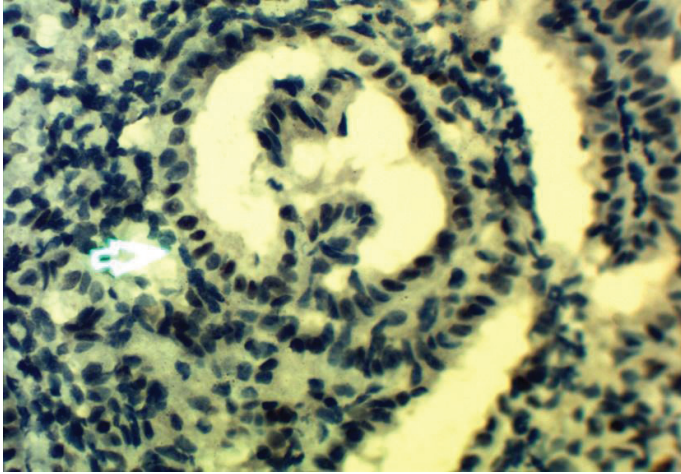


Рис. 20. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, р53, х40

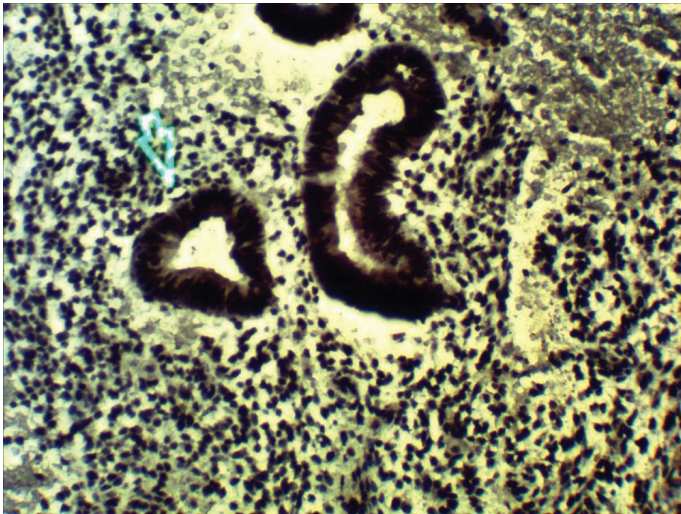


Рис. 21. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, р53, х20

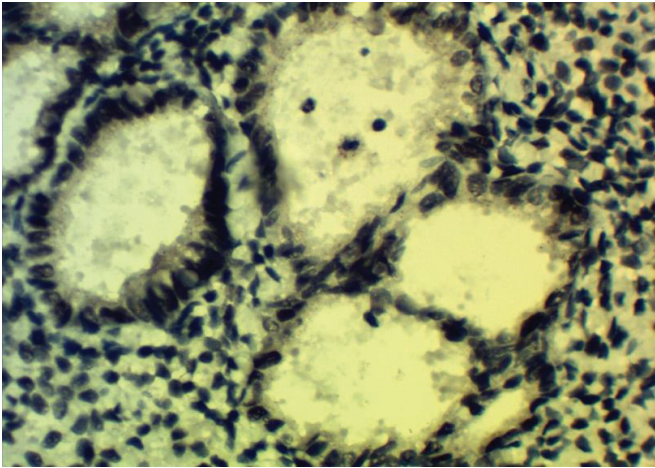


Рис. 22. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, p53, x40

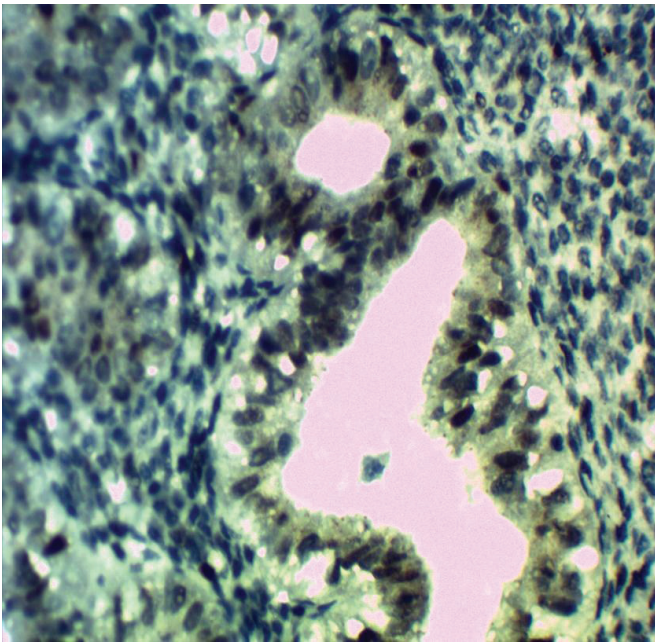


Рис. 23. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, p53, x40

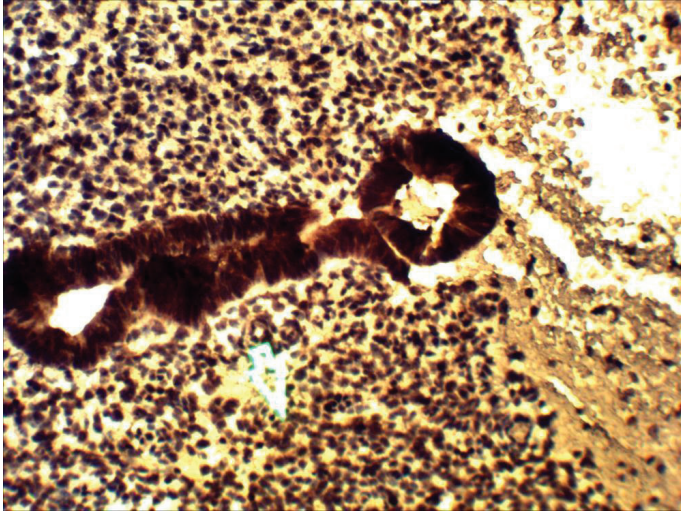


Рис. 24. Гіперплазія ендометрія: проста, без атипії, bcl-2 x20

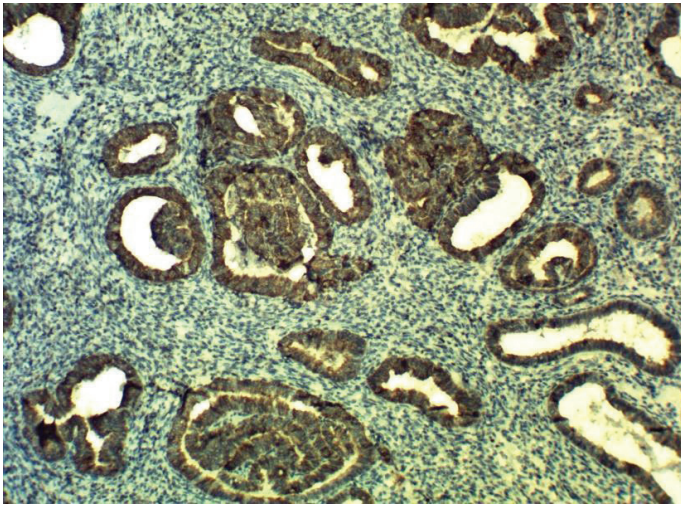


Рис. 25. Гіперплазія ендометрія: проста, атипова, bcl-2, x20

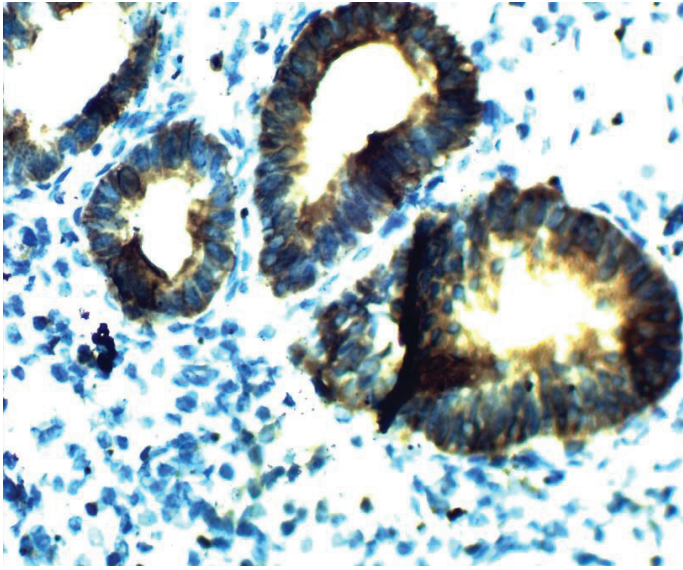


Рис. 26. Гіперплазія ендометрія: комплексна, атипова, вс1-2, х40

Діагностичні підходи до станів ендометріальної патології

Коли народ багато знає, ним важко керувати.

Лао Цзи

Згідно з даними клінічної статистики, останнім часом спостерігається прогресивне збільшення частоти аденокарциноми. Особливої уваги проблема набуває щодо жінок перименопаузального віку [68, 47]. Рак ендометрія, за даними деяких авторів, максимально виявлений у віці 65–69 років і становить 68,7% (більш 24,8 на 100 000 жінок) [44, 80, 150]. Більшість дослідників розглядає рак ендометрія у тісному взаємозв'язку з ГПЕ [185, 327, 346], яка може стати фоном для злоякісної трансформації ендометрія при тривалому перебігу, особливо без лікування.

За літературними даними, тільки 2% ГПЕ малігнізуються в аденокарциному, тоді як частота малігнізації атипової ГПЕ коливається в досить широких межах (23%–57,1%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю його рецидивуючого перебігу, а також віком пацієнток [346]. Малігнізація поліпа зустрічається в 2–5% випадків і досягає 10% у постменопаузі [19, 267, 339].

Констатовано, що атипова гіперплазія є попередником злоякісної трансформації ендометрія, що становить понад 80% злоякісних захворювань слизової оболонки матки. При дослідженнях встановлено, що частота діагностування РЕ у пацієнток з передопераційним діагнозом «атипова гіперплазія ендометрія» становить від 10 до 50%. На розвиток захворювання впливають: вік пацієнток, локалізація вогнищ атипової гіперплазії, архітектоніка ендометріальних залоз і ступінь вираженості атипових змін в епітелії. До 50% випадків атипової гіперплазії прогресують в інвазивний рак [19, 49, 224, 268].

Аналіз онкологічної ситуації за останнє десятиліття свідчить про неухильне зростання захворюваності раку ендометрія. Авторами встановлено, що в переважній більшості випадків ризик розвитку раку ендометрія асоціюється з різними формами: гіперплазії процесів – 81,3%, дисфункцією на фоні полікістозу яєчників – 25%, поліпозу ендометрія – 5,3–25%, міоми матки – 1,6–8% [24, 111, 122, 128].

Висока поширеність гіперпластичних процесів, раку ендометрія не має тенденцій до зниження. Сукупність наведених даних диктує необхідність, доцільність і обґрунтованість подальших досліджень різних форм ГПЕ у віковому аспекті для оцінювання етіопатогенетичних аспектів та розроблення прогностичних і ранніх діагностичних критеріїв з метою зниження частоти рецидивування процесу, поліпшення репродуктивного здоров'я жінок і канцеропревенції.

Діагностика стану ендометрія має свої дискусійні моменти. Розпізнавання патологічних процесів в ендометрії до появи клінічної симптоматики можливе при використанні ехографічного (бажано трансвагінального) сканування в поєднанні з кольоровим доплерівським картуванням [89, 37, 150, 349], у рідкісних випадках – з використанням МЯР дослідження [104, 89].

Цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки має діагностичну цінність, але не є достатнім для достовірної постановки діагнозу [4, 19, 338], воно використовується здебільшого для контролю за терапевтичним впливом. За наявності можливої множинної локалізації патологічного процесу в слизовій оболонці матки з одночасним існуванням різних типів гіперпластичних процесів ендометрія оптимальним є роздільне діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки з використанням гістероскопії та локальної біопсії з подальшою морфологічною верифікацією діагнозу [224, 327, 338]. Однак і кюретаж матки не завжди дозволяє повністю вивчити стан всього ендометрія, оскільки клітини з атипією можуть не потрапити до гістологічного дослідження. Слід пам'ятати, що відсутність гістологічних ознак атипової гіперплазії або аденокарциноми не виключає наявності цього процесу в ендометрії, особливо якщо залишаються клінічні симптоми захворювання [24, 37, 267]. Важливим моментом в діагностиці ГПЕ залишається кваліфікаційний рівень патоморфолога, існують мозаїчні варіанти патології ендометрія, при яких диференційний діагноз досить складний. За даними деяких авторів, встановлено розбіжності в діагностиці при оцінці атипової ГПЕ і РЕ, що становить до 11–25% випадків [48, 111, 224, 280].

Тому пошуки більш достовірних діагностичних критеріїв наявності та деталізації ГПЕ тривають [24, 287]. Мотивація вивчення продиктована значною поширеністю в жіночій популяції й онкологічною настороженістю та онкопривенцією [14, 151]. Визначають ГПЕ як патологічний процес, спрямований на епітеліальний і стромальний компоненти ендометрія.

метрія, що проявляється збільшенням загальної кількості залоз, а також різними змінами фенотипових характеристик клітин [58, 370].

Ендометріоїдна, інтраепітеліальна неоплазія розглядається як варіант атипової гіперплазії, особливістю якої є утворення вогнищ більше 2 мм в діаметрі з переважанням паренхіми над стромою, з вираженою атипією клітин згрупованих залоз [89, 19, 327].

Можливість виникнення малігнізації ГПЕ ускладнюється тим, що у деяких пацієнток відсутні маткові кровотечі, такі хворі залишаються недообстеженими і без своєчасного лікування [2, 315, 353]. Іншою проблемою є складність диференціальної діагностики між атиповою гіперплазією і високодиференційованою аденокарциномою [14, 151, 267, 339]. Остаточно не встановлена ймовірність виникнення злоякісної пухлини ГПЕ, що залишається предметом досліджень у багатьох галузях медицини. Проліферативні процеси є одним із головних провісників пухлинної трансформації [65, 255, 275], проте зовсім необов'язково, що порушення клітинного поділу приведуть до розвитку раку, бо тільки неконтрольований клітинний поділ є необхідною умовою для малігнізації [48, 72, 371]. Гістогенетичні механізми розвитку пошкоджень ендометрія, таких як гіперплазія, поліпи, аденокарцинома, досі повністю не встановлені [82, 109, 151].

Ультразвукова ехографія

Стандартна ультразвукова ехографія перетворилася в наш час на рутинне дослідження, котре активно використовується клініцистами як метод діагностики та контролю за ефективністю терапії. Нові діагностичні технології дозволяють провести якісну і кількісну оцінку змін, відображають як анатомічну, так і функціональну характеристику органів дослідження [104, 18, 287].

Для детального вивчення ендометрія використовують трансвагінальне УЗД. За його допомогою оцінюють товщину, структуру та відповідність фазі МЦ. При трансвагінальній сонографії можна чітко встановити межу між слизовою та м'язовою оболонками матки, в репродуктивному періоді – візуалізацію базального та функціонального шарів ендометрія в періовуляторній фазі [37, 65, 19, 166].

У багатьох роботах встановлено діагностичну цінність трансвагінального УЗД – 80,8% в діагностиці ГПЕ, аденоміозу й міоми матки [287, 338]. У нормі безпосередньо після менструації товщина ендометрія перебуває

в межах 5 мм, в середині циклу – близько 10 мм, а в другій фазі – 10–15 мм. Однак у період постменопаузи товщина ендометрія не повинна перевищувати 5 мм при його однорідній структурі, тривалість постменопаузального періоду більше 5 років супроводжується зменшенням товщини ендометрія [58, 122].

У пацієток в постменопаузі, які отримують гормональну терапію, товщина ендометрія не повинна перевищувати допустимі норми (при цьому раз на півроку необхідно проводити моніторинг УЗД), обов'язково звертають увагу на структуру ендометрія [259, 296].

При виконанні замірів товщини ендометрія приймають максимальне значення передньо-заднього розміру М-ехо, числові значення якого характеризують собою два шари ендометрія, розташовані на різних стінках матки. Виміри здійснюються за зовнішніми контурами М-ехо, від межі слизової оболонки і м'язового шару однієї сторони до аналогічної протилежної межі [58, 108].

Товщину М-ехо у жінок, що менструують, оцінюють відповідно до фази МЦ. За характером змін в ендометрії протягом МЦ виокремлюють фазу проліферації, фазу секреції та фазу кровотечі. Циклічні зміни, що візуалізуються при дослідженні, оцінюють його товщину, структуру, достатньо об'єктивно відображають гістоморфологічні зміни слизової оболонки матки в різних фазах МЦ [65, 108, 259].

Ехографічні зміни ендометрія відповідно до фаз МЦ є такими

Фаза кровотечі. При УЗД на стадії відторгнення в 1-й та 2-й день МЦ візуалізуються розмиті контури ендометрія з неоднорідною структурою. Водночас у порожнині матки виявляється рідина – менструальна кров. Наприкінці фази десквамації функціональний шар ендометрія повністю відшаровується, у порожнині матки визначається незначна кількість крові. Більш чітка картина стану ендометріальної тканини зрозуміла після закінчення фази менструальної кровотечі [58, 122, 209].

Найкращий період для проведення УЗД з метою оцінки ГПЕ відповідає часу після менструації, коли тонке М-ехо відповідає повному відторгненню функціонального шару ендометрія, а збільшення його передньо-заднього розміру на всьому протязі або локально розцінюється як патологія.

Фаза проліферації. Починається після менструації, триває до 14–16-го дня МЦ.

Рання стадія фази проліферації (5-7-й день МЦ): епітелій матки має однорідну структуру через гіпогенність. В центрі М-ехо визначається тонка лінія, яка дорівнює 4–6 мм і являє собою межу з'єднання переднього та заднього листків слизової оболонки.

Середній період фази проліферації (8-10-й день МЦ): ехоструктура ендометрія порівняно з попереднім не змінюється. Відзначається подальше потовщення М-ехо, в середньому до 8 мм (коливання 5–10 мм).

Пізня стадія фази проліферації (11–14-й день МЦ): ехогенність ендометрія починає незначно підвищуватися. Товщина М-ехо може сягати в середньому 11 мм (коливання 8–14 мм).

Завершення проліферативної фази МЦ співпадає з овуляцією, після чого настає секреторна фаза. У практичній медицині застосовують термін «*періовуляторний ендометрій*». Товщина М-ехо в цей період коливається від 8 до 12 мм, з нерівномірним підвищенням ехогенності, із збереженням трьохлінійності – зона зіткнення ендометрія передньої та задньої стінок має більш високу ехогенність на всій зоні огляду. Порушення товщини ендометрія, наявність в ньому неоднорідних включень, фіброзу свідчать про несприятливий стан слизової оболонки матки [108, 287, 296, 315].

Ультразвукова структура проліферативного ендометрія може бути гомогенною або з ехонегативними включеннями. При атиповій ГПЕ характерною є візуалізація рівнів потовщення контурів ендометрія з низькою ехогенністю, що обмежують гомогенну зону з меншим хвильовим опором. Зазвичай відрізнити ГПЕ неатипову від атипової не вдається [89, 122].

Фаза секреції. Ця фаза починається з моменту овуляції й триває до фази менструації.

Рання стадія фази секреції. З'являються перші ознаки секреторної перебудови (15–18-й день МЦ). При УЗД спостерігається поступове підвищення ехогенності ендометрія від периферії до центру. Внаслідок цього гіпоехогенний центральний фрагмент ендометрія набуває краплеподібного вигляду – широка частина в ділянці дна, яка звужується в напрямку до шийки. Товщина ендометрія становить в середньому 12 мм (коливання 10–15 мм).

Середній період фази секреції. Відповідає 19–23-му дню МЦ. Ехографічно ендометрій набуває однорідної структури, найбільш підвищеної ехогенності й максимальної товщини. Збільшення кількості слизу та глі-

когену потенціює зростання ехогенності ендометрія, з відображенням ультразвукових хвиль, викликаних спіралеподібною формою залоз і набряком строми. Гіперехогенна лінія в центрі візуалізується погано. Найбільша товщина ендометрія визначається на 22–23-й день МЦ і в цей час може наближатися до 15 мм. В цей період найбільш імовірним є виявлення синехій, внутрішньоматкової перегородки завдяки високій ехогенності.

Пізня стадія фази секреції. Відповідає 24–28-му дню МЦ. Ехографічно в ендометрії зменшується товщина М-ехо до 12 мм (коливання 10–15 мм), суттєвою є висока ехогенність ендометрія в сполученні з неоднорідною внутрішньою ехоструктурою, лінія сполучення переднього та заднього листків матки перестає візуалізуватися [24, 108, 224].

У постменопаузальному періоді, що триває до п'яти років, товщина М-ехо сягає 5 мм, пізніше йде поступове зменшення (при однорідній структурі ендометрія). У пацієток, які приймають менопаузальну гормональну терапію (МГТ) характер М-ехо визначають залежно від виду й режиму терапії та доз гормональних препаратів [2, 150, 224, 287, 315].

В роботах багатьох дослідників встановлено, при трансабдомінальному і трансвагінальному скануванні товщина ендометрія в проліферативній фазі становить 0,2–0,8 см, у ранній секреторній може збільшуватися до 1,0 см, а в пізній секреторній фазі – до 1,6 см. Потовщення ендометрія до 1,2 см і більше розцінюють як патологію при поліпозі – $1,68 \pm 0,07$ см, при малігнізації ендометрія – $2,01 \pm 0,10$ см. Точність трансвагінального ультразвукового дослідження при цьому становить 89,4% [65, 224].

Слід пам'ятати, що ультразвукова картина ендометрія матки характеризується вираженим поліморфізмом і залежить від форми, локалізації та розмірів патологічного процесу [296, 315].

При підозрі на онкотрансформаційні зміни особливу увагу приділяють сонографічній структурі ендометрія, проводять оцінку його форми, контурів, внутрішньої будови. Принципово важливе значення надають визначенню товщини ендометрія, враховуючи найбільшу прогностичну цінність цього критерію при патологічних станах ендометрія [19, 89].

В діагностиці РЕ на ранніх стадіях проведення трансвагінальної ехографії надає інформацію при розмірах пухлини до 2,0 см та інвазії в міометрій до 0,5 см. У деяких дослідженнях показано, що в репродуктивному періоді перевищення товщини ендометрія більше ніж на 1,0 см у проліферативну фазу збільшує ризик розвитку РЕ на 10–20%. На тлі

постменопаузальної маткової кровотечі товщина ендометрія більше 0,45 см потенціює зростання частоти малігнізації до 20–30%, що потребує виконання подальших діагностичних процедур [104, 14]. У постменопаузальному періоді на таку ж увагу заслуговують і випадки РЕ з тонким або навіть невізуалізованим ендометрієм у жінок з кров'яними виділеннями, частота яких сягає 20% [65, 315].

Трансвагінальна ехографія дозволяє визначити варіанти розповсюдження пухлини, оцінити ступінь інвазії в міометрій, при цьому точність сучасних методик сягає 90,1% [65, 151, 287]. Найбільш важливим прогностичним показником є оцінка ступеня інвазії пухлини в міометрій. До основних ехографічних ознак інвазивного росту належать: різке стоншення і зникнення нормального зображення тканини міометрія, відсутність чіткої та рівної межі між слизовим і м'язовим шарами [184]. За даними деяких авторів, при вивченні ступеня інвазії у хворих з РЕ точність трансвагінальної ехографії коливається в межах 68,0–91,4% [4, 122, 296].

Певні труднощі в ультразвуковій діагностиці викликає поєднання патології міометрія й ендометрія, оскільки ці процеси мають один преморбідний фон і нерідко схожу клінічну картину [19, 353].

Викладені вище дані дозволяють зробити висновок, що загальноприйняті ультразвукові ознаки кожного патологічного процесу в ендометрії не можна вважати достовірними і повною мірою об'єктивними при їх поєднанні.

Застосування методики, коли під час проведення трансвагінального УЗД в порожнину матки вливається 5–15 мл стерильного фізіологічного розчину, завдяки чому покращується візуалізація стінок матки і виникає більш точне оцінювання її особливостей та будови, надає додаткову інформацію при проведенні діагностики між поліпами ендометрія і дрібними субмукозними міоматозними вузлами [65, 315]. Ефективність виявлення поліпів може підвищитися з 75 до 93% порівняно з лише трансвагінальним УЗД, а специфічність зростає з 76 до 94% відповідно. Такий метод обстеження дозволяє уточнити локалізацію міоматозного вузла при міжм'язово-підслизовому або підслизовому розташуванні, в результаті чого може не знадобитися більш дорогий метод обстеження [224, 267, 315].

Слід сказати про важливе значення в клінічній інформативності кольорового доплерівського картування (КДК), імпульсної та енергетичної доплерографії, котрі дозволяють дати оцінку як внутрішньоорганно, так і внутрішньопухлинному кровотоку [37, 58].

Частота, ефективність візуалізації судин матки й ендометрія, а також їхніх доплерографічних показників, залежать від багатьох факторів, таких як технічні характеристики ультразвукових апаратів, різні параметри режимів ультразвукової ангіографії та досвід лікаря.

Завдяки високій роздільній здатності ультразвукових апаратів, для візуалізації доступні всі рівні маткового артеріального кровопостачання (маткові, аркуатні, радіальні, базальні та спіральні артерії) і венозної мережі.

При діагностиці захворювань ендометрія має значення доплерографічна оцінка кровотоку. Всі проліферативні процеси в матці супроводжуються явищами неоваскуляризації. Результати різних досліджень показали, що кровоплин в ендометрії при гіперпластичних процесах коливається від 40 до 100%, це пов'язано не тільки з чутливістю доплерографії, а й з ангіоморфологічними особливостями зони інтересу [58, 287, 327]. У першій фазі МЦ частота виявлення судин за наявності ГПЕ становить від 8,0 до 64,7% [37, 89]. При гіперпластичних процесах ендометрія виявлено збільшення кількості артерій, які мають рівномірний характер розподілу, а також постійний невисокий діастолічний компонент і високе значення IR (середні показники становлять 0,50–0,54), що свідчить про доброякісний процес [14, 37].

При поліпах ендометрія ехографічна доплерографія в 31,3–36,7% випадків дозволяє виявити артеріальний кровотік, в 6,6–15,4% – венозний. Найважливішою доплерографічною ознакою ПЕ є виражена судинна ніжка або «кольоровий місток» між поліпом і міометрієм, яка при великих розмірах поліпів може проникати до середини його товщини. Якщо в ділянці основи ніжки поліпа візуалізується артерія, то реєструється діастолічний кровотік, де IR перевищує 0,45 [58, 315, 327].

Найголовнішою перевагою доплерографії є те, що вона дає можливість оцінити та реєструвати кровоток новоутворених судин пухлини, який характеризується високою швидкістю, різноманітним напрямком і вкрай низьким судинним опором. Максимальна артеріальна швидкість кровотоку становить понад 20 см/с. Зниження індексу резистентності менше 0,4 свідчить про злоякісну трансформацію пухлини в ендометрії [37, 122, 315].

Дослідним шляхом встановлено, що особливості пухлинного кровотоку зумовлені великою кількістю артеріальних анастомозів, які забезпечують високу кінетичну енергію та варіабельність його напрямків [24, 128, 150].

Вивчення просторового розташування судинної мережі, а також ходу і форми новоутворених судин, які є важливим діагностичним критерієм патологічних змін матки, уможлиблює з високою вірогідністю застосовувати методику тривимірної ангіографії. В дослідженні у 90 пацієнток з раком тіла матки були отримані достовірні дані щодо збільшення кольорових сигналів неоваскуляризації залежно від глибини інвазії в міометрії. При цьому автори відзначили зменшення показників IR нижче 0,4 і PI 0,52, що розцінювалось як ознака пухлинної інвазії [150, 224].

Завдяки удосконаленню програмного забезпечення ультразвукового апарата для діагностики ГПЕ з'явилася соноеластографія (СЕГ): після обробки прийнятого відбитого сигналу зображення у форматі кольорового картування відображається на екрані, що в подальшому дозволяє диференціювати тканини щодо еластичності.

Сьогодні встановлено, що гістероскопія визнана методом прямої візуальної оцінки стану порожнини матки, її проводять не лише як самостійний метод діагностики, але і в комплексі з лапароскопією пацієнткам з безплідністю для уточнення стану порожнини матки та ендометрія. Необхідно відзначити, що дослідження доцільно проводити в певні фази менструального циклу: в ранню фолікулярну фазу – хороша візуалізація порожнини матки на тлі тонкого ендометрія створює умови для найбільш точної топічної діагностики гіперпластичних процесів, внутрішньоматкових синехій, вад розвитку матки, субмукозних міоматозних вузлів, сторонніх тіл, хронічного ендометриту; в лютеїнову фазу циклу – для оцінки секреторної трансформації ендометрія [19, 58].

Гістероскопічне застосування при обстеженні пацієнток з АМК

Гістероскопія є «золотим стандартом» для обстеження пацієнток з АМК при доброякісних пухлинах і гіперпластичних процесах матки. З метою діагностики або виключення малігнізації цей метод є основним показником при використанні інвазивних заходів обстеження.

Необхідно відзначити, що гістероскопія дозволяє провести ідентифікацію, біопсію та видалення локальних уражень, включаючи внутрішньоматкові поліпи або підслизові міоматозні вузли (резектоскопія). Розвиток і вдосконалення методів обстеження дає можливість виконати гістероскопію амбулаторно під місцевою анестезією або без неї («офісна гістероскопія») [19, 151, 327].

Деякі автори вважають, що простий у виконанні метод офісної біопсії – цілком прийнятний початковий і менш інвазивний засіб для оцінки

стану ендометрія у пацієнок з АМК, особливо в постменопаузі, оскільки в цей період показники виявлення патології ендометрія є найвищими. Слід враховувати, що під час такої процедури можна отримати менше зразків тканини ендометрія (особливо у жінок в постменопаузі), отже з більшою ймовірністю припустити малігнізацію [24, 338, 371].

Забір матеріалу ендометрія – важливий етап діагностики для встановлення гістологічного діагнозу та відповідної йому клінічної інтерпретації.

Викладені результати дозволяють зробити висновок, що патоморфологічне вивчення слизової оболонки матки при її доброякісній патології не відображає різноманіття форм і варіантів надлишкової проліферації, що веде до неефективності терапії та рецидивів ГПЕ. Отже виникає необхідність поглибленого гістологічного дослідження ендометрія у жінок з АМК у клімактеричний період. Для оцінки вираженості проліферативних процесів і визначення перспективи лікувальної тактики доцільно використовувати різні діагностичні методи [24, 89, 128].

Проблема гормонозалежних пухлин органів репродуктивної системи у жінок полягає в тому, що простежується значима роль ендокринно-обмінних порушень, які зумовлюють спочатку виникнення гіперпластичних змін, а при додатковій дії неясного до теперішнього часу канцерогену – розвиток на цьому фоні неопластичної трансформації.

Клінічний аспект проблеми гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) полягає в тому, що вони можуть бути прогностичними чинниками розвитку аденокарциноми ендометрія або співіснувати з атиповою гіперплазією й аденокарциномою. Високий ризик малігнізації відзначено за наявності ділянок персистируючої гіперплазії, які є щойно створеними гіперпластичними залозами [14, 19, 89].

Економічні витрати

Актуальність проблеми ГПЕ обумовлена високими економічними витратами на лікування таких пацієнок. Так, у США матеріальні витрати на закупівлю лікувальних засобів для жінок з важкою кровотечею становлять приблизно 300 доларів на рік [195, 224]. У жінок з ГПЕ достовірно вище відносні ризики госпіталізації, виклики швидкої допомоги, амбулаторних відвідувань лікаря. Щорічні витрати на медичне обслуговування пацієнок з матковими кровотечами в США в середньому перевищують 2 600 доларів [24, 224, 297]. У Великобританії в 12% випадків зареєстровані тяжкі маткові кровотечі, які спричиняють звернення пацієнок до

лікаря, при цьому щорічно витрачається 7 млн фунтів стерлінгів на медикаментозні засоби для лікування цієї когорти пацієнок [259, 353].

Увага приділяється проведенню гістеректомії в репродуктивному віці, що пов'язано з неефективністю медикаментозної терапії або з атиповою формою рецидивуючої ГПЕ. Так, у США гістеректомія проводиться кожній третій жінці (більше 80% жінок до 49 років, половина з них – до 40 років), у Великобританії – кожній п'ятій, що зобов'язує в подальшому займатися «якістю життя» жінок у післяопераційному періоді.

Післямова

У представленому посібнику викладено результати ретроспективного та проспективного дослідження у жінок із фізіологічним, гіпопластичним, гіперпластичним ендометрієм; представлено зміни, які виявляються в результаті обстеження пацієток на основі багатьох аналізів: морфологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні дослідження. При урахуванні таких патологічних змін вирішуються основні питання діагностики стану, що особливо коректним є в перименопаузальному періоді, коли результати цих змін мають високу вірогідність переходу до малігнізації.

Ендометріальна тканина – це наслідок цілого ряду молекулярно-генетичних, імуногістохімічних, гормональних та інших факторів впливу. До них належать: активація прозапальних факторів; утворення метилованих форм ферментів захисних систем клітини; порушення експресії молекул міжклітинного матриксу; порушення апоптозних систем; транскрипція фактора росту ендотелію судин та його рецепторів; активізація фактора проліферації; активація основних стимуляторів клітинного росту – теломери та циклін залежних кіназ.

Основні маркери впливу на формування, розвиток, проліферацію, секрецію, атрофію та інші гістологічні стани дасть лікарю можливість використовувати їх для прогнозу та вибору лікувальної тактики. Такий підхід дозволяє забезпечити кращі умови «якості життя» пацієнтів, розробити і впровадити програми канцеропrevenції.

В економічно розвинутих країнах рак ендометрія посідає лідируюче місце в структурі онкологічної патології. Одним із важливих завдань сучасної онкології є пошук ознак і властивостей пухлин, на основі яких можливо прогнозувати перебіг захворювання, та визначення адекватної й перспективної терапії. Гістологічний варіант, ступінь диференціювання та біологічна агресивність пухлини є важливими характеристиками злоякісного новоутворення. Зусилля дослідників спрямовані на виявлення додаткових прогностичних ознак, маркерів діагностики стану, які дадуть змогу з'ясувати причини різної поведінки пухлин навіть при однаковій клінічній стадії та ступені диференціації.

В клінічній практиці відомо, що перебіг захворювання, відповідь на певні види лікування у хворих з однаковою стадією клінічної та мор-

фологічної форми можуть бути досить різноманітні. Бажано на ранніх стадіях захворювання визначити ті маркери, які допоможуть виявити біологічну агресивність пухлини та позначити перспективи застосування лікувальних заходів.

Розвиток різних молекулярно-біологічних методів (імуноцитохімія, ПЛР, лазерна мікродисекція, гібридизація, мікрочіпові технології та ін.) в сучасній медицині, що досліджують гени та протеїни – корекції клітинного циклу, проліферації, апоптозу, сенесенсу, фактори росту та стимулятори іморталізації, інші регулятори життєдіяльності клітини. Зусилля вчених-дослідників спрямовані на з'ясування основних коригуючих механізмів і маркерів їх діагностики, що можуть бути спрямовані на профілактику розвитку малігнізації тканини, – отже, це може бути перспективним внеском у загальну медицину.

Література

1. Алексєєва О. С. [та ін.]. Аномальні маткові кровотечі у жінок із патологією щитоподібної залози. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. № 27 (2). С. 57–64.
2. Базюта Л. З. Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку : дис. ... канд. мед. наук. Вінниця, 2016. 170 с.
3. Бакун О., Юзько О. Генітальний ендометріоз, асоційований із безпліддям. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2022. № 21 (2). С. 33–37.
4. Бенюк В. О. [та ін.]. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 4. С. 7–18.
5. Бенюк В. О., Гончаренко В. М., Никонюк Т. Р. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоров'я жінки*. 2016. № 5. С. 137–142.
6. Бенюк В. О. [та ін.]. Діагностичне значення визначення експресії рецепторів гормонів та маркерів апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрія. *Україна. Здоров'я нації*. 2013. № 3. С. 14–20.
7. Бенюк В. О. [та ін.]. Нові підходи до профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 58. С. 63–72.
8. Бенюк В. О. [та ін.] Рациональна тактика оперативного лікування жінок постменопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. С. 42–47.
9. Берая Д. Особливості безпліддя у жінок з різними тиреоїдними порушеннями. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2021. № 1 (4). С. 61–65.
10. Бойчук А. В., Шадрина В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67–72.
11. Браян А., Філіп О., Томсон Е. Клінічне акушерство та гінекологія : підруч. 4-те вид. ВСВ «Медицина», 2021. 464 с.

12. Бурка О. А., Тутченко Т. М. Сучасні підходи до скринінгу на наявність раку шийки матки. *Здоров'я жінки*. 2019. № 2. С. 14–18.

13. Бучинська Л. Г. [та ін.]. Імуногістохімічне визначення експресії білків p53, p21waf1/cip1, p16ink4a та кі-67 в епітеліальних клітинах хворих на залозову та атипову гіперплазію ендометрія. *Онкологія*. 2006. № 8 (2). С. 13–16.

14. Василенко І. В. [та ін.]. Гістохімічне обґрунтування пухлинних властивостей ендометріом яєчників у жінок. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. № 18. С. 34–39.

15. Вацеба Т. С., Соколова Л. К., Пушкарьов В. М. Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури). *International journal of endocrinology*. 2020. № 16 (2). С. 161–167.

16. Вацеба Т. С. Епідеміологія онкологічних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом та вплив цукрознижуючих препаратів на маркери онкогенезу. *Практична онкогінекологія*. 2021. С. 360–368.

17. Вдовиченко Ю. П. Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія: огляд літератури. *Здоров'я жінки*. 2012. № 9. С. 45–53.

18. Верещагіна Т. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія : дис. ... канд. мед. наук. Тернопіль, 2021. 250 с.

19. Волошинович Н. С. [та ін.]. Шляхи оптимізації лікувальних заходів у жінок з поліпами ендометрія та безпліддям. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021. № 11 (2). С. 21–26.

20. Весіч Т. Л., Качайло І. А. Диференційні підходи до вибору лікувальної тактики у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія. *Міжнародний медичний журнал* 2019. № 25 (2). С. 32–36.

21. Весіч Т. Л. [та ін.]. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. № 1 (97). С. 52–57.

22. Гандзюк Н. М. Медико-соціальні проблеми поширеності та фактори ризику онкологічних захворювань в Україні : дис. ... канд. мед. наук. Тернопіль, 2021.

23. Гарбузенко Н. Д. Оптимізація алгоритму диференційованого ведення безплідних жінок з гіперпластичними процесами матки : дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2017.

24. Герасимова Т. В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду. *Здоров'я жінки*. 2018. № 3. С. 14–19.
25. Гладчук І. З. [та ін.]. Особливості клінічного перебігу та патоморфологічна картина ендометріозу яєчників і аденоміозу в жінок репродуктивного віку. *Reproductive endocrinology*. 2022. № 65. С. 23–28.
26. Гнатко О. П., Скурятіна Н. Г., Бережна Т. А. Діагностичне значення маркерів проліферації у визначенні ступеня важкості передракових станів шийки матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 56–61.
27. Гоженко А. І. [та ін.]. Добові ритми та їх дисбаланс, як один з механізмів порушення здоров'я сучасної людини. *Актуальні проблеми трансспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 178–190.
28. Голяновський О. В., Супрунюк К. В., Фролов С. В. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: ведення вагітності та розродження. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 3. С. 48–56.
29. Гончаренко Г. Ю. Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі : дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2019.
30. Грек Л. П. Синдром хронічного тазового болю: етіопатогенез, діагностика, лікування та реабілітація : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2019.
31. Гринчук С. Я. Клінічні особливості різних форм аденоміозу. *The 29st collected transactions deals with the topical questions of assisted reproductive technologies in treating infertility, obstetrics and gynecology*. 2018. С. 73–76.
32. Гринчук С. Я. Оптимізація оперативного лікування та реабілітації жінок репродуктивного віку із різними формами аденоміозу : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2021.
33. Громова О. [та ін.]. Рецепторний статус ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021. № 11 (1). С. 33–38.
34. Гроховська М. В. Кореляційні паралелі на клітинному рівні при гіперпроліферативних процесах ендометрія. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 19 (2). С. 58–61.
35. Гуньков С. В. Потенційна роль екологічних факторів у виникненні гінекологічної патології. *Український журнал сучасних проблем токсикології*. 2019. № 2. С. 29–33.
36. Дашківська М. О., Сітнікова Є. О., Фельдман Т. В. Вплив циркадних ритмів на живі організми та налаштування власного біологічного го-

динника в епоху технологічного прогресу. *Prospects for the development of modern science and practice*. 2020. С. 226–229.

37. Дзюба О. М. Соноеластографія в діагностиці захворювань репродуктивної системи (огляд літератури та власні спостереження). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 2 (3). С. 39–42.

38. Дубосарська З. М. Репродуктивні токсиканти у навколишньому середовищі та їхня роль у виникненні деяких захворювань людини. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 2. С. 37–41.

39. Дубінін С. І., Пілюгін В. О., Ваценко А. В. [та ін.]. Сучасні проблеми молекулярної біології : підруч. для студентів ВНМЗ України III–IV рівнів акредитації. Полтава : Укрпромторгсервіс, 2016. 395 с.

40. Жабченко І. А., Сюдмак О. Р., Бондаренко О. М. Особливості стану соматичного та репродуктивного здоров'я у вагітних жінок після застосування екстракорпорального запліднення на фоні ожиріння (за даними ретроспективного аналізу). *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1 (41). С. 70–76.

41. Жеманюк С. П. Особливості системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення, агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу високого та дуже високого ризику, лікування та прогноз : дис. ... канд. мед. наук. Запоріжжя, 2020.

42. Жураківська О. Я., Левицький В. А. Вікові зміни гонадотропів аденіпофізу. *Науковий вісник ДВНЗ УжНУ*. 2010. № 38. С. 33–36.

43. Жураківський В. М., Пахаренко Л. В., Басюга І. О. Морфологічні зміни ендометрія у жінок з фібромою матки. *Problems and tasks of modernity and approaches to their solution*. 2021. № 8. С. 103–107.

44. Задорожна Т. Д. [та ін.]. Гістероскопічні, морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія у жінок з лейоміомою матки після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 26. С. 42–48.

45. Заморський І. І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії : дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2000.

46. Занько О. В. Діагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2018.

47. Захаренко Н. Ф. [та ін.]. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. *Здоров'я жінки*. 2018. № 4. С. 78–82.

48. Зварич Л. І., Ганжий І. Ю., Мазур О. Д. Клініко-гормональні взаємовідносини у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія та патологією щитовидної залози. *Topical issues of modern science, society and education*. 2021. С. 176–179.

49. Земляна Н. А. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу : дис. ... канд. мед. наук. Запоріжжя, 2021.

50. Іконописцева Н. А. [та ін.]. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 111–117.

51. Іпіроті В. О. Система підтримки прийняття рішень онколога на основі аналізу імуногістохімічних зображень : дис. ... канд. тех. наук. Тернопіль, 2021.

52. Карпенко Л. І. Морфофункціональні зміни ендометрія у робітниць промислових підприємств при дисфункціональних маткових кровотечах : дис. ... канд. мед. наук. Суми, 2002.

53. Картель М. Сучасний світ нано-Карбону: поверхня вуглецевих sp²-наноструктур як фактор їх реакційної здатності : лекція. Києво-Могилянська академія, 2019.

54. Кишакевич І. Т., Коцабин Н. В., Радченко В. В. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 2 (34). С. 24–27.

55. Коваленко Н. В. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 41. С. 56–60.

56. Ковида Н. Р. Оптимізація діагностики неспроможності рубця на матці після кесарева розтину : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2021.

57. Козира О. С., Медведєв М. В. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1. С. 80–86.

58. Кондратюк В. К., Ракша І. І., Горбань Н. Є. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 32–38.

59. Кондратюк В. К. [та ін.]. Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного

віку з доброякісними гіперплазіями матки. *Здоров'я жінки*. 2016. № 7. С. 121–124.

60. Коритко О. О. Лікування пацієнок з безплідністю, асоційованою з метаболічним синдромом. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 13 (6). С. 459–462.

61. Корнієнко С. М. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. *ScienceRise. Medical science*. 2017. № 6. С. 37–42.

62. Корчинська О. О., Созанська М. А. Сучасні аспекти ведення пацієнок з аномальними матковими кровотечами. *Україна. Здоров'я нації*. 2021. № 1 (3). С. 127–132.

63. Кравченко О. В. Особливості патогенезу та лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз у жінок раннього репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 5. С. 34–37.

64. Круг О. Ю. Поєднана патологія матки і грудних залоз у жінок перименопаузального віку. *Здоров'я жінки*. 2018. № 10. С. 73–78.

65. Курташ Н. Я. [та ін.]. Особливості клінічного перебігу ендометріозу у підлітків. *Medical sciences multidisciplinary academic research, innovation and results*. 2022. С. 398–400.

66. Кучменко О. Б., Марченкова А. І. Молекулярна біологія клітин. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2021.

67. Линдін М. С. [та ін.]. Розробка методу інтраопераційної діагностики злоякісних пухлин за допомогою флюорофор-кон'югованих антитіл до молекул раково-ембріонального антигену / Сумський держ. ун-т. 2021.

68. Лоя Н. О., Корчинська. О. О. Особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок з лейоміомою матки. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2022. № 2 (1). С. 5–17.

69. Маркін Л. Б., Дорошенко-Кравчик М. В., Ященко Л. М. Впровадження еластографії для діагностики гіперпластичних процесів у гінекології. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1. С. 104–109.

70. Марічереда В. Г., Рожковська Н. М., Бикова Н. А., Бубнов В. В. Раннє прогнозування ризику розвитку раку тіла матки у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія. *Укрмедпатентінформ*, 2019.

71. Марічереда В. Г., Бикова Н. А. Оцінка факторів ризику розвитку комплексної атипової гіперплазії ендометрія у жінок. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 4. С. 65–68.

72. Москаленко Ю. В. [та ін.]. Клінічна онкологія / Сумський державний університет. 2020.

73. Меліхова Т. В. [та ін.]. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієнток із аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрія. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 58. С. 34–39.

74. Мінченко Д. О. [та ін.]. Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії. *Біологічні студії*. 2013. № 7 (1). С. 159–176.

75. Нідоева З. М., Яцишина А. П. Регуляція експресії гена MGMT естрогеном у клітинах людини *in vitro*. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2017. № 20. С. 79–83.

76. Нікігіна І. М., Микитин К. В., Дядюшка Ю. В. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. *Буковинський медичний вісник*. 2022. № 26 (2). С. 27–31.

77. Орлова Ю. А. Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріюїдної хвороби : дис. ... канд. мед. наук. Полтава, 2022.

78. Павлова О. М., Скрипченко Н. Я. Профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом. *Здоров'я жінки*. 2019. № 1 (137). С. 69–73.

79. Палига І. Є. Прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2017. № 2. С. 122–123.

80. Парубіна Д. Ю. Особливості корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки. *Здоров'я жінки*. 2020. № 1 (127). С. 89–91.

81. Пасічник Г. П. [та ін.]. Морфологічні особливості формування піноподій ендометрія під час лютеїнової фази в жінок із попередньою невдалою імплантацією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 58. С. 28–33.

82. Педаченко Н. Ю., Тутченко Т. М., Тухтарян Р. А. Хронічні аномальні маткові кровотечі та якість життя жінки. Як суттєво покращити результат? *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 51. С. 14–22.

83. Подольський В. В. Корекція порушень вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 112–119.

84. Польова С. П. Оптимізація лікування порушень менструального циклу у пацієнток, що хворіють на туберкульоз легень : дис. ... канд. мед. наук. Вінниця, 2017.

85. Полякова Є. М., Луценко Н. С., Гайдай Н. В. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. *Запорізький медичний журнал*. 2019. № 21 (1). С. 95–99.

86. Поліщук Л. З., Магась Т. А. Інвазійний фронт карцином: морфологічні та молекулярні особливості, асоціація з прогресуванням пухлинного росту. *Онкологія*. 2017. № 19 (4). С. 228–234.

87. Поліщук Т. П. Доброякісна патологія ендометрія в постменопаузальному періоді: діагностика та профілактика рецидивів : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2021.

88. Постолєнко В. Ю., Авраменко Н. В., Барковський Д. Є. Стан мікрофлори та ступінь вираженості місцевого імунного захисту в ендометрії жінок з безпліддям, що розвивається на тлі хронічного ендометриту поєднаного з бактеріальним вагінозом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. № 1 (35). С. 150–157.

89. Привалова А. О. [та ін.]. Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 4 (121). С. 554–560.

90. Прудніков П. М. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. *Здоров'я жінки*. 2017. № 7. С. 132–134.

91. Пішак В. П., Кривчанська М. І., Пішак О. В. Погляд на ефекти мелатоніну. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 5. С. 118–120.

92. Пішак В. П. [та ін.]. Мелатонін: біологічна роль та оптимізація його застосування. *Буковинський медичний вісник*. 2022. № 26 (2). С. 86–90.

93. Пішак О., Романів Л. Основні фізіологічні ефекти мелатоніну та його застосування у клінічній практиці. *Grail of Science*. 2022. № 14–15. С. 595–598.

94. Радченко О. М., Федик О. В. Запалення, гіпоксія та анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. *Український пульмонологічний журнал*. 2021. № 2. С. 58–62.

95. Рожковська Н. М. [та ін.]. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 4 (54). С. 39–45.

96. Романюк А. М. [та ін.]. Первинний рак маткових труб : монографія / за заг. ред. А. М. Романюка. Суми, 2019. 110 с.

97. Садигов Ю. М. Клінічні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоров'я жінки*. 2017. № 10. С. 112–114.

98. Садов'як І. Д. [та ін.]. Гіперплазія ендометрія клінічна настанова, заснована на доказах / Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О. М. Лук'янової. 2021.

99. Садов'як І. Д. [та ін.]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіперплазія ендометрія. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2021. № 2. С. 47–65.

100. Свінціцький В. С. [та ін.]. Променева та хіміопроменева терапія у лікуванні раку ендометрія і стадії проміжної та високої груп ризику – дескриптивний аналіз. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2021. № 26. С. 554–561.

101. Сельський П. Р., Слива А. Ф., Слива В. В. Аналіз клініко-епідеміологічних аспектів гіперпластичних процесів ендометрія жінок із застосуванням багатопараметричної нейромережевої кластеризації. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2–3. С. 166–170.

102. Семеняк А. В., Юзько О. М., Ніцович І. Р. Лейоміома матки та вагітність. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. № 8 (2). С. 93–98.

103. Сенчук А. Я., Закордонєць Р. М., Чермак І. І. Органозбережна терапія патології матки у хворих з екстрагенітальною патологією. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 2 (42). С. 151–156.

104. Сергієнко В. О., Сергієнко О. О. Діабетична кардіоміопатія: діагностичні біомаркери. *International Journal of Endocrinology*. 2020. № 16 (6). С. 442–453.

105. Сорокман Т. В., Макарова О. В., Остапчук В. Г. Показники мелатоніну в слині дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників. *International Journal of Endocrinology*. 2022. № 18 (2). С. 100–103.

106. Спринджук М. В. Ангіогенез. *Морфологія*. 2010. № 4 (3). С. 4–13.

107. Стахів О., Шемедюк Н. Теломерна теорія старіння клітини. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 2016. № 18 (3), (71). С. 109–111. (Series: Veterinary Sciences).

108. Суслікова Л. В., Сербенюк А. В. Аналіз ефективності використання естрогенів для корекції стану ендометрія у програмах лікування методами ДРТ. *Здоров'я жінки*. 2018. № 2. С. 103–108.

109. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Занько О. В. Оптимізація методів діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок постме-

нопаузального віку. *Збірник наукових праць асоціації акушерів гінекологів*. 2017. № 40. С. 259–263.

110. Татарчук Т. Ф. [та ін.]. Гіперплазія ендометрія: сучасні підходи до діагностики та лікування. Огляд літератури та власний досвід. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 58. С. 18–27.

111. Татарчук Т. Ф. [та ін.]. Терапевтичні опції менеджменту гіперплазії ендометрія. Сучасні рекомендації та перспективні напрями лікування: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 60. С. 86–90.

112. Толстанова Г. О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика і тактика лікування безплідності. *Здоров'я жінки*. 2018. № 5. С. 108–110.

113. Фадєєнко Г. Д., Колеснікова О. В., Попович Г. С. Роль довжини теломер у розвитку серцево-судинних захворювань. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2015. № 21 (1). С. 28–34.

114. Федосюк К. В. Клінічні особливості аномальних маткових кровотеч у жінок в стані хронічного стресу. Baltija Publishing, 2021.

115. Филенко Б. М. [та ін.]. Туберкульоз і рак легень: особливості канцерогенезу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. № 6 (3), (31). С. 65–70.

116. Ханіна О. І. Клініко-морфологічна характеристика, діагностика та лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пременопаузі у жінок з хронічним ендометритом : дис. ... канд. мед. наук. Донецьк, 2013.

117. Хасхачих Д., Потапов В., Гарагуля І. Роль біомаркерів для діагностики, диференціальної діагностики і вибору лікувальної стратегії при гіперплазії і раку ендометрія у жінок. *Grail of Science*. 2022. № 18–19. С. 372–385.

118. Хасхачих Д. [та ін.]. Диференціальний метод лікування гіперплазії ендометрія без атиpii на основі дослідження його епігенетичного профілю. *Grail of Science*. 2021. № 10. С. 518–520.

119. Хасхачих Д. А., Потапов В. О., Кукіна Н. О. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атиpii у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 149–155.

120. Хлебнікова Є. Дослідження ролі і місця білків у функціонуванні організму. *Освіта і Наука*. 2021. № 1. С. 171–179.

121. Хмель О. С., Сілкіна Ю. В. Зміни в ендометрії під дією Бісфенолу А. *Новини і перспективи медичної науки* : зб. мат. XXI конф. студ. та мол. учених. 2021. С. 71–72.

122. Хміль Д., Стефанівна А. Оптимізація кріопротоколів у пацієнток з ендокринним безпліддям при синдромі полікістозних яєчників на фоні хронічного ендометриту : дис. ... канд. мед. наук. Тернопіль, 2022.

123. Циндренко Н. Л. Діагностичне значення стану рецепторів ендометрія естрогену і прогестерону при лікуванні жінок з гіперплазією ендометрія : роб. на здоб. наук. ст. магістра. Суми, 2018.

124. Чайка Г. В., Яремчук Л. В., Каретна А. О. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. № 21, 1 (2). С. 302–306.

125. Чепка С. С., Костюк К. В. Кейлонна проліферація клітин. *Біологічні дослідження*. 2016. С. 287–289.

126. Чорненька Г. М., Корда І. В., Боднар Я. Я. Особливості екстрагенітальної соматичної патології та структурної трансформації ендометрія в жінок репродуктивного віку із первинним і вторинним непліддям. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 88–92.

127. Чумак З. В. Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді : дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2021.

128. Шаповал О. С. Репродуктивне здоров'я жінок з доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників: прогнозування, тактика лікування та профілактика рецидивів : дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2018.

129. Шаповал Ю. С. Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. № 3 (37). С. 206–302.

130. Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С. Значення соноеластографії у диференційній діагностиці патологічних процесів матки. *Український радіологічний журнал*. 2021. № 29 (2). С. 108–126.

131. Шарун С. Н. [та ін.]. Прогностичне значення вивчення патології гемостазу у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Редакційна колегія*. 2021. С. 124–130.

132. Шурпак С. О. Оцінка коморбідності в менеджменті пацієнток з дисгормональною доброякісною поєднаною проліферативною патологією репродуктивних органів. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1 (41). С. 171–177.

133. Щербина М. О., Чехунова А. О. Імунологічні фактори в діагностиці тяжкості клінічного перебігу аденоміозу. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020. № 2 (46). С. 82–87.
134. Юкало В. Г. Біологічна активність протеїнів і пептидів молока. Видавництво ТНТУ ім. Івана Пулюя, 2021.
135. Abdullahi Idle, Salwa, Haitham Hamoda. Outcomes of endometrial assessment in women with unscheduled bleeding on hormone replacement therapy. *Post Reproductive Health*. 2019. № 25 (2). P. 95–99.
136. Abt Devon [et al.]. Endometrial stripe thickness: a preoperative marker to identify patients with endometrial intraepithelial neoplasia who may benefit from sentinel lymph node mapping and biopsy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022. № 32 (9). P. 1091–1097.
137. Ahmed E. A., Rajendran P., Scherthan H. The microRNA-202 as a Diagnostic Biomarker and a Potential Tumor Suppressor. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23 (11). С. 58–70.
138. Ahmed Mohammed Talha, Ashraf Hamdy Mohamed, Emad Abdelrahman El Tammamy. Comparative Study between the Diagnostic accuracy of 3D Ultrasound and Hysteroscopy in patients with premenopausal uterine bleeding. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2022. P. 71–75.
139. Ai Fangfang [et al.]. Clinicopathological features of endometrial lesions in asymptomatic postmenopausal women with thickened endometrium. *Menopause*. 2022. № 29 (8). P. 952–956.
140. Alcázar Juan Luis [et al.]. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2018. № 46 (9). P. 565–570.
141. Al Darazi K., Omran H., Jassim N. M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022. № 51 (4). P. 102–337.
142. AlMahdy, AlBatoool M. [et al.]. Prognostic value of systematic lymphadenectomy in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. № 267. P. 179–185.
143. Al Naffakh Rafah AA [et al.]. Telomerase and telomeres in endometrial cancer. *Frontiers in oncology*. 2019. № 9. 344 p.
144. Apostolou G. [et al.]. Utility of Ki-67, p53, Bcl-2, and Cox-2 biomarkers for low-grade endometrial cancer and disordered proliferative/

benign hyperplastic endometrium by imprint cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2014. № 42 (2). P. 134–142.

145. Artyomenko V. V. [et al.]. Hypomenstrual syndrome in adolescent girls as a result of reproductive dysfunction in their mothers. *Reproductive endocrinology*. 2021. № 5 (61). P. 66–70.

146. Artyomenko V. V., Chumak Z. V., Shapoval M. V. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reproductive endocrinology*. 2020. № 5 (55). P. 48–52.

147. Asghari Mohammad Hossein [et al.]. Does the use of melatonin overcome drug resistance in cancer chemotherapy? *Life sciences*. 2018. № 196. P. 143–155.

148. Atak Z. [et al.]. Symptom-related Ki-67 expression in endometrial polyps. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022. № 272. P. 139–143.

149. Aubrey C. [et al.]. Endometrial cancer and bariatric surgery: A scoping review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019. № 15 (3). P. 497–501.

150. Auclair M.-H. [et al.]. Guideline No. 390-classification and management of endometrial hyperplasia. *Journal of obstetrics and gynecology Canada*. 2019. № 41 (12). P. 1789–1800.

151. Aune D., Sen A., Vatten L. J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Scientific reports*. 2017. № 7 (1). P. 1–10.

152. Balasubramanian V. [et al.]. Molecular dysregulations underlying the pathogenesis of endometriosis. *Cellular Signaling*. 2021. № 88. P. 110–139.

153. Ball E. [et al.]. Evidence-based guideline on laparoscopy in pregnancy: commissioned by the British Society for Gynecological Endoscopy (BSGE) endorsed by the Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG). *Facts, views & vision in ObGyn*. 2019. № 11 (1). P. 5–25.

154. Bandera E. V. [et al.]. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer causes & control*. 2009. № 20 (7). P. 1117–1127.

155. Barbe A. [et al.]. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. *International journal of molecular sciences*. 2019. № 20 (7). P. 15–26.

156. Begum J., Samal R. A clinicopathological evaluation of postmenopausal bleeding and its correlation with risk factors for developing

endometrial hyperplasia and cancer: a hospital-based prospective study. *Journal of mid-life health*. 2019. № 10 (4). P. 1–79.

157. Briki R. [et al.]. Evaluation of Uterine Cavity in Infertile Women: Comparison of Transvaginal Ultrasound, Saline Contrast Hystero-Sonography and Hysteroscopy – A Tunisian Series. *Open Access Library Journal*. 2018. № 5 (8). P. 1–9.

158. Brum M. C. B. [et al.]. Effect of night-shift work on cortisol circadian rhythm and melatonin levels. *Sleep Science*. 2022. № 15 (2). P. 143.

159. Brunetti M. [et al.]. Endometrial Carcinoma: Molecular Cytogenetics and Transcriptomic Profile. *Cancers*. 2022. № 14 (14). P. 35–36.

160. Buchanan C., Robinson M., Macdonald M. C. Endometrial cancer rate in Hormone replacement therapy users with postmenopausal bleeding: Retrospective cohort study. *Post Reproductive Health*. 2022. № 28 (3). P. 143–148.

161. Burrows A., Pudwell J., Bougie O. Preoperative factors of endometrial carcinoma in patients undergoing hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. 2021. № 43 (7). P. 822–830.

162. Button L. [et al.]. Telomere and Telomerase-Associated Proteins in Endometrial Carcinogenesis and Cancer-Associated Survival. *International journal of molecular sciences*. 2022. № 23 (2). P. 6–26.

163. Campo G. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral medroxyprogesterone acetate in infertile women with endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021. № 43 (5). P. 864–870.

164. Chae-Kim J. [et al.]. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021. № 31 (12). P. 1499–1505.

165. Chandra V. [et al.]. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of gynecologic oncology*. 2016. № 27 (1). P. 1–25.

166. Chen H., Strickland A. L., Castrillon D. H. Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2021. № 29 (3). P. 137–147.

167. Chen X. [et al.]. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model. *Human reproduction*. 2015. № 30 (9). P. 2160–2170.

168. Chumak Z. [et al.]. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019. № 29 (3). P. 98.
169. Chumak Z. [et al.]. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019. № 29 (3). P. 106.
170. Chumak Z. V., Shapoval M. V., Artyomenko V. V. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. № 10 (4). P. 209–217.
171. Chung Y. S. [et al.]. Impact of subcutaneous negative pressure drains on surgical wound healing in ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021. № 31 (2). P. 245–250.
172. Clark T. J. [et al.]. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *Jama*. 2002. № 288 (13). P. 1610–1621.
173. Cockrum R. H. [et al.]. Association of Progestogens and Venous Thromboembolism Among Women of Reproductive Age. *Obstetrics & Gynecology*. 2022. № 140 (3). P. 477–487.
174. Connor E. [et al.]. Referral to a weight loss specialist is associated with long-term weight control in endometrial cancer survivors: Long-term follow-up of a prospective cohort study. *Gynecologic Oncology*. 2019. № 154 (1). P. e11–e12.
175. Contreras N.-A. [et al.]. Fertility-sparing approaches in atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients: current evidence and future directions. *International journal of molecular sciences*. 2022. № 23 (5). P. 25–31.
176. Conz L. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. № 99 (8). P. 970–982.
177. Costas T., Belda R., Alcazar J. L. Transvaginal three-dimensional ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medical Ultrasonography*. 2022. № 24 (1). P. 77–84.
178. Costello M. F. [et al.]. A review of second-and third-line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome. *Medical Sciences*. 2019. № 7 (7). P. 75–79.

179. Da Cruz P. A. [et al.]. Genomic profiling of primary and recurrent adult granulosa cell tumors of the ovary. *Modern Pathology*. 2020. № 33 (8). P. 1606–1617.

180. Das T., Chattopadhyay R., Saha S. Individualised homoeopathic approach for simple endometrial hyperplasia presenting with post-menopausal bleeding – A case report. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. 2022. № 16 (1). P. 7–11.

181. Daud S. [et al.]. Endometrial hyperplasia—the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. № 159 (1). P. 172–175.

182. Dhawale, dr. [etal.]. Significance of incidental thickness of endometrium echo on transvaginal ultra sound in asymptomatic postmenopausal women. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2022. № 9 (3). P. 2543–2551.

183. Djanklich S., Sabirdjanova Z. The prevalence of uterus cancer in Uzbekistan. *Gynecol cancer*. 2021. № 31. P. 80–84.

184. Doherty M. T. [et al.]. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020. № 15 (4). e0232231.

185. Dore M. [et al.]. Efficacy of the LNG-IUS for treatment of endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer: Can biomarkers predict response? *Gynecologic Oncology Reports*. 2021. № 36. 100732.

186. Dreisler E. Postmenopausal bleeding: Which endometrial thickness is safe in menopausal hormone therapy users? *Case Reports in Women's Health*. 2022. № 35. e00431.

187. Drocaş I. [et al.]. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrioid endometrial adenocarcinomas. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. 2022. № 63 (1). P. 113–120.

188. Dweck A., Radhashree M. The advancement of telomere quantification methods. *Molecular Biology Reports*. 2021. № 48 (7). P. 5621–5627.

189. D'Oliveira T. C., Anagnostopoulos A. The association between shift work and affective disorders: A systematic review. *Chronobiology International*. 2021. № 38 (2). P. 182–200.

190. Elassall G. M. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A

systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022. 102432.

191. Elfayoumy A. K. [et al.]. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. 2015. № 56 (2). P. 725–734.

192. Elosegui-Artola A. The extracellular matrix viscoelasticity as a regulator of cell and tissue dynamics. *Current Opinion in Cell Biology*. 2021. № 72. P. 10–18.

193. ElSayed A. I. [et al.]. Exogenous melatonin enhances the reactive oxygen species metabolism, antioxidant defense-related gene expression, and photosynthetic capacity of *Phaseolus vulgaris* L. to confer salt stress tolerance. *Physiologia plantarum*. 2021. № 173 (4). P. 1369–1381.

194. Erdem B. [et al.]. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *International journal of surgery*. 2018. № 53. P. 350–353.

195. Farazestanian M. [et al.]. A Comparative Study of Transvaginal Sonography and Pelvic MRI in Patients with Endometrial Cancer. *Journal of Clinical and Nursing Research*. 2022. № 6 (2). P. 61–67.

196. Fatema N., Al Badi M. M. A postmenopausal woman with giant ovarian serous cyst adenoma: a case report with brief literature review. *Case reports in obstetrics and gynecology*. 2018. e5478328.

197. Fatima I. [et al.]. Targeting Wnt signaling in endometrial cancer. *Cancers*. 2021. № 13 (10). P. 23–51.

198. Felix A. S., Brinton L. A. Cancer progress and priorities: uterine cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018. № 27 (9). P. 985–994.

199. Fernández-Palanca P. [et al.]. Melatonin as an antitumor agent against liver cancer: an updated systematic review. *Antioxidants*. 2021. № 10 (1). P. 103–108.

200. Gallos I. D. [et al.]. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010. № 203 (6). 547-e1.

201. Gallos I. D., Ganesan R., Gupta J. K. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013. № 121 (6). P. 1165–1171.

202. Geels Y. P., Louis J. M. van der Putten [et al.]. Immunohistochemical and genetic profile of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynec. Oncol.* 2015. P. 2–7.
203. Genario R. [et al.]. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacological research.* 2019. № 147. P. 104–337.
204. Ghanavat M. [et al.]. Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis. *Life Sciences.* 2021. № 264. e118603.
205. Giampaolino P. [et al.]. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2019. № 26 (4). P. 648–656.
206. Giannella L. [et al.]. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors. *Diagnostics.* 2020. № 10 (7). P. 474–479.
207. Giannella L. [et al.]. Prediction of endometrial hyperplasia and cancer among premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BioMed research international.* 2019. e8598152.
208. Gilman E. A. [et al.]. Preventing Breast Cancer Through Identification and Pharmacologic Management of High-Risk Patients. *Mayo Clinic Proceedings.* 2021. № 96 (4). P. 1033–1040.
209. Gizzo S. [et al.]. Coexistence of adenomyosis and endometrioid endometrial cancer: Role in surgical guidance and prognosis estimation. *Oncology letters.* 2016. № 11 (2). P. 1213–1219.
210. González A. [et al.]. Melatonin as an adjuvant to antiangiogenic cancer treatments. *Cancers.* 2021. № 13 (13). e3263.
211. Grandi G. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems as female contraceptives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018. № 19 (7). P. 677–686.
212. Gressel G. M., Parkash V., Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2015. № 131 (3). P. 234–239.
213. Guo Y. [et al.]. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2022. P. 1–9.

214. Gurunathan S. [et al.]. Role and therapeutic potential of melatonin in various type of cancers. *OncoTargets and therapy*. 2021. № 14. P. 2019–2052.
215. Haddad S. [et al.]. Comparing laparoscopy and laparotomy procedures in the radical hysterectomy surgery for endometrial cancer: a basic review. *American Journal of Translational Research*. 2021. № 13 (4). e2456.
216. Han S. J., Kim M. K. Clinical significance of mismatch repair genes immunohistochemical expression of complex endometrial hyperplasia. *Obstetrics & gynecology science*. 2015. № 58 (2). P. 106–111.
217. Hannen R., Bartsch J. W. Essential roles of telomerase reverse transcriptase hTERT in cancer stemness and metastasis. *FEBS letters*. 2018. № 592 (12). P. 2023–2031.
218. Hardeland R. Melatonin, its metabolites and their interference with reactive nitrogen compounds. *Molecules*. 2021. № 26 (13). e4105.
219. He J. [et al.]. Development of QSAR models for predicting the binding affinity of endocrine disrupting chemicals to eight fish estrogen receptor. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2018. № 148. P. 211–219.
220. Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *Journal of Internal Medicine*. 2021. № 289 (1). P. 2–11.
221. Hiyama E., Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *British journal of cancer*. 2007. № 96 (7). P. 1020–1024.
222. Hutt S. [et al.]. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta oncologica*. 2019. № 58 (3). P. 342–352.
223. Iversen M. L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2018. № 222. P. 171–175.
224. Jin Y. [et al.]. Melatonin as an oncostatic molecule based on its anti-aromatase role in breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2021. № 22 (1). P. 438–441.
225. Jing Ch.-Yu [et al.]. Hysteroscopic Curettage Followed by Megestrol Acetate Plus Metformin as a Fertility-Sparing Treatment for Women with Atypical Endometrial Hyperplasia or Well-Differentiated Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2022. № 16. e11795549221110522.
226. Joo J.-K. [et al.]. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women. *Journal of menopausal medicine*. 2021. № 27 (2). P. 49–56.

227. Karlsson B. [et al.]. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with postmenopausal bleeding. *Journal of ultrasound in medicine*. 1994. № 13 (10). P. 757–762.

228. Karlsson T. [et al.]. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. *Cancer Research*. 2021. № 81 (4). P. 1153–1162.

229. Kartini D. [et al.]. Effect of melatonin supplementation in combination with neoadjuvant chemotherapy to miR-210 and CD44 expression and clinical response improvement in locally advanced oral squamous cell carcinoma: a randomized controlled trial. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2020. № 32 (1). P. 1–7.

230. Kasaven L. S. [et al.]. Anesthetic considerations for fertility-sparing surgery and uterine transplantation. *Anesthesia*. 2021. № 76. P. 46–55.

231. Kashyap A. [et al.]. Evaluation of frozen section biopsy for fast track diagnosis of endometrial pathology in high-risk women with abnormal uterine bleeding. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. № 264. P. 97–102.

232. Kender E., Basaran N. D., Salman C. Comparison of endometrial cancer risk in patients with endometrial precancerous lesions: WHO 1994 vs EIN classification. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022. № 42 (4). P. 692–695.

233. Kessous R. [et al.]. Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2017. № 144 (3). P. 474–479.

234. Khandhadiya K., Gupta M., Kumar Sh. Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha and Matrix Metalloproteinase-9 in Dysfunctional Uterine Bleeding. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2022. № 16 (6). P. 1–4.

235. Kim I. [et al.]. Cancer-Associated Fibroblasts in the Hypoxic Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2022. № 14 (14). e3321.

236. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding—focus on ambulatory hysteroscopy. *International Journal of Women's Health*. 2018. № 10. P. 127–131.

237. Koskas M. [et al.]. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021. № 155. P. 45–60.

238. Kozar N. [et al.]. Identification of novel diagnostic biomarkers in endometrial cancer using targeted metabolomic profiling. *Advances in Medical Sciences*. 2021. № 66 (1). P. 46–51.

239. Krut Y. [et al.]. The proliferation markers in patients with different forms of hyperplastic endometrial processes: Markery proliferacji u pacjentek z różnymi postaciami przerostowych procesów endometrium. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. № 12 (6). P. 80–86.

240. Kumar N. U. [et al.]. CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding. *African health sciences*. 2018. № 18 (4). P. 972–978.

241. Kumari P., Gaikwad H. S., Nath B. Endometrial Cut Off Thickness as Predictor of Endometrial Pathology in Perimenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Cross-Sectional Study. *Obstetrics and Gynecology International*. 2022. e5073944.

242. Laas E. [et al.]. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecological Endocrinology*. 2015. № 31 (4). P. 282–285.

243. Laborda-Illanes A. [et al.]. A new paradigm in the relationship between melatonin and breast cancer: gut microbiota identified as a potential regulatory agent. *Cancers*. 2021. № 13 (13). e3141.

244. Lee A. J. [et al.]. Retreatment with progestin for recurrence after complete response with fertility-sparing treatment in patients with endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancers*. 2022. № 32 (8). P. 1001–1008.

245. Li Zi-R. [et al.]. Sleep deprivation leads to further impairment of hippocampal synaptic plasticity by suppressing melatonin secretion in the pineal gland of chronically unpredictable stress rats. *European Journal of Pharmacology*. 2022. № 930. e175149.

246. Liao Yu-Mei [et al.]. Diagnostic value of endometrial volume and flow parameters under 3D ultrasound acquisition in combination with serum CA125 in endometrial lesions. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021. № 60 (3). P. 492–497.

247. Lin M. Y. [et al.]. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018. № 143. P. 109–117.

248. Litta P. [et al.]. Atypical endometrial lesions: hysteroscopic resection as an alternative to hysterectomy. *European Journal of Gynecological Oncology*. 2013. № 34 (1). P. 51–53.

249. Lledó V. E. [et al.]. Modulation of aqueous humor melatonin levels by yellow-filter and its protective effect on lens. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2021. № 221. 112248.

250. Long B. [et al.]. Cancer susceptibility gene mutations in type I and II endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2019. № 152 (1). P. 20–25.
251. Long B. [et al.]. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2020. № 157 (3). P. 624–633.
252. Lum G. R. [et al.]. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is dispensable for host defense of group B streptococcus colonization and infection. *Journal of innate immunity*. 2021. № 13 (6). P. 389–401.
253. Luo L. [et al.]. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. № 12.
254. MacLean J. A., Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022. № 11 (4). P. 647.
255. Mafrá F. A. [et al.]. Aberrant telomerase expression in the endometrium of infertile women with deep endometriosis. *Archives of Medical Research*. 2014. № 45 (1). P. 31–35.
256. Mandato V. D. [et al.]. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer. *Surgical Oncology*. 2020. № 35. P. 229–235.
257. Mansour D. A. H., Gemzell-Danielsson K. A review of clinical guidelines on the management of iron deficiency and iron-deficiency anemia in women with heavy menstrual bleeding. *Advances in Therapy*. 2021. № 38 (1). P. 201–225.
258. Marichereda V. G. [et al.]. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Experimental oncology*. 2018. № 40 (2). P. 109–113.
259. Marina D. [et al.]. Influence of the anti-oestrogens tamoxifen and letrozole on thyroid function in women with early and advanced breast cancer: A systematic review. *Cancer Medicine*. 2022. P. 1–16.
260. Martins P. F.-da-S. [et al.]. Expression of EGFR family and p53 in a patient with Synchronous Primary Endometrial Adenocarcinoma and Clear Cell Renal Carcinoma: a Case Report. *Brazilian Journal of Oncology*. 2019. № 15. P. 1–7.
261. Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nature medicine*. 2018. № 24 (12). P. 1795–1803.
262. Meng N. [et al.]. Evaluation of amide proton transfer-weighted imaging for endometrial carcinoma histological features: a comparative study

with diffusion kurtosis imaging. *European Radiology*. 2021. № 31 (11). P. 8388–8398.

263. Miosga M. B. Function of the RNA helicase Sub2 from *Saccharomyces cerevisiae* and its regulation by Tho1 : diss. ... dr. med. s. Justus-Liebig University. 2022.

264. Mitsuhashi A. [et al.]. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2019. № 30 (6). P. 1–11.

265. Mittermeier T., Farrant C., Wise M. R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2021. № 76 (10). P. 601–602.

266. Mobahat M. [et al.]. Curcumin-loaded human endometrial stem cells derived exosomes as an effective carrier to suppress alpha-synuclein aggregates in 6 OHDA-induced Parkinson's disease mouse model. *Cell and Tissue Banking*. 2022. P. 1–17.

267. Monaghan P. Organismal stress, telomeres and life histories. *Journal of Experimental Biology*. 2014. № 217 (1). P. 57–66.

268. Montemorano L. [et al.]. Bariatric surgery after failed conservative management in a morbidly obese patient with endometrial cancer. *Gynecologic oncology reports*. 2019. № 27. P. 69–71.

269. Morice P. [et al.]. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016. № 387 (10023). P. 1094–1108.

270. Najmutdinova D. K. [et al.]. Epigenetic and genetic determinants of endometrial hyperplastic processes in perimenopausal obese women. *British Medical Journal*. 2022. № 2 (1). P. 351–365.

271. Nees L. K. [et al.]. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2022. P. 1–15.

272. Nieman L. K. Selective progesterone receptor modulators and reproductive health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2022. № 29 (4). P. 406–412.

273. Oh K.-Y. [et al.]. Reappraisal of tubulopapillary hidradenoma-like tumor of the mandible: Suggested change in nomenclature to reflect tumor origin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022. № 134 (4). P. 465–469.

274. Ortiz G. [et al.]. *Anticoncepción libre de estrógenos*. Confenso fasgo, 2021.

275. O'Flynn H. [et al.]. Diagnostic accuracy of cytology for the detection of endometrial cancer in urine and vaginal samples. *Nature communications*. 2021. № 12 (1). P. 1–8.
276. Pan C., Issaeva N., Yarbrough W. G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers of the head & neck*. 2018. № 3 (1). P. 1–11.
277. Pan S. [et al.]. Therapeutic potential of melatonin in colorectal cancer: Focus on lipid metabolism and gut microbiota. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2022. № 1868 (1). P. 166–281.
278. Pandita P. [et al.]. Unique molecular features in high-risk histology endometrial cancers. *Cancers*. 2019. № 11 (11). P. 16–65.
279. Paprocka J. [et al.]. Melatonin in hypoxic-ischemic brain injury in term and preterm babies. *International Journal of Endocrinology*. 2019. 9626715.
280. Patel R. [et al.]. Impact of body mass index on the efficacy of aromatase inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022. № 192 (2). P. 313–319.
281. Paulino L. RFM [et al.]. Immunolocalization of melatonin receptors in bovine ovarian follicles and in vitro effects of melatonin on growth, viability and gene expression in secondary follicles. *Domestic Animal Endocrinology*. 2022. № 81. 106750.
282. Pennant M. E. [et al.]. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017. № 124 (3). P. 404–411.
283. Perera J., Hoskin P. Adjuvant therapy for high-risk endometrial carcinoma. *Clinical Oncology*. 2021. № 33 (9). P. 560–566.
284. Petersdorf K. [et al.]. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022.
285. Philip S. [et al.]. The levonorgestrel-releasing intrauterine device induces endometrial decidualization in women on tamoxifen. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. № 39 (8). P. 1117–1122.
286. Piatek S. [et al.]. The results of different fertility-sparing treatment modalities and obstetric outcomes in patients with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: Case series of 30 patients and systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. № 263. P. 139–147.

287. Pisani C. [et al.]. Apoptotic and predictive factors by Bax, Caspases 3/9, Bcl-2, p53 and Ki-67 in prostate cancer after 12 Gy single-dose. *Scientific reports*. 2020. № 10 (1). P. 1–10.

288. Portuesi R. [et al.]. Role of inhibin B in detecting recurrence of granulosa cell tumors of the ovary in postmenopausal patients. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021. № 31 (6). P. 893–898.

289. Pourvali K., Monji H. Obesity and intestinal stem cell susceptibility to carcinogenesis. *Nutrition & Metabolism*. 2021. № 18 (1). P. 1–15.

290. Prip C. M. [et al.]. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. *Plos one*. 2022. № 17 (4). P. e0266339.

291. Qu C. [et al.]. Estrogen receptor variant ER- α 36 promotes tamoxifen agonist activity in glioblastoma cells. *Cancer Science*. 2019. № 110 (1). P. 221–234.

292. Qu J. [et al.]. TRIB3 suppresses proliferation and invasion and promotes apoptosis of endometrial cancer cells by regulating the AKT signaling pathway. *OncoTargets and therapy*. 2019. № 12. P. 22–35.

293. Raffone A. [et al.]. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: A multi-center study. *Gynecologic Oncology*. 2021. № 161 (3). P. 795–801.

294. Raffone A. [et al.]. Predictive accuracy of progesterone receptor B in young women with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer treated with hysteroscopic resection plus LNG-IUD insertion. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021. № 28 (6). P. 1244–1253.

295. Raffone A. [et al.]. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019. № 299 (6). P. 1511–1524.

296. Raffone A. [et al.]. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019. № 98 (8). P. 976–987.

297. Raffone A. [et al.]. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecologic Oncology*. 2019. № 155 (2). P. 374–383.

298. Raz N. [et al.]. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options—a review of literature. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2021. № 30 (5). P. 278–287.

299. Reiter R. J. Melatonin, macrophages and microbiota: Interactions. *Melatonin Research*. 2022. № 5 (1). P. 52–54.
300. Riemma G. [et al.]. The role of hysteroscopy in reproductive surgery: Today and tomorrow. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022. P. 102–350.
301. Robinson N. J., Schiemann W. P. Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers*. 2022. 14 (3). P. 808.
302. Rodriguez A. M. [et al.]. Factors associated with endometrial cancer and hyperplasia among middle-aged and older Hispanics. *Gynecologic oncology*. 2021. № 160 (1). P. 16–23.
303. Rotenberg O. [et al.]. Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020. № 55 (4). P. 546–551.
304. Rotenberg O., Goldberg G. L. The significance of “atrophic endometrium” in women with postmenopausal bleeding. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022. P. 1–5.
305. Russo M. [et al.]. Melatonin and Myo-Inositol: supporting reproduction from the oocyte to birth. *International journal of molecular sciences*. 2021. № 22 (16). 8433.
306. Sardo A. Di Spiezio [et al.]. Endometrial biopsy under direct hysteroscopic visualization versus blind endometrial sampling for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer: Systematic review and meta-analysis. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2022. № 14 (2). P. 103–110.
307. Scarinci E. [et al.]. “Hormone of darkness” and human reproductive process: direct regulatory role of melatonin in human corpus luteum. *Journal of endocrinological investigation*. 2019. № 42 (10). P. 1191–1197.
308. Scioscia M., Noventa M., Laganà A. S. Abnormal uterine bleeding and the risk of endometrial cancer: can subendometrial vascular ultrasound be of help to discriminate cancer from adenomyosis? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020. № 223 (4). P. 605–606.
309. Seol A. [et al.]. EPV127/# 500 Impact of computed tomography-determined sarcopenia and artificial intelligence-driven waist skeletal muscle volume on survival outcome in endometrial cancer. *International journal of gynecologic cancer*. 2021. № 31. P. 80–81.
310. Šestak I., Cuzick J. Endometrial cancer risk in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2016. № 11 (5). P. 425–432.

311. Sharma N., Ragupathy K. Morbidly obese patient with endometrial cancer treated by bariatric surgery to enable cancer treatment. *BMJ Case Reports CP*. 2021. № 14 (7). e243843.

312. Sheng B. [et al.]. Association between vitamin D and uterine fibroids: A study protocol of an open-label, randomized controlled trial. *BMJ open*. 2020. № 10 (11). e038709.

313. Shevra C. R., Ghosh A., Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Journal of postgraduate medicine*. 2015. № 61 (1). P. 15–20.

314. Shikeli S., Gowri V., Rawahi T. Al. Fertility-sparing treatment in young women with atypical endometrial hyperplasia and low-grade endometrial cancer: a Tertiary Center experience. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020. № 24 (4). P. 466–469.

315. Shivanandappa N. [et al.]. Assessment of Aberrant Promoter Hypermethylation of RASSF1a and P16 in Endometrial Carcinoma. *International journal of research and review*. 2021. № 8 (7). P. 402–409.

316. Silva F. R. [et al.]. Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. *Clinical Breast Cancer*. 2021. № 21 (6). P. 497–508.

317. Singh K. [et al.]. A clinicopathological correlation of the international federation of gynecology and obstetrics's PALM–COEIN classification of abnormal uterine bleeding: Indian scenario. *Journal of mid-life health*. 2019. № 10 (3). P. 147.

318. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2017. № 16 (3). P. 107–111.

319. Sobstyl M. [et al.]. The Role of Microbiota in the Immunopathogenesis of Endometrial Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23 (10). 5756.

320. Song Z. [et al.]. The optimal time for the initiation of in vitro fertilization and embryo transfer among women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma receiving fertility-sparing treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022. № 305 (5). P. 1215–1223.

321. Stabile A. [et al.]. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients?

A systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *European Urology Oncology*. 2021. P. 370–395.

322. Stavropoulos A. [et al.]. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1Ec in primary endometrial carcinoma: Association with PTEN, p53 and surviving expression. *Oncology letters*. 2020. № 20 (6). 1-1.

323. Stewart E. A., Missmer S. A., Rocca W. A. Moving beyond reflexive and prophylactic gynecologic surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021. № 96 (2). P. 291–294.

324. Sutrisno M. D. The Advantages and Disadvantages of Phytoestrogens. *Asian Journal of Health Research*. 2022. № 1 (1). P. 1–6.

325. Szczuko M. [et al.]. Nutrition strategy and lifestyle in polycystic ovary syndrome—Narrative review. *Nutrients*. 2021. № 13 (7).

326. Talib W. H. [et al.]. Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. *Molecules*. 2021. № 26 (9). P. 2506.

327. Tanko N. M. [et al.]. Pipelle endometrial biopsy for abnormal uterine bleeding in daily clinical practice: why the approach to patients should be personalized? *Journal of personalized medicine*. 2021. № 11 (10). 970.

328. Tano P. [et al.]. Biomolecular and Genetic Prognostic Factors That Can Facilitate Fertility-Sparing Treatment (FST) Decision Making in Early Stage Endometrial Cancer (ES-EC): A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23 (5).

329. Targhazeh N. [et al.]. Melatonin as an oncostatic agent: Review of the modulation of tumor microenvironment and overcoming multidrug resistance. *Biochimie*. 2022. P. 244–249.

330. Targhazeh N. [et al.]. Oncostatic activities of melatonin: Roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy. *Biochimie*. 2022. P. 44–59.

331. Temel Y., İlkbilal [et al.]. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the uterine artery, uterine volume, and endometrium in endometrial hyperplasia without atypia. 2019. P. 15–18.

332. Tempest N., Maclean A., Hapangama D. K. Endometrial stem cell markers: current concepts and unresolved questions. *International journal of molecular sciences*. 2018. № 19 (10). 3240.

333. Tempfer C. B. [et al.]. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers*. 2020. № 12 (80). 2195.

334. Thompson C. AH., JWong. MY. Non-canonical functions of telomerase reverse transcriptase: Emerging roles and biological relevance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020. № 20 (6). P. 498–507.

335. Toffol E. [et al.]. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*. 2014. № 21 (5). P. 493–500.

336. Tomica D. [et al.]. Impact of estrogen and progesterone receptor expression in the cancer cells and myometrium on survival of patients with endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. № 38 (1). P. 96–102.

337. Travaglino A. [et al.]. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019. № 98 (9). P. 1086–1099.

338. Travaglino A. [et al.]. Nuclear expression of β -catenin in endometrial hyperplasia as marker of premalignancy. *APMIS*. 2019. № 127 (11). P. 699–709.

339. Travaglino A. [et al.]. Relationship between morular metaplasia and squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Pathology-Research and Practice*. 2021. № 217. 153307.

340. Travaglino A. [et al.]. TCGA molecular subgroups in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma. *Pathology & Oncology Research*. 2020. № 26 (3). P. 1411–1416.

341. Trojano G. [et al.]. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019. № 90 (4). 405.

342. Uccella S. [et al.]. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. *Medicina*. 2022. № 58 (9). 1256.

343. Urlick M. E., Bell D. W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2019. № 19 (9). P. 510–521.

344. Vetter M. H. [et al.]. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020. № 222 (1). 60-e1.

345. Vilos G. A. [et al.]. Hysteroscopic Endometrial Resection in Women Treated With Tamoxifen for Breast Cancer Provides Definitive Diagnosis and Effective Long-Term Therapy. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. 2022. № 44 (5). P. 517–520.

346. Vohra S. [et al.]. Comparative study of hysteroscopy, hysterosalpingography and transvaginal sonography in evaluation of female

infertility. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020. № 9 (2). P. 524–528.

347. Wang L. [et al.]. Estrogen-induced circRNA, circPGR, functions as a ceRNA to promote estrogen receptor-positive breast cancer cell growth by regulating cell cycle-related genes. *Theranostics*. 2021. № 11 (4). P. 1732–1752.

348. Wang P. [et al.]. Disruption of adipocyte HIF-1 α improves atherosclerosis through the inhibition of ceramide generation. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022. № 12 (4). P. 1899–1912.

349. Wang Y. [et al.]. Therapeutic strategies of melatonin in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018. № 11. 7895.

350. Werner H. M. J., Salvesen H. B. Current status of molecular biomarkers in endometrial cancer. *Current oncology reports*. 2014. № 16 (9). P. 1–12.

351. Westin S. N. [et al.]. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: Nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021. № 224 (2). 191-e1.

352. Wildemeersch D. [et al.]. Intrauterine levonorgestrel delivery with frameless fibrous delivery system: review of clinical experience. *International journal of women's health*. 2017. № 9. P. 49.

353. Winters U., Ghosh M., Shelleh A. Heavy menstrual bleeding management during the Covid pandemic. *Obstetrics, Gynecology & Reproductive Medicine*. 2021. № 31 (2). P. 53–58.

354. Wise M. R. [et al.]. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. № 215 (5). 598-e1.

355. World Health Organization. *Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth*. Geneva : World Health Organization, 2016. 154 p.

356. Xiong F., Frasch W. D. Ω qPCR measures telomere length from single-cells in base pair units. *Nucleic acids research*. 2021. № 49 (20). e120.

357. Xydias E. M. [et al.]. Comparison of 3D ultrasound, 2D ultrasound and 3D Doppler in the diagnosis of endometrial carcinoma in patients with uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022. P. 42–52.

358. Yamaguchi M., Katabuchi H. Molecular Pathology and Clinicopathological Significance of Endometrial Carcinoma. *Molecular*

Diagnosis and Targeting for Gynecologic Malignancy. Springer, Singapore, 2021. P. 115–131.

359. Yang T. [et al.]. Magnetic resonance imaging (MRI) and three-dimensional transvaginal ultrasonography scanning for preoperative assessment of high risk in women with endometrial cancer. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019. № 25. P. 2024–2031.

360. Yin X. [et al.]. Artesunate suppresses the proliferation and development of estrogen receptor- α -positive endometrial cancer in HAND2-dependent pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. № 8. 606969.

361. Yong W. [et al.]. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. № 144. 112001.

362. Young M. J. [et al.]. Identification of Somatic Mitochondrial DNA Mutations, Heteroplasmy, and Increased Levels of Catenanes in Tumor Specimens Obtained from Three Endometrial Cancer Patients. *Life*. 2022. № 12 (4). P. 562.

363. Young R. H. WHO classification of tumors of female reproductive organs. *Kurman RJ Carcangiu ML Herrington CS Young RH Monodermal teratomas and somatic-type tumors arising from a dermoid cyst*. 2014. P. 63–66.

364. Yu P. [et al.]. An all-in-one telomerase assay based on CRISPR-Cas12a trans-cleavage while telomere synthesis. *Analytica Chimica Acta*. 2021. № 1159. 338404.

365. Yuksel S. [et al.]. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstetrics & Gynecology Science*. 2021. № 64 (1). P. 114–121.

366. Yunusova N. V. [et al.]. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018. № 12 (5). P. 807–812.

367. Humaira Z., Mubashra N., Umer F. Diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography for evaluation of uterine cavity abnormalities in patients with abnormal uterine bleeding. *The Professional Medical Journal*. 2019. № 26 (6). P. 892–895.

368. Zeliha A. T. A. K. [et al.]. Short-term treatment results of endometrial hyperplasia without atypia. *The European Research Journal*. 2022. P. 1–6.

369. Zgliczyńska M. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as a contraceptive method in nulliparous women: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2020. № 9 (7). 2101.

370. Zhao F. [et al.]. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2022. 106906.

371. Zhao M. [et al.]. Solitary Fibrous Tumor With Extensive Epithelial Inclusions: Clinicopathologic and Molecular Study of Three Cases of an Underrecognized Variant in Abdominopelvic Sites. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022. № 158 (1). P. 35–46.

ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.05.2021 № 869

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ),
ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ

ВСТУП

Гіперплазія ендометрія (далі – ГЕ) – це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням співвідношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Хвороба може розвиватися у жінок практично будь-якого віку, але частіше за все у пізньому репродуктивному періоді.

Основним клінічним проявом гіперплазії ендометрія є аномальні маткові кровотечі (далі – АМК). До них належать надмірні менструальні кровотечі, кровотечі між менструаціями, нерегулярні кровотечі, проривні кровотечі на фоні менопаузальної гормональної терапії (далі – МГТ) та кровотечі у постменопаузі.

Головною небезпекою захворювання часто є малосимптомний перебіг. Іноді у жінок відсутні АМК і гіперплазія ендометрія діагностується лише при цитологічному дослідженні шийки матки шляхом виявлення патологічних залозистих або ендометріальних клітин. Через слабо виражений дискомфорт не кожна жінка відразу ж звертається на огляд до лікаря акушера-гінеколога. Це призводить до прогресування захворювання з розвитком серйозних ускладнень – анемії, безпліддя, злоякісних новоутворень тіла матки.

Робочу групу для розробки медико-технологічних документів за темою «Гіперплазія ендометрія» створено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265).

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Гіперплазія ендометрія» розроблений на основі Клінічної настанови «Гіперплазія ендометрія», основна мета якої – створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія. В УКПМД запропоновані методи та алгоритми діагностики і лікування гіперплазії ендометрія в Україні.

Обґрунтування та положення УКПМД побудовані на доказах та засновані на рекомендаціях клінічних настанов, третинних джерел, а саме:

Green-top No 67. Management of Endometrial Hyperplasia. Спільна настанова Королівської колегії акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) / Британського товариства

гінекологічної ендоскопії (British Society for Gynaecological Endoscopy, BSGE), 2016.

Guideline No 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Спільна настанова Товариства онкогінекологів Канади (Society of Gynecologic Oncology of Canada, GOC) / Комітету і Товариства акушерів та гінекологів Канади (Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC), 2019.

Committee Opinion No 631. (Reaffirmed 2019) Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Настанова Комітету з гінекологічної практики Товариства онкогінекологів США (Society of Gynecologic Oncology) Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), 2019.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АГ	атипова гіперплазія
АМК	аномальна маткова кровотеча
БДВ	без детального визначення
БЕ	біопсія ендометрія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕ	гіперплазія ендометрія без атипії
ДСО	двобічна сальпінгоофоректомія
ІМТ	індекс маси тіла
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
КМП	клінічний маршрут пацієнта
КТ	комп'ютерна томографія
ЛНГ-ВМС	внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НАМН	Національна академія медичних наук
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
ТВ УЗД	трансвагінальне ультразвукове дослідження
РЕ	рак ендометрія
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Гіперплазія ендометрія

1.2. Коди захворювання за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, Десяте видання, Австралійська модифікація, 2017 р.

№ 85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія:

кістозна

залозисто-кістозна

БДВ

поліпоїдна

№ 85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна)

Літери БДВ є аббревіатурою «без детального визначення» та означають «не уточнений» або «не охарактеризований».

1.3. Для кого призначений протокол

Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, інших медичних працівників, які надають медичну допомогу жінкам з гіперплазією ендометрія.

1.4. Мета протоколу

Мета протоколу: забезпечити організацію надання медичної допомоги, встановити єдині вимоги щодо діагностики та лікування пацієнток з ГЕ, рекомендувати використання класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2014 року щодо гіперплазії ендометрія усім спеціалістам охорони здоров'я.

1.5. Дата складання протоколу: 2021 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2024 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробленні протоколу

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Фактори ризику, що пов'язані з гіперплазією ендометрія з атипією або без неї, такі ж, як і в разі ендометріюідного раку ендометрія (далі – РЕ). Ці фактори призводять до впливу на ендометрій вільних естрогенів з ендогенних або екзогенних джерел.

Вважається, що атипова гіперплазія (далі – АГ) ендометрія найчастіше прогресує до РЕ I типу, тому що вони мають схожий профіль генетичних

змін і моноклонального росту. Фактично до 60% пацієток з АГ вже мають інвазивний рак ендометрія або він розвинеться в майбутньому.

Гіперплазія ендометрія без атипії рідко прогресує до РЕ (1–3%) і не характеризується такими генетичними мутаціями, як варіант з атипією.

Статистичних даних щодо захворюваності на гіперплазію ендометрія в Україні немає.

Згідно з даними бюлетеню Національного канцер-реєстру України № 21 за 2018–2019 рр., рак тіла матки характеризується незначним зростанням показників як захворюваності, так і смертності. У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночого населення України РЕ посідає третє місце (9,6%), в структурі смертності – сьоме місце (5,8%). Рівень захворюваності на рак ендометрія становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності – 8,4 на 100 тис. жіночого населення.

У віковій структурі захворюваності РЕ посідає 3-тє місце (8,7%) у жінок віком 30–54 роки та 2-ге місце (12,1%) у хворих віком 55–74 роки.

У віковій структурі смертності РЕ посідає п'яте місце серед жінок віком 55–74 роки (6,9%). Пікових значень показник захворюваності на РЕ досягає у віці 60–64 роки, смертності – у віці 70–74 роки.

Дослідження стану лікувально-діагностичного процесу у хворих на РЕ в 2019 р. встановило, що 4,0 % випадків виявляють у IV стадії хвороби. Впродовж року від часу встановлення діагнозу РЕ помирає кожна десята пацієнтка.

Саме тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієток з ГЕ, особливо з атипією, набувають особливого значення для зниження вірогідності розвитку інвазивного раку тіла матки серед жінок репродуктивного та постменопаузального періоду в Україні.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Гіперплазія ендометрія – це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно і знаходяться в стромі при співвідношенні залоз до стромы 1:1.

ВООЗ ухвалила дворангову або бінарну класифікацію гіперплазії ендометрія, щоб поліпшити відтворюваність результатів: гіперплазія ендометрія без атипії та гіперплазія ендометрія з атипією.

Таблиця 1. Класифікація гіперплазії ендометрія ВООЗ, 2014 р.

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

Примітки. CTNNB1 – катенін бета 1; KRAS – гомолог вірусного онкогенна шурячої саркоми Кірстен v-Ki-ras2; PAX2 – парний бокс-ген 2; PTEN – аналог фосфатази й тензину.

За даними Abu Hashim H. і співавт. (2015), а також Emons G. і співавт. (2015)

Визначення термінів

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

Персистенція – відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрія після 3 місяців та більше.

Прогресування – розвиток атипової гіперплазії або раку ендометрія.

Рецидив – відновлення гіперплазії ендометрія без атипії або з атипією після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрія (далі – БЕ).

Слід зазначити, що застосування деяких лікарських засобів, ефективність яких при лікуванні гіперплазії ендометрія доведена численними дослідженнями і є визнаним методом фармакотерапії, в Україні може мати обмеження, оскільки показання до застосування лікарських засобів «гіперплазія ендометрія», відсутні в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Організація медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
3.1. Первинна медична допомога		
Профілактика	Виявлення та, за можливості, усунення зворотних факторів ризику гіперплазії ендометрія (див. пункт 4.1 та підпункт 1 пункту 4.5).	Обов'язкові: Проведення просвітницької роботи серед жінок щодо здорового способу життя, зокрема щодо корекції зайвої ваги та ожиріння; щодо частоти та тривалості нормального менструального циклу; щодо необхідності щорічного огляду у лікаря акушера-гінеколога жінок у постменопаузі, за наявності факторів ризику.
Діагностика	Серед симптомів ГЕ у жінок репродуктивного віку спостерігають АМК – зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається (дивись УКПМД «Аномальні маткові кровотечі»). У постменопаузі необхідно аналізувати всі випадки вагінальних кров'яних виділень.	Обов'язкові: Детальний збір анамнезу з метою виявлення симптомів АМК та наявності факторів ризику ГЕ (див. пункт 4.1). Фізикальне обстеження. При проведенні фізикального обстеження можуть бути виявлені підвищений індекс маси тіла (ІМТ), ожиріння, клінічні ознаки синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) – гірсутизм, акне.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Діагностика		<p>Бажані:</p> <p>Перед направленням до спеціаліста (лікар акушер-гінеколог) жінці надають інформацію щодо ГЕ (див. додаток 1) та направлення на проведення загального аналізу крові.</p> <p>У направленні до спеціаліста зазначається інформація щодо особистого та сімейного анамнезу раку ендометрія, яєчників, молочної залози і кишечника, даних фізикального огляду, ІМТ, супутньої патології.</p>
Лікування	<p>Лікування ГЕ призначається лікарем-спеціалістом (акушер-гінеколог). Лікування супутньої патології призначається відповідними спеціалістами згідно з протоколами медичної допомоги.</p> <p>Медикаментозне лікування супутньої залізодефіцитної анемії (дивись УКПМД «Залізодефіцитна анемія») проводиться лікарськими засобами заліза для перорального прийому.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Лікар загальної практики – сімейної медицини контролює своєчасне виконання призначень лікаря-спеціаліста.</p> <p>У разі тяжкої маткової кровотечі викликає бригаду екстреної медичної допомоги для госпіталізації пацієнтки до гінекологічного відділення та до її прибуття надає пацієнтці відповідну медичну допомогу: проводить оцінку стану жінки (загальний стан, артеріальний тиск, пульс), катетеризацію периферичної вени і внутрішньовенне краплинне введення натрію хлориду 0,9%.</p>
3.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога		
Амбулаторна медична допомога		
Діагностика	<p>ТВ УЗД органів малого тазу застосовується для діагностики ГЕ у жінок репродуктивного віку та у постменопаузі.</p> <p>Діагностика ГЕ потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія.</p> <p>Для дослідження ендометрія беруть його зразки за допомогою пайпель біопсії або гістероскопії з прицільною біопсією.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Збір анамнезу (див. пункт 4.2). Фізикальне обстеження (див. пункт 4.2). Виключення вагітності. Лабораторні дослідження (див. пункт 4.2). Дослідження щодо наявності структурних (лейоміома матки, поліп ендометрія) та морфологічних порушень:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ТВ УЗД органів малого тазу з доплерометрією або сольова інфузійна соногістерографія (див. додаток 2);

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Діагностика	Гістероскопію з прицільною БЕ необхідно розглядати в тих випадках, якщо неможливо отримати задовільну пайпель біопсію ендометрія або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним. Використання комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) або біомаркерів не рекомендовано.	<p>– пайпель біопсія або гістероскопія з прицільною БЕ з гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Диференціальна діагностика (див. пункт 4.4).</p> <p>Бажані: Перед початком лікування АГ у жінок зі збереженням фертильності необхідно провести аналіз на пухлинний маркер СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД і (або) МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ. Жінці надають інформацію щодо ГЕ (див. додаток 1).</p>
Лікування	Медикаментозна гормональна терапія ГЕ є ефективною у багатьох жінок і включає використання ЛНГ-ВМС 52 мг, ін'єкційних або пероральних прогестагенів в режимі безперервного прийому протягом 6 місяців з динамічним спостереженням за станом ендометрія.	<p>Обов'язкові: Рекомендації щодо способу життя. Лікування ГЕ (див. підпункт 1 пункту 4.5). Лікування АГ (див. підпункт 2 пункту 4.5). Лікування ГЕ у різних клінічних ситуаціях (див. підпункт 3 пункту 4.5).</p>
Динамічне спостереження за результатами лікування	Біопсія ендометрія при ГЕ проводиться щонайменше кожні 6 місяців. Перед закінченням динамічного спостереження необхідно отримати не менше двох негативних результатів БЕ поспіль.	<p>Обов'язкові: Рекомендації щодо способу життя. Динамічне спостереження при ГЕ (див. підпункт 1 пункту 4.5, додаток 3). Динамічне спостереження при АГ (див. підпункт 2 пункту 4.5, додаток 3).</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Динамічне спостереження за результатами лікування	<p>Біопсію ендометрія при АГ необхідно проводити з інтервалом у 3 місяці. Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими на двох негативних результатах БЕ поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6 місяців упродовж 2-х років і щороку після цього до усунення факторів ризику або виконання тотальної гістеректомії з двобічною сальпінгоофоректомією (ДСО).</p>	
Стационарна медична допомога		
Діагностика	<p>Діагностика ГЕ потребує гістологічного дослідження зразка ендометрія. Гістероскопія з прицільною біопсією забезпечує забір ендометрія для гістологічного дослідження. Якщо ГЕ діагностовано в межах поліпа або іншого відособленого вогнищевого ураження, необхідно виконати пряму візуалізацію порожнини матки та біопсію ендометрія з використанням гістероскопії. Доведено, що дилатація і кюретаж застосовуються при АМК як діагностичний інструмент, що дозволяє провести гістологічне дослідження ендометрія, за умови відсутності можливостей виконання гістероскопії.</p>	<p>Обов'язкові: Гістероскопія з прицільною БЕ або за умови відсутності можливостей виконання гістероскопії при АМК -дилатація і кюретаж порожнини матки з обов'язковим гістологічним дослідженням ендометрія. Диференціальна діагностика (див. пункт 4.4).</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Діагностика	Для жінок репродуктивного віку, які бажають зберегти фертильність, необхідно якнайменше застосовувати багаторазовий кюретаж ендометрія, щоб знизити частоту виникнення синдрому Ашермана.	
Лікування	<p>У разі ГЕ не потрібно розглядати тотальну гістеректомію, як терапію першої лінії. При АГ тотальна гістеректомія з ДСО є методом вибору. Жінкам у постменопаузі з АГ необхідно запропонувати ДСО разом з тотальною гістеректомією.</p> <p>Для жінок у пізньому репродуктивному віці рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної салпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.</p> <p>Для жінок у репродуктивному віці, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через ГЕ, необхідно розглянути можливість застосування монотерапії естрогенами, як системної МГТ у разі відсутності протипоказань до неї до досягнення віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Хірургічне лікування: тотальна гістеректомія з ДСО.</p> <p>Через ризик поширення злоякісних новоутворень необхідно уникати морцеляції матки.</p> <p>Виконання субтотальної (супрацервікальної) гістеректомії протипоказано. Бажані:</p> <p>При виконанні тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу. Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не є доцільними.</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<p>3.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога У зв'язку з підвищеною складністю лікування гіперплазії ендометрія у пацієток з тяжкою соматичною патологією на тлі високих тромботичних та інших ризиків високоспеціалізована медична допомога здійснюється згідно з протоколами лікування відповідної супутньої патології та відповідно до організації медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія для вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.</p>		

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія

Гіперплазія ендометрія розвивається, якщо естрогени, не зустрічаючи протидії прогестерону, стимулюють ріст клітин ендометрія через зв'язування з рецепторами естрогену в ядрах клітин ендометрія.

Фактори ризику гіперплазії ендометрія можна поділити на:

- менструальні фактори (наприклад, раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза);
- пухлини яєчників, які секретують естрогени, наприклад гранульозноклітинні пухлини (трапляються приблизно в 40% випадків ГЕ);
- ятрогенні фактори (наприклад, медикаментозна стимуляція ендометрія у разі застосування монотерапії естрогенами, як системної МГТ при інтактній матці або тривалого прийому тамоксифену);
- супутні захворювання (наприклад, підвищений ІМТ та ожиріння з надмірним периферичним перетворенням андрогенів на естрогени у жировій тканині, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, синдром Лінча, синдром Каудена).

Приблизно 3–5% випадків раку тіла матки пов'язані із спадковою причиною, і більшість із цих випадків зумовлена синдромом Лінча, також відомим як «спадковий неполіпозний колоректальний рак», високوپенетрантний 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 спад-

кового раку яєчників (після синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників). Наявність синдрому Лінча підвищує пожиттєвий ризик розвитку раку товстої кишки (52–82%), раку ендометрія (25–60%) та раку яєчників (4–24%). Поширеність синдрому Лінча серед жіночого 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.

Синдром Каудена – це аутосомно-домінантний стан, спричинений патогенними варіантами гену фосфатази та тензину (PTEN), який бере участь у контролі клітинного циклу. Він є відносно рідкісним, із поширеністю в популяції 1 на 200 000. Синдром Каудена є одним з гамартоматозних синдромів і має високий ризик розвитку раку молочної залози протягом усього життя (25–50%), раку ендометрія (5–10%), колоректального раку (9%) та раку щитовидної 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.

4.2. Діагностика

Анамнез

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

Анамнез включає такі відомості:

- акушерсько-гінекологічний анамнез (раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза);
- прийом медикаментів (наприклад, терапія екзогенними естрогенами або тамоксифеном);
- супутні захворювання, що є чинниками ризику ГЕ (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);
- сімейний анамнез раку ендометрія, яєчників, молочної залози і кишечника (наприклад, синдром Лінча).

Фізикальне обстеження

У ході фізикального обстеження важливе значення має визначення ІМТ, тому що ожиріння є суттєвим чинником ризику гіперплазії ендометрія.

Необхідно звертати увагу на наявність проявів СПКЯ (гіреутизм, акне).

Обстеження органів малого тазу включає проведення дослідження шийки матки в дзеркалах, бімануального дослідження.

Лабораторна діагностика

Мазок за Папаніколау за показаннями.

Хоріонічний гонадотропін людини (β -субодиниця) в сироватці крові або сечі; експрес-тест на вагітність (при порушенні менструального циклу).

Загальний аналіз крові, визначення рівня феритину у сироватці крові (скринінг залізодефіцитної анемії).

У разі відсутності інших встановлених факторів ризику ГЕ за підозри на гранульозноклітинну пухлину яєчників проводять аналіз для визначення рівня сироваткового інгібіну В разом з рівнем естрадіолу.

Інструментальні методи обстеження

Біопсія ендометрія. Біопсію ендометрія проводять пацієнткам з підозрою на гіперплазію ендометрія у наступних випадках:

1) з аномальними матковими кровотечами.

В постменопаузі – будь-які маткові кровотечі, незалежно від обсягу (включаючи кров'яні виділення або кровомазання). ТВ УЗД органів малого тазу для оцінки товщини ендометрія є альтернативою забору зразка ендометрія у відповідним чином відібраних пацієнток. Потовщення ендометрія потребує забору зразка ендометрія та гістологічного дослідження.

У віці від 45 років до менопаузи – у будь-якої пацієнтки часті кровотечі (інтервал між початком епізодів кровотечі <21 дня), тяжкі або тривалі (> 8 днів). У пацієнток, які мають овуляцію, це включає міжменструальні кровотечі.

Молодші за 45 років – будь-які АМК у пацієнток із ожирінням. У жінок з нормальною вагою хронічна АМК, яка виникає в умовах одного з наступного: хронічна овуляторна дисфункція, гіперестрогенія, неефективне медикаментозне лікування маткової кровотечі або пацієнтки з високим ризиком РЕ (синдром Лінча, синдром Каудена).

Крім того, необхідно запідозрити АГ у пацієнток репродуктивного віку, які мають ановуляцію і тривалі періоди аменореї (шість і більше місяців);

2) за результатами цитологічного дослідження шийки матки. Наявність атипових залозистих клітин ендометрія.

Наявність атипових залозистих клітин всіх підкатегорій, крім ендометрія – якщо вік жінки ≥ 35 років або існує ризик РЕ (фактори ризику або симптоми).

Наявність доброякісних клітин ендометрія у пацієток віком ≥ 40 років, які також мають АМК або фактори ризику РЕ;

3) за іншими показаннями.

Моніторинг пацієток з ГЕ.

Скринінг у пацієток з високим ризиком РЕ (наприклад, синдром Лінча). Для дослідження ендометрія беруть зразки ендометрія за допомогою пайпель біопсії ендометрія або гістероскопії з прицільною БЕ. Немає проспективних або ретроспективних досліджень, що демонстрували б підвищений ризик дисемінації пухлини ендометрія в разі гістероскопії або інфузії фізіологічного розчину.

Стани у жінок з підозрою на гіперплазію ендометрія, при яких необхідно надавати перевагу гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія по відношенню до пайпель біопсії:

- неінформативний зразок ендометрія за результатами пайпель біопсії;
- якщо за результатами ТВ УЗД органів малого тазу, БЕ підозрюються внутрішньоматкові структурні аномалії (наприклад поліпи);
- наявність зразка ендометрія доброякісного характеру у поєднанні з іншими ознаками, що вказують на високу ймовірність підозри на ГЕ чи рак ендометрія;
- присутність хронічної АМК;
- наявність стенозу шийки матки, при якому не вдалося виконати БЕ; больовий синдром.

У жінок репродуктивного віку з регулярними менструальними циклами

оптимальним терміном для гістероскопії є фолікулярна фаза менструального циклу. Перед проведенням гістероскопії потрібно виключити вагітність. У жінок з нерегулярними менструаціями та у постменопаузі гістероскопія проводиться у будь-який день. Необхідно зауважити, що за наявності АМК адекватна візуалізація може бути ускладнена.

Для рутинної гістероскопії антибіотикопротекція не рекомендується.

Метод дилатації і кюретажу (фракційного вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки) не є стандартом діагностики стану ендометрія, даний метод необхідно застосовувати лише при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрія та/або виконання гістероскопії з прицільною БЕ.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу

При проведенні ТВ УЗД органів малого тазу, 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 (див. додаток 2).

У жінок репродуктивного віку ТВ УЗД органів малого тазу обмежується виявленням структурної патології матки та ендометрія, тому щотовщина ендометрія в нормі та при гіперплазії може бути однаковою в певному діапазоні.

Для жінок з СПКЯ за відсутністю кровотечі відміни при лікуванні прогестагенами або при АМК при ТВ УЗД органів малого тазу порогове значення товщини ендометрія відповідає 7 мм. Потовщення ендометрія або поліп ендометрія при СПКЯ потребують пайпель біопсії ендометрія або гістероскопії з прицільною БЕ.

У жінок з постменопаузальною матковою кровотечею для початкової оцінки доцільно проводити, як біопсію ендометрія, так і ТВ УЗД. ТВ УЗД є інформативним, якщо виявляється тонке М-ехо ендометрія (≤ 4 мм), враховуючи, що це має більше ніж 99 % негативного прогностичного значення для РЕ.

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.

У жінок із постійною або періодичною матковою кровотечею у постменопаузі якщо пайпель БЕ не виявляє гіперплазії або раку ендометрія

метрія, подальше обстеження, таке як гістероскопія або дилатація та кюретаж, є обов'язковим.

При постійній або періодичних маткових кровотечах в постменопаузі необхідно провести гістологічну оцінку ендометрія незалежно від товщини ендометрія, тому що рідкісні випадки раку ендометрія (особливо II типу папілярний серозний, муцинозний, світлоклітинний) можуть мати товщину ендометрія менше 3 мм.

Безсимптомне потовщення ендометрія у жінки в постменопаузі визначається, як ендометрій товщиною понад 5 мм, виявлений на ТВ УЗД 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 з безсимптомним потовщенням ендометрія.

Жінку, у якої при проведенні ТВ УЗД органів малого тазу з доплерометрією виявлено безсимптомне потовщення ендометрія у постменопаузі та інші ознаки, такі як підвищена васкуляризація, неоднорідність ендометрія, наявність внутрішньоматкової рідини зі звиссю, або товщину ендометрія понад 11 мм, необхідно направити до лікаря акушера-гінеколога для подальшого обстеження.

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

У жінок без маткової кровотечі, які отримують тамоксифен, не потрібно проводити планове ТВ УЗД органів малого тазу для оцінки потовщення ендометрія.

Використання **КТ, МРТ або біомаркерів** не рекомендовано. Однак перед початком лікування АГ у жінок зі збереженням фертильності необхідно провести аналіз на пухлинний маркер яєчників СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД та (або) дифузійно-зваженої МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ.

4.3. Формулювання діагнозу

Рекомендовано використовувати переглянуту класифікацію ВООЗ 2014 року, відповідно до якої гіперплазію ендометрія поділяють залежно від наявності цитологічної атипії, а саме: гіперплазія ендометрія без атипії та атипична гіперплазія ендометрія.

В діагнозі потрібно вказувати на перебіг захворювання: регрес, персистенція, прогресування або рецидив.

4.4. Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз ГЕ включає інші стани, які проявляються матковими кровотечами, насамперед невиношування вагітності та структурні ураження порожнини матки: поліп ендометрія, аденоміоз, субмукозна лейоміома матки і РЕ.

Підтвердження джерела кровотечі є найважливішим етапом оцінки жінок з АМК. Необхідно виключити кровотечу з будь-якого іншого відділу статевих шляхів: промежини, вульви, піхви, шийки матки або фаллопієвих труб, а також інших органів: уретри, сечового міхура, анусу або прямої кишки.

У жінок з патологічною цервікальною цитологією диференціальний діагноз включає передракову патологію і рак шийки матки.

При аналізі результатів гістологічного дослідження ГЕ потрібно диференціювати від атрофічного або слабо проліферативного ендометрія за архітектурою гіперплазії, метаплазії ендометрія та гіперплазії ендометрія із накладеними секреторними змінами добре диференційованою аденокарциномою.

4.5. Лікування

1) Гіперплазія ендометрія без атипії

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

Усунення факторів ризику

Зворотні фактори ризику, зокрема ожиріння, овуляторну дисфункцію (наприклад при СПКЯ, гіперпролактинемії), використання неадекватних режимів МГТ, естроген-продукуючу пухлину, необхідно виявити та, за можливості, усунути.

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

Оліго- або аменорея у жінок із СПКЯ можуть спричинити схильність до ГЕ і в подальшому – раку ендометрія. Належною практикою є рекомендувати лікування прогестагенами, щоб викликати кровотечу відміни принаймні кожні 3–4 місяці. ТВ УЗД органів малого тазу потрібно проводити жінкам з СПКЯ у разі відсутності кровотечі відміни або при АМК (див. пункт 4.2).

Для жінок у перименопаузі необхідно переглянути показання й режим застосування комбінованої МГТ, особливо стосовно співвідношення доз естрогену й прогестагену, а також способу введення цих гормонів. Для індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії часто достатньо корекції режиму комбінованої МГТ (див. підпункт 3 пункту 4.5).

Для пацієнок з ГЕ припустиме динамічне спостереження з регулярною біопсією ендометрія, особливо якщо виявлені фактори ризику вдається усунути.

Медикаментозне лікування гіперплазії ендометрія без атипії

Пацієнткам необхідно повідомити, що лікування прогестагенами дає змогу досягти кращих показників регресу захворювання, ніж просте спостереження. Лікування прогестагенами показано жінкам, у яких не спостерігається регресу ГЕ після динамічного спостереження, а також жінкам з АМК.

Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел 52 мг (20 мкг/добу) має бути лікуванням першої лінії, тому що вона забезпечує кращі показники регресу захворювання, має більш сприятливий профіль лікування маткової кровотечі й менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами.

Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, необхідно застосовувати прогестагени:

- шляхом внутрішньом'язової ін'єкції медроксипрогестерону по 150 мг кожні 90 діб або
- перорально у безперервному режимі, наприклад, прогестерон мікронізований 100–300 мг/добу або інші прогестагени у відповідних дозуваннях.

Прогестагени не слід використовувати у циклічному режимі, тому що циклічний режим менш ефективний для індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії у порівнянні з безперервним пероральним прийомом прогестагенів або використанням ЛНГ-ВМС.

Тривалість медикаментозного лікування ГЕ й динамічне спостереження за результатами лікування.

Для досягнення гістологічного регресу гіперплазії ендометрія без атипії лікування ін'єкційними/пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців (див. додаток 3).

Якщо жінка добре переносить ЛНГ-ВМС і не планує вагітності, необхідно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, тому що це знижує ризик рецидиву ГЕ, особливо якщо ЛНГ-ВМС полегшує симптоми АМК.

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 відповіддю на лікування повинно здійснюватися за допомогою БЕ, яку також можна проводити зі встановленою внутрішньоматковою системою. Біопсія ендометрія при ГЕ проводиться щонайменше кожні 6 місяців, хоча графік обстежень має бути індивідуальним і враховувати зміни в клінічному стані жінки.

Перед закінченням динамічного спостереження при ГЕ необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль з інтервалом у 6 місяців.

Жінкам з високим ризиком рецидиву, з ІМТ 35 кг/м² або вище та пацієнткам, що приймали пероральні прогестагени, після отримання двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль потрібно проведення БЕ з інтервалом 6 місяців протягом принаймні 2 років, а потім – довгострокове спостереження зі щорічною біопсією ендометрія.

Якщо після завершення лікування спостерігається АМК, жінкам необхідно звернутися за консультацією до лікаря акушера-гінеколога, тому що це може вказувати на рецидив ГЕ.

Лікування АМК і залізодефіцитної анемії проводиться відповідно до УКПМД «Аномальні маткові кровотечі» та «Залізодефіцитна анемія».

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.

Якщо причиною АМК є системне захворювання, необхідно проводити його специфічне лікування у профільного спеціаліста (гематолога, ендокринолога тощо).

При виявленні іншої структурної патології органів малого тазу, крім гіперплазії ендометрія, лікування повинно здійснюватися згідно з відповідними протоколами медичної допомоги.

Медикаментозне лікування залізодефіцитної анемії проводиться препаратами заліза для перорального прийому. Після 21-го дня лікування

препаратами заліза оцінюється приріст гемоглобіну у загальному аналізі крові. У разі приросту гемоглобіну приблизно на 20 г/л (+1 г/л/добу) відповідь на лікування інтерпретується як позитивна; у разі відсутності приросту – як негативна; проміжні значення – як недостатня відповідь.

У разі позитивної відповіді – лікування препаратами заліза продовжується. Щомісяця оцінюється загальний аналіз крові, до нормалізації рівня гемоглобіну. Тривалість лікування після нормалізації рівня гемоглобіну складає 3 місяці при анемії легкого та середнього ступеня та 6 місяців у разі тяжкої залізодефіцитної анемії.

При негативній або недостатній відповіді на лікування препаратами заліза проводиться консультація гематолога.

Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість лікарських засобів заліза для перорального застосування, недотримання пацієнткою рекомендованого режиму прийому лікарських засобів заліза для перорального застосування, недостатня ефективність лікування пероральними лікарськими засобами.

Хірургічне лікування гіперплазії ендометрія без атипії

У разі гіперплазії ендометрія без атипії не потрібно розглядати тотальну гістеректомію, як терапію першої лінії, тому що терапія прогестагенами у безперервному режимі забезпечує гістологічну й симптоматичну ремісію у більшості жінок і дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням.

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

- під час динамічного спостереження відбувається прогресування до атипової гіперплазії та раку ендометрія;
- відсутній гістологічний регрес гіперплазії ендометрія, незважаючи на 12 місяців медикаментозного лікування;
- після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив гіперплазії ендометрія;
- зберігаються симптоми АМК;
- жінка відмовляється від біопсії ендометрія, медикаментозного лікування або не дотримується режиму лікування,
- є протипоказання чи непереносимість медикаментозного лікування.

У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу.

Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування GE гіперплазії ендометрія без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію разом з тотальною гістеректомією.

Для жінок у пізньому репродуктивному віці при GE рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії зі збереженням яєчників, тому що це може знизити ризик злякисного новоутворення яєчників у майбутньому.

Абляція ендометрія не рекомендується для лікування GE, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для гістологічного дослідження ендометрія.

2) Гіперплазія ендометрія з атипією або атипова гіперплазія ендометрія

Хірургічне лікування атипової гіперплазії ендометрія

Оскільки у 60% пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія вже розвинувся або розвинеться інвазивний рак ендометрія, тотальна гістеректомія з двосторонньою сальпінгоофоректомією є методом вибору для пацієток із цим захворюванням.

Рекомендації консультаційного висновку спеціаліста (форма № 028/о) лікаря акушера-гінеколога та/або лікаря гінеколога-онколога мають містити інформацію щодо необхідності проведення тотальної гістеректомії після встановлення діагнозу АГ.

У випадку виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу. Через ризик поширення злякисних новоутворень необхідно уникати морцеляції матки. Виконувати субтотальну (супрацервікальну) гістеректомію протипоказано.

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

Жінкам у постменопаузі з АГ необхідно запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію разом з тотальною гістеректомією.

Для жінок у пізньому репродуктивному віці при АГ рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злякисного новоутворення яєчників у майбутньому.

Для жінок у репродуктивному віці, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через гіперплазію ендометрія, 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.

Абляція ендометрія не рекомендується для лікування АГ, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для гістологічного дослідження ендометрія.

Медикаментозне лікування АГ атипової гіперплазії ендометрія у жінок зі збереженням фертильності

Жінок, які бажають зберегти фертильність при АГ, необхідно попередити про ризики злоякісного новоутворення й подальшого прогресування до раку ендометрія.

Перед початком лікування АГ зі збереженням фертильності необхідно провести обстеження, зокрема аналіз на пухлинний маркер СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД і (або) дифузійно-зваженої МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ.

Рекомендації консультативного висновку спеціаліста (форма № 028/о) лікаря акушера-гінеколога і/або лікаря гінеколога-онколога мають містити план біопсії ендометрія та динамічного спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування АГ зі збереженням фертильності перед виконанням тотальної гістеректомії.

При АГ рекомендовано лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС 52 мг; альтернативою є ін'єкційні або пероральні прогестагени у безперервномурезимі (див. підпункт 1 пункту 4.5); аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону тривалістю 6 місяців.

Для посилення лікувального ефекту також може бути доданий метформін навіть за відсутності метаболічного синдрому.

Жінок потрібно заохочувати підтримувати ІМТ нижче 30 кг/м, тому що рецидиви набагато частіше зустрічаються в пацієток з ожирінням.

Тривалість медикаментозного лікування АГ й динамічне спостереження за результатами лікування

Мінімальний перелік обстежень, необхідних для моніторингу стану ендометрія під час спостереження, передбачає збір детального анамнезу

щодо симптомів та ознак, які вказують на захворювання, яке прогресує, гінекологічне обстеження та біопсію ендометрія.

Біопсію ендометрія при АГ необхідно проводити з інтервалом у 3 місяці, доки не буде отримано два негативних результати біопсії поспіль.

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

Гістероскопію з прицільною БЕ необхідно проводити в тих випадках, коли неможливо отримати задовільну пайпель біопсію ендометрія або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним.

ТВ УЗД органів малого тазу може допомогти виключити захворювання яєчників, однак оцінювання товщини ендометрія не інформативне через відсутність валідованих контрольних діапазонів і труднощі з отриманням точних вимірювань у разі встановленої ЛНГ-ВМС.

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

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

- коли терапія зі збереженням фертильності не призводить до регресу атипової гіперплазії ендометрія за 12 місяців або є ознаки прогресування до раку ендометрія,
- якщо рецидив АГ 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.

У випадку рецидиву АГ, якщо жінка категорично відмовляється від тотальної гістеректомії, можна провести медикаментозне лікування за допомогою другого курсу прогестагенів ін'єкційно або аналогів гонадотропін- рилізінг гормону протягом 6 місяців.

Варіанти збереження фертильності передбачають кріоконсервацію яйцеклітин або ембріонів перед тотальною гістеректомією з ДСО, ме-

дикаментозне лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, а також тотальну гістеректомію зі збереженням яєчників і використання сурогатного материнства в майбутньому.

3) Гіперплазія ендометрія у різних клінічних ситуаціях

Лікування гіперплазії ендометрія при плануванні вагітності

Жінкам з ожирінням необхідно прагнути зменшити ІМТ нижче 30 кг/м². Перед плануванням вагітності необхідно досягти регресу захворювання принаймні за результатами біопсії одного зразка ендометрія. Після досягнення регресу гіперплазії ендометрія жінкам можна поради спробувати природне зачаття.

Перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) також необхідно досягти регресу гіперплазії ендометрія, тому що це пов'язано з більш високими показниками імплантації та клінічної вагітності. Рішення щодо застосування ДРТ після припинення лікування прогестагенами приймає консилиум лікарів (варто зважати на ризики прогресування захворювання та перспективи фертильності). У разі застосування ДРТ зачаття відбувається швидше, завдяки чому скорочується період без лікування прогестагенами, протягом якого у жінки може наступити рецидив. ДРТ забезпечують більший відсоток живонародження та допомагають уникнути рецидиву у порівнянні з жінками, які намагаються зачати дитину природним шляхом.

Гіперплазія ендометрія і менопаузальна гормональна терапія

Монотерапію естрогенами, як системну МГТ протипоказано призначати жінкам зі збереженою маткою.

Усім жінкам, які застосовують МГТ, необхідно рекомендувати негайно повідомляти про проривні кровотечі для обстеження шляхом ТВ УЗД органів малого тазу і біопсії ендометрія.

Лікаря акушеру-гінекологу потрібно пояснити жінкам з інтактною маткою, що проривні кровотечі є поширеним побічним ефектом МГТ протягом перших 3-х місяців лікування, але про це необхідно повідомляти на огляді через 3 місяці прийому МГТ або негайно, якщо це відбувається після перших 3-х місяців.

Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують комбіновані препарати МГТ у циклічному режимі при інтактній матці і бажають продовжити МГТ, необхідно рекомендувати перейти на безперервне застосу-

вання прогестагену у формі ЛНГ-ВМС або на монофазний комбінований препарат МГТ у безперервному режимі. Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

Жінкам з гіперплазією ендометрія, які застосовують монофазний комбінований препарат МГТ у безперервному режимі при інтактній матці та бажають продовжити МГТ, необхідно переглянути доцільність продовження МГТ. Обговоріть обмеження наявних даних щодо оптимального режиму застосування прогестагену у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС як заміну перорального прогестагену. Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

Гіперплазія ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози

Жінок, що приймають тамоксифен, необхідно попередити про підвищений ризик розвитку гіперплазії й раку ендометрія, особливо серед жінок віком від 50 років і старше. Пацієнткам рекомендують негайно повідомляти лікаря про будь-які аномальні маткові кровотечі або кров'яні виділення в постменопаузі. Ризик розвитку гіперплазії й раку ендометрія збільшується залежно від дози та тривалості лікування тамоксифеном.

Щодо проведення профілактичної терапії прогестагенами у жінок, які приймають тамоксифен, наявні дані про те, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів і знижує частоту виникнення гіперплазії ендометрія. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її широке застосування не рекомендується.

У жінок, у яких розвинулася гіперплазія ендометрія під час терапії тамоксифеном раку молочної залози, необхідно повторно оцінити доцільність застосування тамоксифену; лікування необхідно призначати спільно з лікарем онкологом, виходячи з гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

Жінкам, що приймають інгібітори ароматази (зокрема анастрозол, екземестан і летрозол) для ад'ювантної терапії раку молочної залози на ранніх стадіях, необхідно повідомити про те, що ці препарати не підвищують ризик гіперплазії й раку ендометрія.

Гіперплазія ендометрія, обмежена поліпом ендометрія

Рекомендується повне видалення поліпа (поліпів) матки та обов'язкове проведення біопсії ендометрія для взяття зразка фонового ендометрія.

Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження даного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнок (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, яка затверджена Міністерством охорони здоров'я України.

Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за посиланням <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики – сімейної медицини, середній медичний персонал.

Матеріально-технічне забезпечення: Оснащення: відповідно до таблиця оснащення. Лікарські засоби: Препарати заліза.

5.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі акушери-гінекологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні вторинної медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Прогестагени: внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг (20 мкг / 24 год), медроксипрогестерон, прогестерон мікронізований та інші; Аналози гонадотропін-рилізінг-гормону: трипторелін; гозерелін; Інгібітори фібринолізу – транексамова кислота;

Препарати заліза.

5.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі акушери-гінекологи, лікарі гінекологи-онкологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні третинної медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до табеля оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Прогестагени: внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг (20 мкг / 24 год), медроксипрогестерон, прогестерон мікронізований та інші; Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону: триптореллін; гозерелін; Інгібітори фібринолізу – транексамова кислота; Препарати заліза.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики – сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія. 2. Наявність у лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики – сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Гіперплазія ендометрія». Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора:

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП закладу охорони здоров'я (ЗОЗ).

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік – 90%, 2022 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора:

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються лікуючими лікарями загальної практики – сімейної медицини, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікуючих лікарів загальної практики – сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів загальної практики – сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів загальної практики – сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів загальної практики – сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з гіперплазії ендометрія. Джерелом інформації є КМП, наданий лікуючим лікарем загальної практики – сімейної медицини.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Наявність у лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП з ГЕ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Гіперплазія ендометрія». Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора:

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвіт-

люватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік – 90%

2022 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора:

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями акушерами-гінекологами, лікарями гінекологами-онкологами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ГЕ. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями акушерами-гінекологами, лікарями гінекологами-онкологами.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гіперплазія ендометрія», 2021.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 травня 2013 року № 435 «Про затвердження первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 17 червня 2013 року за № 990/23522.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2 листопада 2015 року № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2014 року № 59 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї».

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 квітня 2016 року № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних

документів зі стандартизації медичної допомоги при анормальних маткових кровотечах».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 587 «Деякі питання ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519.

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 листопада 2020 року № 2755 «Про затвердження Порядку ведення Реєстру пацієнтів в електронній системі охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 січня 2021 року за № 44/35666.

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10 грудня 2020 року № 2857 «Про внесення змін до Примірного табеля матеріально-технічного оснащення закладів охорони здоров'я та фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу».

VIII. ДОДАТКИ

Додаток 1
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.1 розділу III)

Інформація для пацієнтки

Що таке гіперплазія ендометрія?

Гіперплазія ендометрія – це анормальне потовщення слизової оболонки матки (ендометрія). Патологічні зміни можуть розвиватися як в самій оболонці матки, так і в поліпі (утворення, що ростуть зі слизової оболонки матки).

Чи гіперплазія ендометрія це онкологічне захворювання?

Гіперплазія ендометрія не є раком, але вона пов'язана з підвищеним ризиком розвитку раку тіла матки в майбутньому.

Клітини після біопсії (взяття зразка ендометрія) розглядають під мікроскопом, щоб побачити, якою є гіперплазія ендометрія:

- без атипії (відсутність аномальних клітин)
- з атипією або атипова (з аномальними клітинами).

Якщо немає аномальних клітин (гіперплазія ендометрія без атипії), ризик розвитку раку в слизовій оболонці матки в майбутньому становить менше 1 випадку на кожні 20 жінок. Якщо аномальні клітини виявлені (атипова гіперплазія ендометрія), то ризик розвитку раку становить до 1 випадку на 3 жінок, а у деяких жінок (приблизно у 1 з 7) ракові клітини можуть бути наявними на момент встановлення діагнозу.

Що викликає гіперплазію ендометрія?

Найімовірнішою причиною є дисбаланс між жіночими гормонами естрогенами та прогестероном, якщо вплив естрогенів на слизову оболонку матки більший, ніж прогестерону. Ці гормони виробляються яєчниками, але гормони також можуть застосовуватись у формі лікарських засобів – естрогенів та прогестагенів.

Є багато ситуацій, при яких може виникнути цей дисбаланс, наприклад:

- надмірна вага або ожиріння,
- синдром полікістозних яєчників – це стан, що призводить до гормонального дисбалансу, вираженого акне, підвищеного оволосіння, ожиріння та порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку,
- прийом лікарських засобів, що містять естрогени (зокрема менопаузальної гормональної терапії – МГТ), з відсутністю або занадто малою кількістю прогестагену. Якщо Ви приймаєте МГТ зі збереженою маткою, важливо приймати МГТ, що містить обидва гормональні компоненти – естроген і прогестаген,
- рак молочної залози в анамнезі, а також прийом такого препарату, як тамоксифен після лікування раку молочної залози,
- сімейний анамнез раку молочної залози, яєчників, ендометрія або кишечника.

Якими симптомами проявляється гіперплазія ендометрія?

Більшість жінок з гіперплазією ендометрія страждають на аномальні маткові кровотечі. Менструації стають дуже рясними, частими або тривають довше днів, ніж зазвичай, також бувають кровотечі між менструаціями або після статевого контакту. У жінок в постменопаузі з'являються несподівані маткові кровотечі.

Як діагностують гіперплазію ендометрія? Зазвичай обстеження пропонують жінкам, які мають будь-який із зазначених вище симптомів. Іно-

ді можна запідозрити гіперплазію ендометрія за допомогою ультразвукового датчика, який вводиться у піхву (трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу). Однак для точного діагнозу зразок тканини слизової оболонки матки після біопсії повинен бути досліджений під мікроскопом. При підозрі на гіперплазію ендометрія при ультразвуковому дослідженні пропонують пайпель біопсію слизової оболонки матки або гістероскопію з біопсією (обстеження порожнини матки спеціальним приладом). Це дозволяє ретельно дослідити порожнину матки і провести біопсію для дослідження під мікроскопом. Більшості жінок проводять гістероскопію з біопсією в амбулаторних умовах у денному стаціонарі, хоча іноді може знадобитися загальний наркоз. Іноді клітини гіперплазії ендометрія знаходяться в поліпах. Якщо поліпи виявляють в порожнині матки, їх потрібно видалити. Майже у кожного п'ятого поліпа спостерігаються передракові або ракові зміни всередині.

Як лікують гіперплазію ендометрія?

Доступне як медикаментозне, так і хірургічне лікування, але найкращі варіанти залежатимуть від типу гіперплазії ендометрія та індивідуальних особливостей. Варіанти лікування будуть обговорені під час консультації з лікарем акушером-гінекологом.

Якщо діагностували гіперплазію ендометрія без атипії, варіанти лікування можуть включати:

- втрату ваги при надмірній вазі або ожирінні;
- при надмірній вазі або ожирінні потрібно схуднути, щоб мінімізувати ризик того, що ліки виявляться неефективними, або станеться рецидив гіперплазії ендометрія після лікування (повернення захворювання за результатами біопсії);
- лікування за допомогою внутрішньоматкової системи, яка вивільняє гормон левоноргестрел 52 мг. Система вводиться в порожнину матки, де вона залишається протягом 5 років. Це є найефективнішим способом для повернення слизової оболонки матки до здорового стану, для кращого контролю маткових кровотеч, а також для профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія в майбутньому;
- лікування за допомогою прогестагену: внутрішньом'язових ін'єкцій раз на 3 місяці або таблеток, які приймають щодня, протягом принаймні 6 місяців.

Якщо наявний синдром полікістозних яєчників і немає регулярних менструацій, потрібно приймати ліки, щоб переконатися, що є щонай-

менше 4 менструації на рік, щоб слизова оболонка матки знову не потовщувалася. При відсутності природних менструацій, кровотеча може бути викликана таблетками прогестагену, які може призначити лікар акушер-гінеколог, або можна встановити внутрішньоматкову гормональну систему.

При прийомі МГТ доведеться вирішити, чи потрібно припинити лікування або провести його корекцію.

Гістеректомія (видалення матки) може бути запропонована, якщо більше не планується народження дітей і це доречно з урахуванням інших обставин, особливо якщо медикаментозне лікування не дає позитивних результатів.

Якщо діагностували атипичну гіперплазію ендометрія, як правило, пропонують гістеректомію (видалення матки) і, можливо, видалення обох яєчників. Це пов'язано з підвищеним ризиком наявності ракових клітин в порожнині матки. Лікар акушер-гінеколог іноді може запропонувати альтернативні методи лікування для жінок, що не народжували, або через індивідуальні особливості пацієнтки.

Як контролюється ефективність лікування?

Більшість жінок з гіперплазією ендометрія можна успішно вилікувати за допомогою медикаментозного гормонального лікування і не допустити розвитку раку. Найчастіше рекомендують проводити повторні біопсії слизової оболонки матки з гістероскопією або без неї з інтервалами 3-6 місяців після початку лікування. Можуть бути індивідуальні особливості, які потребують більш тривалого періоду моніторингу за допомогою ультразвукового дослідження органів малого тазу або забору тканин, тому план лікування обговорюється під час консультації з акушером-гінекологом. Якщо гіперплазія ендометрія повторно виявляється при медикаментозному лікуванні або якщо є рецидив після лікування, лікарем акушером-гінекологом буде запропонована хірургічна операція (гістеректомія).

Додаток 2
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.2 розділу III)

**Терміни, визначення та вимірювання для опису сонографічних
особливостей уражень ендометрія та внутрішньоматкової патології:
консенсусна думка Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрія
(IETA)**

Ультразвукове обстеження порожнини матки

Для оцінки стану ендометрія рекомендовано використання критеріїв, запропонованих Міжнародною групою з аналізу пухлин ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group, IETA, 2010).

Відповідно до рекомендацій IETA оцінка ендометрія та порожнини матки повинна здійснюватися шляхом ТВ УЗД органів малого тазу. У репродуктивному віці ТВ УЗД органів малого тазу краще здійснювати в ранню проліферативну фазу (на 4-6-й день менструального циклу), а у постменопаузі при використанні комбінованого препарату МГТ у циклічному режимі – на 510-й день після прийому останньої таблетки з упаковки.

Товщина ендометрія – це максимальне вимірювання в сагітальній площині і включає обидва шари ендометрія (подвійна товщина ендометрія). Каліпери потрібно розмішувати на межі ендометріально-міометріального з'єднання, а товщину ендометрія необхідно вимірювати в найбільшому перпендикулярі до середньої лінії ендометрія.

За наявності рідини у порожнині матки проводять роздільне вимірювання товщини ендометрія на передній та задній стінках матки з наступним їх додаванням. Якщо ендометрій потовщений асиметрично, то найбільшу товщину переднього та заднього шару ендометрія необхідно описувати окремо. Якщо ендометрій неможливо чітко розглянути в цілому, його потрібно описувати як такий, що «не вимірюється». Частина випадків, у яких ендометрій не може бути виміряний, може сягати 10%.

У випадку наявності внутрішньопорожнинної патології потрібно реєструвати загальну товщину ендометрія, включаючи ураження. Однак,

якщо субмукозна лейоміома матки чітко ідентифікована, то вузол не включають до вимірювання товщини ендометрія. Внутрішньопорожнинні ураження необхідно вимірювати у трьох перпендикулярних діаметрах у мм, округлених до однієї десяткової коми. Обсяг ураження можна розрахувати за трьома ортогональними діаметрами, використовуючи формулу для витягнутого еліпсоїда ($d1 \times d2 \times d3 \times 0,523$). При лейоміомах матки також потрібно вимірювати відстань від задньої межі вузла до серозної оболонки матки, якщо розглядається консервативна міомектомія.

Кількість внутрішньоматкової рідини визначається найбільшим її вимірюванням у сагітальній площині.

Оцінка морфології ендометрія включає оцінку ехогенності ендометрія, середньої лінії ендометрія та ендометріально-міометріального з'єднання.

Ехогенність ендометрія описується, як гіпер-, ізо- чи гіпоехогенна порівняно з ехогенністю міометрія. Гомогенність ендометрія оцінюється за його структурою. «Гомогенний» ендометрій включає тришаровий малюнок, а також однорідний гіпер, гіпо- та ізоехогенний ендометрій. «Гетерогенний» ендометрій описується у випадку неоднорідності структури, асиметрії або наявності кістозних утворень.

Середня лінія ендометрія визначається як «лінійна», якщо візуалізується пряма гіперехогенна смуга всередині ендометрія, або як «нелінійна», якщо видно хвилеподібну гіперехогенну лінію, і як «переривчаста» або як така, що «не ідентифікується» за відсутності чіткої межі.

«Яскравий край» – це гіперехогенна зона, утворена на межі між внутрішньопорожнинним утворенням та ендометрієм. У деяких пацієнток цю ознаку краще виявляти, обережно натискаючи трансвагінальним датчиком на матку, що змушує обидві поверхні ендометрія ковзати («ковзача ознака»).

Ендометріально-міометріальне з'єднання описується як «рівне», «нерівне», «перерване» або «невизначене».

Синехії визначаються як нитки тканини, що перетинають ендометрій.

Внутрішньоматкова рідина описується як анехогенна, низькоехогенна, змішаної ехогенності.

Оцінка доплерометрії. Параметри налаштування доплера повинні бути обрані таким чином, щоб забезпечити максимальну чутливість оцінки кровотоку (частота ультразвуку не менше 5,0 МГц, частота повторення імпульсів 0,3-0,9 кГц, фільтр стінки судин 30-50 Гц, посилення

кольору доплера повинно бути зменшено до зникнення усіх кольорових артефактів). Підрахунок балів являє собою суб'єктивну напівкількісну оцінку зареєстрованих кольорових локусів:

1 бал – в ендометрії не реєструється кольорових сигналів, що означає відсутність кровотоку;

2 бали – ідентифікуються тільки мінімальні кольорові локуси, що відображають наявність мінімального кровотоку;

3 бали – кольорові локуси присутні у помірній кількості;

4 бали – реєструється велика кількість кольорових локусів, що означає наявність значної васкуляризації.

Судинний малюнок ендометрія оцінюють за наявністю або відсутністю «домінуючих судин», які визначають як одну або кілька окремих артеріальних та/або венозних судин, що проходять через ендометріально-міометріальне з'єднання. «Домінуюча судина» може мати розгалуження в ендометрії, що описується, як впорядковане або хаотичне. «Домінуючі судини» можуть мати «вогнищеве походження» з однієї судини на з'єднанні ендометрій – міометрій або можуть мати «мультифокальне походження» з декількох судин. Інші судинні структури всередині ендометрія включають розсіяні судини (розсіяні кольорові сигнали всередині ендометрія, але без видимого початку на з'єднанні ендометрій – міометрій) та циркулярний кровоток.

Соногістерографія

Якісна оцінка морфології ендометрія та внутрішньоматкових змін можлива у випадку використання соногістерографії (внутрішньоматкове введення рідини – фізіологічного розчину або гелю, що є ехонегативним контрастом) або у випадках наявності рідини в порожнині матки.

Розтягнення порожнини матки при соногістерографії визначається як «оптимальне», якщо рідина достатньо розтягує стінки матки, «неоптимальне», якщо порожнина матки недостатньо розтягнута, і «невдале», якщо в порожнині матки немає зображення рідини.

Контур ендометрія визначається як «гладкий», якщо внутрішня поверхня ендометрія є рівною, «хвилеподібний» – якщо внутрішня поверхня ендометрія має складки (множинні потовщені «хвилясті» ділянки) або як «поліпоїдний», якщо є глибокі вдавлення. Ендометрій описується як «нерівний», якщо поверхня, обернена до порожнини матки, має вигляд кольорової капусти або зубчасту будову.

Будь-які утворення, що випирають у заповнену рідиною порожнину матки, розцінюються як внутрішньоматкова патологія. Внутрішньопорожнинні ураження потрібно описувати як утворення ендометрія або як утворення, що виникають із міометрія. Ступінь ураження ендометрія оцінюється на основі відсотка загальної залученої поверхні ендометрія. Ендометріальне утворення описується як «розповсюджене», якщо охоплює 25% або більше поверхні ендометрія, та «локалізоване», якщо охоплює менш ніж 25% поверхні. Тип «локалізованого» ендометріального утворення розраховується співвідношенням між діаметром основи на рівні ендометрія (а) та максимальним діаметром поперечника утворення (b). Якщо співвідношення $a/b < 1$, то «локалізоване» ендометріальне утворення описується, як утворення на «ніжці», а якщо співвідношення $a/b \geq 1$, то як утворення на «широкій основі». Ехогенність утворення визначається як «однорідна» або «неоднорідна»; остання включає кістозні ураження. Контур утворення визначається як «гладкий» або «нерівний» (наприклад, гострокінцевий або у вигляді «цвітної капуста»).

При виявленні утворень в порожнині матки, що виникають з міометрія (зазвичай субмукозні лейоміоми) визначаються їхня ехогенність та частка утворення, яка виступає в порожнину матки. Ехогенність внутрішньопорожнинних уражень, що походять із міометрія, може бути однорідною або неоднорідною.

Синехії – це тонкі або товсті нитки тканини, що перетинають порожнину ендометрія, як правило, з ехогенністю, подібною до міометрія; вони прикріплені до обох стінок матки і не покриті ендометрієм. Порожнина матки часто не повністю розтягується при соногістерографії за наявності синехій.

Кольорова оцінка (суб'єктивна оцінка від 1 до 4) та наявність «домінуючих судин» або інших судинних малюнків в межах ураження описуються, як зазначено вище.

1) Протокол ультразвукового дослідження ендометрія

Товщина ендометрія:	_____ мм / не вимірюється
Ехогенність ендометрія:	3-шаровий ендометрій, гіперехогенний, гіпсехогенний, ізоехогенний – гомогенний ендометрій (кістозні утворення з рівними / нерівними краями) – гетерогенний ендометрій (без кіст, кістозні утворення з рівними / нерівними краями)
Однорідна	
Неоднорідна	

Серединна лінія ендометрія: «Яскравий край»:	лінійна, нелінійна, переривчаста, не ідентифікується ні, так
Ендометріальноміометріальне з'єднання:	рівне, нерівне, перерване, невизначене
Синехії:	ні, так
Внутрішньоматкова рідина:	ні, так, _____ мм, ехогенність – анехогенна, низькоехогенна, «матове скло», змішана ехогенність
Кольорове доплерівське картування: оцінка кровотоку в межах ендометрія: судинний малюнок	1-4 бали _____ судини не візуалізуються, одинична «домінуюча судина» без розгалуження / з розгалуженням, множинні «домінуючі» судини (вогнищеві, мультифокальні), розсіяні судини, циркулярний кровоток

2) Протокол соногістерографії (або при наявності рідини в порожнині матки)

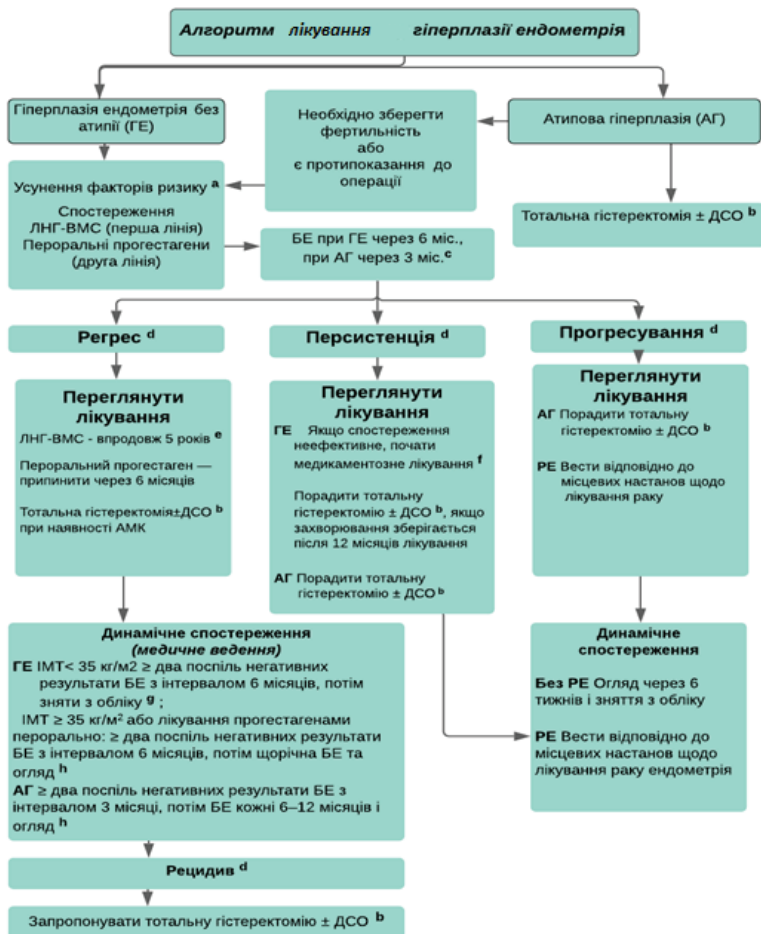
Розтягнення порожнини матки:	оптимальне / субоптимальне / невідале
Товщина ендометрія:	_____ мм + _____ мм = _____ мм / не піддається вимірюванню
Якщо асиметричний:	найбільша товщина по передній стінці = _____ мм найбільша товщина по задній стінці = _____ мм
Контур ендометрія:	гладкий, хвилеподібний, поліпоїдний, нерівний
Внутрішньоматкові ураження:	ні, так: кількість _____
<u>Ураження № 1</u>	
Ураження ендометрія Ступінь ураження:	локалізоване (<25 %), розповсюджене (≥25 %), не піддається оцінці
Тип локалізованого ураження:	на ніжці, на широкій основі, не піддається оцінці
Ехогенність однорідна:	гіперехогенна, гіпоехогенна, ізоехогенна
Ехогенність неоднорідна:	без кіст, кістозні утворення з рівними краями / з нерівними краями
Контур:	гладкий, нерівний
Ураження, що виникають із міометрія Ехогенність:	однорідна, неоднорідна

Класифікація:	G0 (субмукозна лейоміома на ніжці) G1 (субмукозна лейоміома на широкій основі, $\geq 50\%$ вузла виступає в порожнину матки) G2 ($< 50\%$ вузла виступає в порожнину матки)
Розміри ураження:	_____ мм x _____ мм x _____ мм
Кольорове доплерівське картування ураження: оцінка кровотоку в межах ураження:	1-4 бали _____
Судинний малюнок:	судини не візуалізуються, одиночна «домінуюча судина» без розгалуження / з розгалуженням, множинні «домінуючі судини» (вогнищеві, мультифокальні), розсіяні судини, циркулярний кровоток
Ураження № 2, 3, ...	(для кожного ураження потрібно заповнити повний опис окремо)

Джерело: Leone F., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S. R., Marret H., Parsons A. K., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. 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.* 2010. № 35. P. 103– 112. URL: <https://doi.org/10.1002/uog.7487> <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/uog.7487>

Додаток 3
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної, вторинної (спеціалізованої),
третинної (високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.2 розділу III)

Алгоритм лікування гіперплазії ендометрія



Примітки

а) До факторів ризику належать ожиріння, неадекватні режими МГТ, терапія тамоксифеном та ановуляція.

б) Розгляньте можливість збереження яєчників, виходячи з віку, статусу менопаузи й побажань пацієнтки. Окрім випадків відсутності регресу ГЕ або хронічної АМК після нехірургічного лікування, тотальна гістеректомія може бути показана, якщо є (I) побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, (II) побоювання через дотримання режиму лікування чи динамічного спостереження або (III) побажання пацієнтки (наприклад, високий рівень тривожності щодо розвитку раку ендометрія).

с) Інтервал динамічного спостереження індивідуальний для кожної жінки з урахуванням вихідних факторів ризику, пов'язаних симптомів і відповіді на лікування.

д) Регрес – відсутність в зразках ендометрія ознак гіперплазії / злоякісності або неінформативний зразок ендометрія з належним чином розміщеного пристрою для взяття зразків ендометрія (пайпель). Персистенція – відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрія після 3 місяців та більше. Прогресування – розвиток атипової гіперплазії або раку ендометрія. Рецидив – повернення гіперплазії ендометрія без атипії або з атипією після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрія.

е) Загалом рекомендується продовжувати застосування ЛНГ-ВМС протягом 5 років, особливо якщо ГЕ пов'язана з АМК або іншими вихідними факторами ризику та якщо немає побічних ефектів.

ф) Почати медикаментозне лікування, якщо ГЕ спочатку не лікували. Рішення щодо продовження медикаментозного лікування необхідно ухвалювати після ретельного розгляду та обговорення з жінкою ризиків і переваг тривалого лікування проти тотальної гістеректомії з ДСО або без неї. Персистенцію тривалістю більше ніж 12 місяців пов'язують зі значним ризиком виникнення злоякісного новоутворення матки й високим ризиком недосягнення регресу, тому необхідно рекомендувати тотальну гістеректомію з ДСО або без неї.

г) У разі зняття з обліку проінформуйте жінку щодо її передбачуваного індивідуального ризику рецидиву, необхідності й надалі застосовувати будь-які стратегії зниження ризику та звернутися на терміновий огляд до лікаря акушера-гінеколога, якщо виникнуть нові епізоди АМК.

h) Розглянути доцільність постійного спостереження за станом ендометрія, продовження медикаментозного лікування або тотальної гістеректомії з ДСО або без неї, на основі вихідних факторів ризику, включно з ІМТ, симптомами АМК, вимогами до фертильності, дотриманням режиму лікування та динамічного спостереження, супутніми захворюваннями та оцінюванням співвідношення ризику й користі тотальної гістеректомії з ДСО або без неї.

Менеджмент внутрішньоматкової гіперплазії

Грин-топ гайдлайн № 67

Сумісний гайдлайн RCOG / BSGE

Це перше спільне видання Королівського коледжу акушерів-гінекологів (RCOG) і Британського товариства з гінекологічної ендоскопії (BSGE)

Резюме рекомендацій

<i>Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія</i>	
Гіперплазія ендометрія часто асоціюється з кількома ідентифікованими факторами ризику, оцінка має спрямовуватися на виявлення та моніторинг цих факторів	
<i>Класифікація гіперплазії ендометрія</i>	
Рекомендується класифікація, переглянута в 2014 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Згідно з нею гіперплазію ендометрія поділяють на дві групи залежно від наявності цитологічної атипії: тобто (I) гіперплазія без атипії та (II) атипова гіперплазія.	D
<i>Методи діагностики гіперплазії ендометрія</i>	
Діагностика гіперплазії ендометрія потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія. Діагностика повинна включати відбір проб ендометрія за допомогою амбулаторної біопсії ендометрія. Діагностичну гістероскопію слід розглядати, щоб полегшити або отримати зразок ендометрія, особливо там, де амбулаторної вибірки недостатньо або вона є не діагностованою. Трансвагінальне УЗД може відіграти певну роль в діагностиці гіперплазії ендометрія в пре- і постменопаузі у жінок. Діагностика гіперплазії ендометрія потребує гістологічного дослідження прямої візуалізації та біопсії порожнини матки з використанням гістероскопії, її слід проводити при дослідженні поліпа або іншого вогнищового ураження.	B ✓
Існує недостатньо даних щодо використання комп'ютерної томографії (КТ). Як правило, не рекомендується магнітно-резонансна томографія (МРТ) або застосування біомаркерів, які допоможуть в діагностиці гіперплазії ендометрія, та їх використання.	B
<i>Лікування гіперплазії ендометрія без атипії. З чого слід розпочати?</i>	
Жінки мають бути проінформовані, що ризик розвитку раку ендометрія при гіперплазії ендометрія без атипії становить менше 5% протягом 20 років, і що в більшості випадків гіперплазія ендометрія без атипії буде регресувати спонтанно під час спостереження.	B

Реверсивні фактори ризику, такі як ожиріння та використання замісної гормональної терапії (ЗГТ), слід виявити й усунути, якщо це можливо.	
Спостереження з подальшим проведенням внутрішньоматкової біопсії для забезпечення регресії захворювання можна розглядати, особливо якщо можуть бути усунені фактори ризику. Проте жінки мають бути проінформовані, що лікування гестагенами має більш високу швидкість регресії захворювання порівняно зі спостереженням.	C
Лікування гестагенами показано жінкам, які не досягли регресу захворювання після спостереження, і жінкам з патологічними матковими кровотечами.	
<i>Перша лінія лікування гіперплазії без атипії</i>	
Ефективним у досягненні регресії гіперплазії ендометрія без атипії є одночасне застосування пероральних і місцевих внутрішньоматкових (левоноргестрелу-релізінг внутрішньоматкової системи [ЛНГ-ВМС]) прогестагенів.	A
ЛНГ-ВМС повинна бути в першій лінії медичного лікування, тому що порівняно з оральними прогестагенами відбувається більш швидка регресія захворювання з меншою кількістю побічних ефектів.	A
Слід використовувати безперервні прогестагени (медроксипрогестерон 10–20 мг/день або норетистерон 10–15 мг/день) для жінок, які не використовують ЛНГ-ВМС.	B
Циклічні прогестагени не слід використовувати, оскільки вони менш ефективні в індукції регресії гіперплазії ендометрія без атипії порівняно з безперервними оральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС.	A
<i>Тривалість лікування та подальше спостереження</i>	
Лікування оральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС повинно тривати не менше 6 міс, щоб викликати гістологічну регресію гіперплазії ендометрія без атипії.	B
Якщо немає побічних ефектів і жінка не планує вагітність, слід рекомендувати зберегти ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву, особливо це зменшує патологічні маткові кровотечі.	
Спостереження включає проведення амбулаторної біопсії ендометрія після постановки діагнозу гіперплазії без атипії.	C
Спостереження повинно тривати протягом, як мінімум, 6 міс, хоча графіки огляду мають бути індивідуалізовані та реагувати на зміни в клінічному стані жінки. Обов'язковими є дві послідовні негативні біопсії через 6 місяців для зняття з обліку.	D
Жінкам слід мати на увазі, що потрібно повторно звернутися, якщо аномальна вагінальна кровотеча рецидивує після завершення лікування, бо це може вказувати на рецидив захворювання.	

Жінкам з підвищеним ризиком рецидиву, тобто тим, індекс маси тіла яких (ІМТ) 35 чи більше, або тим, хто вживає оральні гестагени, рекомендується 6-місячна біопсія ендометрія. Після двох послідовних негативних біопсій ендометрія біопсія проводиться раз на рік.	D
<i>Доцільність хірургічних методів лікування жінок з гіперплазією ендометрія без атипії</i>	
Гістеректомію не слід розглядати як терапію першої лінії для гіперплазії без атипії, тому що терапія гестагенами викликає гістологічну і симптоматичну ремісію у більшості жінок і дозволяє уникнути ускладнень, пов'язаних з основною операцією.	C
Гістеректомія показана жінкам, які не збираються народжувати, якщо (I) прогресування атипової гіперплазії відбувається протягом періоду спостереження, або (II) немає гістологічної регресії гіперплазії, незважаючи на 12 місяців лікування, або (III) є рецидив гіперплазії ендометрія після завершення лікування прогестагенами, або (IV) зберігаються симптоми кровотечі, або (V) жінка відмовляється проходити внутрішньоматкове спостереження чи проходити лікування.	C
Жінкам у постменопаузі, яким потрібно хірургічне лікування гіперплазії ендометрія без атипії, має бути запропонована двостороння сальпінгоофоректомія разом із загальною гістеректомією.	
Для жінок у пременопаузі, рішення видалити яєчники повинно бути індивідуальним; однак двосторонню сальпінгектомію слід розглядати як зменшення ризику майбутніх новоутворень яєчників.	D
Лапароскопічний підхід до повної гістеректомії є кращим рішенням, оскільки він передбачає менше часу перебування у стаціонарі, меншу кількість післяопераційних ускладнень і швидше одужання.	B
Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що повне і постійне руйнування ендометрія не може бути забезпечено, внутрішньоматкова адгезія може перешкоджати гістологічному спостереженню ендометрія в майбутньому.	D
<i>Методи лікування атипової гіперплазії. Початкове лікування атипової гіперплазії.</i>	
Жінки з атиповою гіперплазією мають піддаватися тотальній гістеректомії через ризик виникнення злоякісної пухлини або прогресування раку.	B
Лапароскопічний підхід до повної гістеректомії краще абдомінального доступу, оскільки він передбачає менше часу перебування в стаціонарі, меншу кількість післяопераційних ускладнень і швидше одужання.	B
Немає ніякої користі від інтраопераційного аналізу замороженого зрізу ендометрія або рутинної лімфаденектомії.	C

Жінкам у постменопаузі з атиповою гіперплазією слід пропонувати двосторонню сальпінгоофоректомію разом із загальною гістеректомією.	
Для жінок у пременопаузі, рішення видалити яєчники має бути індивідуальним; однак двосторонню сальпінгектомію слід розглядати як зменшення ризику майбутніх новоутворень яєчників.	D
Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що повне і постійне руйнування ендометрія не може бути забезпечено, внутрішньоматкова адгезія може перешкоджати гістологічному спостереженню ендометрія в майбутньому.	C
<i>Методи лікування у жінок з атиповою гіперплазією, які хочуть зберегти свою фертильність або які не підходять для операції.</i>	
Жінки, які хочуть зберегти свою фертильність, мають бути проконсультовані про ризики, що лежать в основі злоякісних новоутворень і подальшого прогресування раку ендометрія.	
Дослідження перед лікуванням мають спрямовуватися на виключення інвазивного раку ендометрія або раку яєчників.	
Результати гістології, візуалізації та пухлинних маркерів повинні розглядатися на міждисциплінарному консиліумі, в результаті має бути сформований план ведення і постійного спостереження за ендометрієм.	
Слід рекомендувати лікування першої лінії з використанням ЛНГ-ВМС, з оральними прогестагенами як другою кращою альтернативою (див. Розділ 7.2).	B
Якщо фертильність вже не важлива, слід запропонувати гістеректомію в зв'язку з високим ризиком рецидиву захворювання.	B
<i>Спостереження за жінками з атиповою гіперплазією без гістеректомії.</i>	
Рутинне спостереження ендометрія має включати біопсію ендометрія. Графіки перегляду укладаються індивідуально, з урахуванням змін в клінічному стані жінки. Інтервали огляду – кожні 3 місяці до отримання двох послідовних негативних біопсій.	D
У жінок з безсимптомним перебігом і ознаками регресії гістологічного захворювання, заснованими як мінімум на двох послідовних негативних біопсіях ендометрія, рекомендується тривале спостереження з ендометріальною біопсією кожні 6-12 місяців, поки не буде виконана гістеректомія.	
<i>Контроль за гіперплазією ендометрія у жінок, що бажають завагітніти.</i>	
Регрес захворювання має бути досягнутий принаймні на одному зразку ендометрія, перш ніж жінка спробує зачати дитину.	
Жінок з гіперплазією ендометрія, які хочуть завагітніти, потрібно направити до фахівця з фертильності для обговорення варіантів спроби зачаття, для подальшої оцінки та відповідного лікування.	D

Допоміжні репродуктивні методи можна розглядати як більш високий шанс завагітніти, а також як фактор запобігання рецидиву порівняно з жінками, які намагаються завагітніти природнім шляхом.	C
Застосовувати допоміжні репродуктивні методи треба, переконавшись у регресії гіперплазії ендометрія, оскільки це пов'язано з більш високою частотою імплантації та клінічної вагітності.	B
<i>ЗГТ і гіперплазія ендометрія</i>	
Системна естрогенна ЗГТ не повинна застосовуватись жінкам з маткою.	A
Всім жінкам, які вживають ЗГТ, слід своєчасно повідомляти про будь-які не заплановані вагінальні кровотечі.	
Жінкам з гіперплазією ендометрія, які вживають послідовно препарат ЗГТ, які хочуть продовжити ЗГТ, слід рекомендувати перейти на безперервне споживання прогестагену з використанням ЛНГ-ВМС або безперервного комбінованого препарату ЗГТ.	B
Жінки з гіперплазією ендометрія, що вживають безперервний комбінований препарат, які хочуть продовжувати ЗГТ, повинні мати на це вагомі причини; обов'язковим є огляд. Обговоріть обмеженість наявних даних щодо оптимального режиму прогестагенів у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС як джерело заміни прогестагену. Подальше спостереження має бути таким, як описано в попередніх розділах керівництва.	
<i>Контроль за гіперплазією ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантне лікування раку молочної залози</i>	
<i>Ризик розвитку гіперплазії ендометрія на ад'ювантній терапії раку молочної залози</i>	
Жінки, що вживають тамоксифен, мають бути проінформовані про підвищені ризики розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Їх слід заохочувати, щоб вони повідомляли в найкоротші терміни про будь-які аномальні вагінальні кровотечі або розвантаження.	D
Жінки, що вживають інгібітори ароматази (такі як анастрозол, екземестан і летрозол), мають бути проінформовані, що ці препарати не підвищують ризик розвитку гіперплазії ендометрія і раку.	
<i>Доцільність вживання тамоксифену з профілактичною прогестероновою терапією</i>	
Є дані, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів і знижує частоту гіперплазії ендометрія у жінок на тамоксифені. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невідомим, тому його регулярне використання не може бути рекомендовано.	A
<i>Лікування жінок, у яких розвивається гіперплазія ендометрія під час лікування раку молочної залози тамоксифеном.</i>	

Необхідність тамоксифену слід переглянути, лікування має відповідати гістологічній класифікації гіперплазії ендометрія і призначатися спільно з онкологом жінки.	
<i>Спостереження за жінками з гіперплазією ендометрія, пов'язаною з поліпом ендометрія</i>	
Рекомендується повне видалення поліпа матки; необхідно провести біопсію ендометрія, щоб відібрати фоновий ендометрій.	D
Подальше спостереження має відповідати гістологічній класифікації гіперплазії ендометрія.	
1. Призначення і сфера застосування Метою цього посібника є надання клініцистам уточненої на основі фактичних даних інформації щодо лікування гіперплазії ендометрія.	
2. Супровід і фонова епідеміологія	
Гіперплазія ендометрія визначається як нерегулярна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы порівняно з проліферативним ендометрієм [1]. Рак ендометрія є найбільш поширеним гінекологічним злоякісним новоутворенням у західному світі, гіперплазія ендометрія є його попередником [2]. У Великобританії в 2012 році було зареєстровано 8 617 нових випадків раку ендометрія [3]. За оцінками, частота гіперплазії ендометрія щонайменше втричі вище, ніж раку ендометрія; якщо залишати її без лікування, існує можливість розвитку раку [2, 4]. Найчастіший прояв гіперплазії – це аномальні маткові кровотечі, що включає в себе важкі менструальні кровотечі, нерегулярні кровотечі, аномальні кровотечі на замісній гормональній терапії (ЗГТ) та постменопаузальну кровотечу [2].	
3. Виявлення та оцінка доказів	
Це керівництво було підготовлено з використанням стандартної методології для розроблення RCOG Green-top принципів. Cochrane Library (в тому числі бази даних Cochrane систематичних оглядів, бази даних рефератів оглядів ефектів [Dare] і Cochrane центрального реєстру контрольованих клінічних випробувань [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE і CINAHL містили відповідні документи. Пошук включав всі профільні статті, опубліковані до червня 2015 року. Пошук у базах даних проводився з використанням відповідних термінів «Медичні предметні рубрики» (MeSH), включно з підзаголовками й синонімами, і це було об'єднано з пошуком за ключовими словами. Пошук включав наступні ключові слова: <i>endometr* hyperplas* or premalignant endometr* or precancer* endometr* or endometrial neoplasms or endometr* cancer) i (intrauterine devices or mirena or progest* or LNG-IU* or gestag* or fertilitysparing therapy or conservative therapy or hormon* therapy or estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy or tamoxifen or progestins or hysterectomy or ultrasound or magnetic resonance imaging or computed tomography or endometr* biopsy or hysteroscopy or infertility or endometrial ablation.</i>	

<p>Пошук обмежувався англomовними персоналіями і статтями. Відповідні рекомендації були також знайдені з використанням тих же критеріїв у Національному інституті здоров'я, в Протоколах Національного інституту здоров'я і догляду (NICE) та Канадської медичної асоціації (СМА).</p> <p>За можливістю рекомендації підтверджені наявними даними. Рекомендації, які не мають доказів, виділені й ановані як «позитивні приклади практики». Більш детальну інформацію про оцінку доказів і класифікацію рекомендацій можна знайти в Додатку І.</p>	
<p>4. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія</p>	
<p>Гіперплазія ендометрія найчастіше оцінюється за декількома ідентифікаційними факторами.</p>	
<p>Гіперплазія ендометрія розвивається, коли естроген, не зустрічаючи спротиву прогестерону, стимулює ріст клітин ендометрія шляхом зв'язування з рецепторами естрогенів у ядрах клітин ендометрія. Відомі фактори ризику гіперплазії ендометрія відображають етіологію: збільшення індексу маси тіла (ІМТ) з надмірною периферичною конверсією андрогенів у адипоцитах в естроген; ановуляція, пов'язана з перименопаузою або синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ); естроген-секретуючі пухлини яєчників, пухлини, наприклад, гранульози клітин (з поширеністю до 40% гіперплазії ендометрія), системне використання естрогена або тривале вживання тамоксифену [5–10].</p>	Рівень доказовості 2+
<p>Кокранівський мета-аналіз показав, що замісна терапія естрогенами пов'язана зі збільшенням частоти гіперплазій при всіх дозах і не рекомендується для використання жінкам з наявністю матки [9].</p>	Рівень доказовості 1++
<p>Хоча естрогенна стимуляція ендометрія, як вважають, є основним етіологічним фактором ризику розвитку цього захворювання, інші елементи, такі як імуносупресія й інфекція, також можуть бути етіологічними факторами [10]. Ретроспективний аналіз 45 реципієнтів ниркового трансплантата з аномальними кровотечами виявив дворазове збільшення частоти гіперплазії ендометрія (69 проти 33%) порівняно з нетрансплантованим контролем [10].</p>	Рівень доказовості 3
<p>5. Класифікація гіперплазії ендометрія</p>	
<p>Рекомендується переглянута в 2014 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) класифікація гіперплазії ендометрія на дві групи, залежно від наявності цитологічної атипії: I – гіперплазія без атипії, II – атипова гіперплазія.</p>	D
<p>Були розроблені системи класифікації гіперплазії ендометрія на підставі гістологічних характеристик і онкогенного потенціалу.</p>	

<p>Ухвалена в 1994 році ВООЗ класифікація гіперплазії ендометрія за-сновувалась на складності структури залоз і залозистої атипії [1]. Вона поділена на чотири категорії: I – проста гіперплазія, II – комплексна гіперплазія, III – проста гіперплазія з атипією, IV – комплексна гіперплазія з атипією. Асоціація цитологічної атипії з підвищеним ризиком раку ендометрія відома з 1985 року [2].</p> <p>Класифікація ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії (EIN) являє собою альтернативну систему номенклатури, запропоновану в 2003 році [11], мета якої полягала в поліпшенні прогнозування клінічних результатів, поліпшенні відтворюваності між спостерігачами і зменшенні суб'єктивних відхилень, властивих класифікації ВООЗ 1994 року. Діагностична схема EIN включає в себе три категорії: доброякісні (гіперплазія ендометрія), передракові (діагноз EIN заснований на п'яти суб'єктивних гістологічних критеріях) і злоякісні (рак ендометрія), але ця класифікація не широко застосовується у Великій Британії.</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Переглянута ВООЗ у 2014 році класифікація [1] просто поділяє гіперплазію ендометрія на дві групи залежно від наявності або відсутності цитологічної атипії, тобто I – гіперплазія без атипії, II – атипова гіперплазія; складність архітектури більше не є частиною класифікації. Діагноз EIN у новій класифікації ВООЗ вважається взаємозамінним з атиповою гіперплазією. У цьому керівництві була прийнята нова класифікація гіперплазії ендометрія ВООЗ 2014 року, хоча в багатьох виявлених випадках підтверджуються факти використання номенклатури ВООЗ 1994 року, що класифікує гіперплазію морфологічно як просту або складну.</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>6. Методи діагностики і спостереження гіперплазії ендометрія</p>	
<p>Діагностика гіперплазії ендометрія потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія. Ендометріальне спостереження повинно включати відбір проб ендометрія за допомогою амбулаторної біопсії ендометрія.</p>	<p>B</p>
<p>Діагностичну гістроскопію слід розглядати, щоб полегшити або отримати зразок ендометрія, особливо там, де амбулаторної вибірки недостатньо або вона не є діагностичною.</p>	
<p>Трансвагінальне УЗД може відігравати певну роль в діагностиці гіперплазії ендометрія у жінок в пре- і постменопаузі.</p>	
<p>Пряма візуалізація і біопсія порожнини матки за допомогою гістроскопії доцільна, якщо гіперплазія ендометрія була діагностована всередині поліпа або іншого дискретного вогнищового ураження.</p>	
<p>Існує недостатньо даних щодо використання комп'ютерної томографії (КТ), як правило, не рекомендується використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) або біомаркерів, які допомагають в діагностиці гіперплазії ендометрія.</p>	<p>B</p>

<p>Гіперплазія ендометрія часто підозрюється у жінок з аномальною матковою кровотечею. Проте підтвердження діагнозу потребує гістологічного аналізу зразків тканини ендометрія, отриманих або за допомогою аспірату тканини ендометрія з порожнини матки, або за допомогою стаціонарного відбору проб ендометрія, таких як дилатація і кюретаж, що проводяться під загальним наркозом. Ендометріальна вибірка необхідна для моніторингу регресії, персистенції або прогресування.</p>	
<p>Амбулаторна біопсія ендометрія зручна і має високу загальну точність діагностики раку ендометрія [12]. Точність гіперплазії є більш скромною: систематичний огляд являє собою об'єднане відношення правдоподібності (LR), рівне 12,0 (95% ДІ 7,8–18,6) для позитивного тесту і 0,2 (95% ДІ 0,1–0,3) для негативного результату тесту. Незважаючи на негативний результат біопсії, 2% жінок все ще матимуть гіперплазію ендометрія [18]. Трансвагінальне ультразвукове сканування (TVS), яке виявляє нерегулярність профілю ендометрія або аномальне вимірювання товщини ендометрія в подвійному шарі, дало б додаткову причину для виконання біопсії ендометрія у жінок з постменопаузальними кровотечами [14–15]. Систематичні огляди показали, що ймовірність раку знижується до менш ніж 1%, коли товщина ендометрія менше, ніж 3–4 мм [14, 16–18]. Проте для жінок, які вживають ЗГТ або тамоксифен, було запропоновано більш високе граничне значення, хоча з аномальною матковою кровотечею або при безсимптомному перебігу [15, 19].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Роль ультразвуку у жінок в менопаузі обмежується виявленням структурних порушень, оскільки очевидно, що існує частковий збіг між нормальною товщиною ендометрія й ураженням ендометрія [20]. Проте для жінок з СПКЯ при відсутності кровотеч або при ненормальних маткових кровотечах слід розглянути можливість TVS відповідно до рекомендацій RCOG [21]. Проспективне дослідження 56 жінок з СПКЯ показало, що жодна жінка з товщиною ендометрія менше 7 мм не мала гіперплазії ендометрія [22]. В результаті керівництво RCOG підтверджує висновок, що нижче цієї межі наявність гіперплазії ендометрія малоімовірна [21].</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Гістероскопія з додатковою оцінкою ендометрія може бути необхідна, якщо аномальна кровотеча зберігається або якщо є внутрішньоматкові порушення структури, такі як поліпи, що підозрюються на TVS, або при біопсії ендометрія. Невелике когортне дослідження показало, що до 10% патології ендометрія може бути пропущено навіть при стаціонарному відборі ендометрія [25]. Однак жінкам, які перебувають у менопаузі але хочуть зберегти свою фертильність, слід мінімізувати повторне вишкрібання, щоб зменшити частоту виникнення синдрому Ашермана.</p>	<p>Рівень доказовості 2-</p>

<p>Гістероскопія може виявити вогнищеві ураження, такі як поліпи, які можуть бути пропущені при сліпій виборці [24]. Популяційне перехресне дослідження виявило вогнищеву патологію ендометрія приблизно у 10% (64/684) жінок, яким запропонували добровільно пройти контрастну соногістерографію з фізіологічним розчином в рамках дослідження; у двох з них була виявлена гіперплазія без атіпії [25].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Крім того, гістероскопія може використовуватися для полегшення або доповнення біопсії ендометрія, особливо там, де відбір зразків неможливий або не є діагностичним. Спрямовані біопсії можуть проходити через робочий канал безперервного потоку операційного гістероскопа [24, 26] або сліпо через зовнішню оболонку після зняття телескопа [27].</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>
<p>Діагностична гістероскопія може проводитися в амбулаторних умовах з використанням мініатюрних гістероскопів, без необхідності анестезії або вагінального інструментарія [28]. Точність гістероскопії в діагностиці раку і гіперплазії у жінок з аномальною кровотечею була оцінена в систематичному кількісному огляді даних від 26 346 жінок [29]. Позитивний результат гістероскопії (позитивний LR 60,9) збільшив ймовірність раку до 71,8% з ймовірністю до тестування 3,9%, тоді як негативний результат гістероскопії (негативний LR 0,15) знизив ймовірність раку до 0,6% [29]. Гістероскопія, яка свідчить про захворювання ендометрія (тобто раку або гіперплазії ендометрія будь-якого типу), збільшила ймовірність передтестового захворювання з 10,6 до 55,2% (позитивний LR 10,4). Негативна або нормальна гістероскопія знижує ймовірність захворювання ендометрія з 10,6 до 2,8% (негативний LR 0,24) [29]. Таким чином, гістероскопія є більш точним методом у виявленні гіперплазії ендометрія [29].</p> <p>КТ або МРТ для діагностики гіперплазії зазвичай не використовуються. Повідомляється, що передопераційна комп'ютерна томографія жінок з атиповою гіперплазією ендометрія або раком ендометрія 1-го ступеня може змінити лікування в 4,3% випадків [30]. Тим не менше, немає ніяких досліджень, які оцінюють його використання для подальшої діяльності жінок з гіперплазією ендометрія при консервативному лікуванні. Це дороге дослідження, і через випромінювання його не слід регулярно рекомендувати. Дифузно-зважена МРТ може допомогти виявленню у жінок інвазивного раку, в майбутньому вона може діагностувати гіперплазію ендометрія й інші ураження ендометрія [31].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>

<p>Таким чином, вона може стати корисною технологією щодо жінок, котрі проходять спостереження з атиповою гіперплазією ендометрія як предиктора злякисних змін, але потрібно більше доказів. Кілька біо-маркерів, пов'язаних з гіперплазією ендометрія, були досліджені, але їх достовірність недостатня для клінічного використання. Систематичний огляд оцінив 123 обсервації імуногістохімічних досліджень і виявив, що, можливо, фосфатазний і тензиновий гомолог (PTEN) у поєднанні з В-клітинною лімфою 2 (BCL-2) і BCL-2-подібним білком 4 (BAX) може бути потенційно корисним, але потрібно більше досліджень перед використанням [32].</p>	
<p>7. Лікування гіперплазії ендометрія без атиpii</p>	
<p><i>7.1. Початкове лікування гіперплазії без атиpii</i></p>	
<p>Жінки мають бути проінформовані, що ризик розвитку раку ендометрія з гіперплазією ендометрія без атиpii становить менше 5% протягом 20 років, і що в більшості випадків гіперплазія ендометрія без атиpii буде регресувати спонтанно під час спостереження.</p>	B
<p>Реверсивні фактори ризику, такі як ожиріння і використання замісної гормональної терапії (ЗГТ), слід виявити й усунути, якщо це можливо.</p>	
<p>Спостереження з подальшим проведенням внутрішньоматкової біопсії для забезпечення регресії захворювання можна розглядати, особливо якщо можуть бути усунені фактори ризику. Проте жінки мають бути проінформовані, що лікування з гестагенами має більш високу швидкість регресії захворювання порівняно зі спостереженням.</p>	C
<p>Лікування гестагенами показано жінкам, які не досягли регресу захворювання після спостереження, і жінкам з патологічними матковими кровотечами.</p>	
<p>Є два когортних дослідження і дослідження «випадок-контроль» з описом природної історії гіперплазії без атиpii та ризику для прогресування раку [2, 33, 34]. 20-річні дослідження виявили, що серед жінок з гіперплазією без атиpii (раніше відомі як жінки з простою або складною гіперплазією) сукупний довгостроковий ризик прогресування раку становить менше 5% [33]. Більш раннє дослідження з середнім спостереженням тривалістю 13,4 року встановило, що прогресування раку відбулося в 1/93 (1%) жінок з простою гіперплазією порівняно з 1/29 (3%) жінок зі складною гіперплазією [2]. Викладене дослідження «випадок-контроль» гіперплазії ендометрія виявило значне збільшення ризику прогресування раку ендометрія у жінок зі складною гіперплазією порівняно з контрольною групою з нерегульованим проліферативним ендометрієм (відношення швидкості 2,8, 95% ДІ 1–7.9), хоча і не для простої гіперплазії (відношення швидкості 2,0, 95% ДІ 0.9–4.5) [34].</p>	Рівень доказовості 2++

<p>Спонтанна регресія часто виникає у жінок з гіперплазією без атипії. Два когортних дослідження групи жінок з діагнозом «гіперплазія ендометрія», що не мали ніякого лікування. Перше дослідження було багатоцентрове проспективне, тобто спостерігали за 35 жінками з простою гіперплазією і 4 жінками зі складною гіперплазією до 24 тижнів без будь-якого лікування. Вони пройшли відбір проб ендометрія на 4, 8, 12 і 24 тижень спостереження [35]. У жінок з простою гіперплазією регрес ендометрія стався у 74% (26/35), тоді як у 17% (6/35) спостерігалась стійка гіперплазія, а в 9% (3/35) прогресувала атипова гіперплазія через 24 тижні спостереження [35]. Для жінок з комплексною гіперплазією регресія до нормального ендометрія спостерігалась у 75% жінок (3/4), в однієї жінки виявилась стійка комплексна гіперплазія через 24 тижні [35].</p>	
<p>Друге дослідження було ретроспективним когортним, обстежено 93 жінки з простою гіперплазією і 24 жінки зі складною гіперплазією, що не лікувалися протягом 12 років [2]. Регресія до нормального ендометрія відбулась у 81% жінок (74/93) з простою гіперплазією, тоді як 18% (17/93) мали стійке захворювання і 1% (1/93) прогресував до раку ендометрія [2]. Серед жінок зі складною гіперплазією 79% (19/24) регресувало до нормального ендометрія, а решта 21% (5/24) мало виражену складну гіперплазію [39].</p>	Рівень доказовості 2+
<p>Є кілька чинників ризику розвитку гіперплазії ендометрія. Повільне прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку дає можливість для аналізу цих факторів. Ожиріння є одним із основних факторів ризику; при консультуванні жінок з ожирінням їм рекомендується схуднути, але немає ніяких доказів про стратегії втрати ваги, їхній вплив на прогресування або рецидивування результатів протягом періоду спостереження.</p>	
<p>Дослідження показали, що до 10% жінок з тяжким ожирінням можуть страждати від безсимптомної гіперплазії ендометрія та баріатричної хірургії, які можуть знизити цей ризик [36–38]. Інше обсерваційне дослідження описало прийнятність баріатричних звернень, коли гінекологічні онкологи запропонували 106 жінкам знизити вагу; виявилось, що понад 90% були б раді обговорити втрату ваги, і приблизно половина погодилась на медичне направлення до баріатологу з хірургічним напрямком або без нього [39].</p>	Рівень доказовості 2-
<p>Клініцисти мають враховувати використання екзогенних гормонів, що включає в себе як запропоновані препарати ЗГТ, так і препарати без рецепта, які можуть містити високі рівні естрогенів. Клініцистам слід пам'ятати, що деякі препарати можуть містити різні форми естрогену [40].</p>	Рівень доказовості 2++

<p>Слід переглянути тип комбінованої схеми ЗГТ, особливо щодо відносної дози естрогену та гестагену, а також режиму введення цих гормонів. Маніпуляція комбінованим режимом ЗГТ часто є достатньою для спричинення регресії гіперплазії ендометрія без атипії. Це особливо важливо для жінок у постменопаузі, оскільки вони мають більш високий ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрія через позаоваріальну естрогенну стимуляцію.</p>	
<p>Поточне лікування тамоксифеном слід розглядати спільно з онкологом жінки.</p>	
<p>Ановуляторні цикли часто є причиною гіперплазії ендометрія у жінок з синдромом полікістозних яєчників або в перименопаузі, і вони, ймовірно, повертаються до норми, як тільки жінки з СПКЯ відновлюють овуляцію, або коли жінки в перименопаузі досягають менопаузи [41]. Для отримання подальших інструкцій див. СПКЯ [21].</p>	<p>Рівень доказовості 2-</p>
<p>У багатьох жінок з гіперплазією ендометрія без атипії будуть виникати кровотечі, і цілком ймовірно, що вони будуть визначатися під контролем ультразвукового дослідження таза. Якщо немає кровотечі, це повинно бути організовано таким чином, щоб виключити можливість виникнення естрогенсекретуючої клітинної пухлини яєчника. Якщо кіста яєчника виявлена при тазовому ультразвуковому дослідженні, кров для маркерів пухлини яєчника має бути отримана відповідно до рекомендацій RCOG [42, 43]. За відсутності інших ідентифікованих факторів ризику гіперплазії ендометрія, рівень сироваткового інгібіну разом з рівнем естрадіолу може бути розглянуто, якщо є підозра на клітинну пухлинну гранульозу [44, 45]. Лікування гестагенами, як видається, має більш високі показники регресії (89–96%) [46] порівняно тільки зі спостереженням (74,2–81%) [2, 35], і це може призвести до зниження ризику прогресування раку [4] та необхідності гістеректомії [47]. Однак ці оцінки отримані в результаті невеликих досліджень з різною повнотою і тривалістю спостереження [2, 35, 46].</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Не було проведено порівняльних досліджень, в яких би порівнювали медикаментозне лікування зі спостереженням у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії. Зважаючи на високий рівень спонтанної регресії та незвичайний перехід до більш важкого захворювання, неясно, чи є медичне лікування відповідним для всіх жінок.</p>	
<p><i>7.2. Лікування першої лінії при гіперплазії без атипії</i></p>	
<p>Ефективним у досягненні регресії гіперплазії ендометрія без атипії є одночасне застосування пероральних і місцевих внутрішньоматкових (левоноргестрел-релізінг внутрішньоматкової системи [ЛНГ-ВМС]) прогестагенів.</p>	<p>A</p>

ЛНГ-ВМС повинна бути в першій лінії медичного лікування, тому що порівняно з оральними прогестагенами відбувається більш швидка регресія захворювання з меншою кількістю побічних ефектів.	А
Слід використовувати безперервні прогестагени (медроксипрогестерон 10–20 мг/день або норетистерон 10–15 мг/день) для жінок, які не використовують ЛНГ-ВМС.	В
Циклічні прогестагени не слід використовувати, оскільки вони менш ефективні в індукції регресії гіперплазії ендометрія без атипії порівняно з безперервними оральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС.	А
Прогестагени були запропоновані для лікування гіперплазії ендометрія, тому що вони модифікують проліферативну дію естрогену на ендометрій. Лікування прогестагенами спочатку обмежувалось оральними прогестагенами, такими як норетистерон, ацетат медроксипрогестерону і ацетат мегестролу.	
Пероральні прогестини можуть мати значні побічні ефекти, а норетистерон у високих дозах має аналогічні протипоказання, як і для КОК [48]. Останнім часом була успішно використана внутрішньоматкова доставка прогестагенів за допомогою системи Мірена [46]. Внутрішньоматкове вивільнення левоноргестрелу зводить до мінімуму системну абсорбцію гормону і сприяє дотриманню нормативних вимог шляхом зниження побічних ефектів. Мірена (ЛНГ-ВМС) забезпечує більш високу концентрацію левоноргестрелу на рівні ендометрія порівняно з оральними гестагенами [49].	Рівень доказовості 4
У жінок репродуктивного віку Мірена може також забезпечити ефективну контрацепцію і рекомендується як лікування першої лінії надмірних менструальних кровотеч [50]. Дослідження, які порівнюють використання ЛНГ-ВМС і оральних прогестагенів, були виконані в семи рандомізованих контрольованих випробуваннях, в яких брали участь 766 жінок з помірним ризиком упередженості [51–57]. Доступні рандомізовані контрольовані дослідження узагальнені в мета-аналізі, який виявив, що при використанні ЛНГ-ВМС досягається більш високий коефіцієнт регресії порівняно з оральними прогестагенами через 3 місяці (OR 2,30, 95% ДІ 1.39–3.82), через 6 місяців (OR 3.16, 95% ДІ 1.84–5.45), через 12 місяців (OR 5,73, 95% ДІ 2.67–12.33) і 24 місяці лікування (OR 7,46, 95% ДІ 2.55–21.78). Жінки, які отримували ЛНГ-ВМС (Мірена) порівняно з оральними прогестагенами, з меншою ймовірністю потребували гістеректомії під час спостереження (OR 0,26, 95% ДІ 0,15–0,45). Ніяких відмінностей не було виявлено в частоті нерегулярних кровотеч в обох групах (OR 1.12, 95% ДІ 0.54–2.32) [58].	Рівень доказовості 1+

<p>Було ідентифіковано лише одне рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювалися різні типи, дози і схеми прийому оральних прогестагенів. У цьому дослідженні порівнювали ефективність трьох різних 10-денних циклічних прогестагенів при використанні протягом 3 місяців для лікування простої гіперплазії без атипії. Спостережувані темпи регресії захворювання були однакові для всіх препаратів: 60% (18/30) для медроксипрогестерону (10 мг/день), 44% (11/25) для лінестронолу (15 мг/добу) і 59% (16/27) для норетистерону (15 мг/добу) [55].</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>
<p>Мета-аналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень та 24 неконтрольованих досліджень показав, що найбільш використовуваними прогестагенами були медроксипрогестерон (діапазон доз 10–20 мг/день) і норетистерон (діапазон доз 10–15 мг/день) [46, 57].</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p><i>7.3. Тривалість лікування і спостереження гіперплазії без атипії</i></p>	
<p>Лікування за допомогою оральних гестагенів або ЛНГ-ВМС має тривати, як мінімум, 6 місяців, щоб викликати гістологічну регресію гіперплазії ендометрія без атипії.</p>	<p>В</p>
<p>Якщо немає побічних ефектів і жінка не планує вагітність, слід рекомендувати зберегти ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, бо це знижує ризик рецидиву й особливо зменшує патологічні маткові кровотечі.</p>	
<p>Спостереження включає проведення амбулаторної біопсії ендометрія після встановлення діагнозу «гіперплазія без атипії».</p>	<p>С</p>
<p>Спостереження має тривати, як мінімум, 6 місяців, хоча графіки огляду повинні бути індивідуалізовані і регульовані залежно від клінічного стану жінки. Обов'язкові дві послідовні негативні біопсії через 6 місяців для зняття з обліку. У жінок з підвищеним ризиком рецидиву, таких як жінки з індексом маси тіла (ІМТ) 35 або більше, або жінки, які отримували оральні гестагени, рекомендується 6-місячна біопсія ендометрія. Після двох послідовних негативних біопсій ендометрія біопсія проводиться 1 раз на рік.</p>	<p>D</p>
<p>Жінкам слід мати на увазі, що потрібно повторно звернутися, якщо аномальна вагінальна кровотеча рецидивує після завершення лікування, оскільки це може вказувати на рецидив захворювання.</p>	
<p>Більш високі показники регресії спостерігались при збільшенні тривалості лікування від 3 до 6 місяців. В одному рандомізованому дослідженні жінок з ЛНГ-ВМС і пероральним вживанням медроксипрогестерону повідомлялося про показники гістологічної регресії ендометріальної гіперплазії без атипії залежно від тривалості терапії. Між 3 і 6 місяцями показники регресії покращилися для ЛНГ-ВМС з 84 до 100%, для перорального медроксипрогестерону – з 50 до 64% [53].</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>

<p>В одному дослідженні жінки були на ЛНГ-ВМС або двох схемах орального прогестагену протягом 6 місяців. ЛНГ-ВМС була видалена після 6 місяців. Автори виявили, що рецидив був загальним (33%) і не відрізнявся між трьома групами [56].</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Мета-аналіз 11 досліджень виявив, що оральні гестагени, як правило, застосовувалися протягом 3–6 місяців, тоді як ЛНГ-ВМС зазвичай використовується за межами цього часу – триває до 5 років [46].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Два довгострокових проспективних когортних дослідження надають інформацію про тривалість спостереження і частоту виникнення рецидивів після успішного регресу гіперплазії ендометрія [59, 60]. У найбільшій когорті рецидив складної гіперплазії ендометрія після початкової регресії відбувся у 12,7% (18/142) жінок, які отримували ЛНГ-ВМС, порівняно з 28,3% (17/60) жінок, які отримували оральні прогестини (відношення ризиків 0,37, 95% ДІ 0.18–0.73) [59]. Жінки з тієї ж когорти були стратифіковані відповідно до їх ІМТ. Для тих, хто отримував ЛНГ-ВМС, тільки у 3% жінок з ІМТ до 35 відбувся рецидив під час спостереження, порівняно з 33% жінок з ІМТ 35 або вище протягом медіанного періоду спостереження 67 місяців (коефіцієнт ризику 5,51, 95% ДІ 1,05–28,87). Навпаки, у жінок, які отримували оральні прогестини, ІМТ жінки не був предиктором рецидиву. Інші дослідження жінок, які отримували лікування з ЛНГ-ВМС, виявили, що 26% (9/34) жінок зазнали гістеректомії після виявлення регресії процесу гіперплазії, більше ніж у половини (5/9) цих жінок були ознаки рецидиву гіперплазії на заключних зразках [60]. Автори рекомендували періодичний відбір проб ендометрія протягом принаймні 2 років після припинення лікування. Оптимальний графік клінічного спостереження невідомий через обмежену доступність опублікованих даних, але обсерваційні дослідження підтримують біопсію ендометрія кожні 6 місяців і дві послідовні негативні біопсії для підтвердження регресії захворювання [59, 60]. У жінок з більш високим ризиком рецидиву, персистенції або прогресування захворювання, таких як жінки з ІМТ 35 або вище, отримують лікування короткими курсами оральних прогестагенів; слід розглянути біопсію з 6-місячним інтервалом протягом не менше 2 років і довгострокове спостереження на щорічній основі після цього.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Зважаючи на ризик рецидиву гіперплазії ендометрія, доцільно продовжити лікування ЛНГ-ВМС, незважаючи на регрес гіперплазії. При відсутності побічних ефектів остаточне рішення про продовження лікування або видалення ЛНГ-ВМС повинно відбуватися за згодою жінки і відповідно до її побажань. Якщо немає побічних ефектів і жінка не планує вагітність, слід рекомендувати зберегти ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, бо це знижує ризик рецидиву, особливо зменшує патологічні маткові кровотечі.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>

<p>Для пероральних прогестинів є дані рандомізованих досліджень, які свідчать, що 6 місяців терапії є більш ефективними, ніж 3 місяці, але немає порівняльних даних щодо більш тривалої терапії [53]. Дані про тривалі курси безперервних пероральних прогестагенів після 6 місяців для підтримки ремісії захворювання відсутні. Припинення вживання орального прогестагену після 3–6 місяців терапії [446, 59], мабуть, є загальноприйнятою практикою, і це може бути пов'язано зі страхами перед потенційними побічними ефектами, викликаними хронічним вживанням високих доз безперервних оральних прогестагенів. За відсутності безпеки і ефективності рутинне використання більш тривалих оральних схем не може бути підтримано. Жінкам, у яких спостерігаються аномальні вагінальні кровотечі після закінчення лікування, слід рекомендувати звернутися за додатковою допомогою, оскільки це може означати рецидив.</p>	
<p>Таким чином, дані рандомізованих досліджень свідчать, що лікування прогестагенами має тривати протягом принаймні 6 місяців. Якщо гіперплазія ендометрія зберігається протягом 12 місяців, незважаючи на лікування, ризик розвитку раку високий і ймовірність регресії захворювання є низькою, рекомендується гістеректомія. Дані спостережень показують, що ІМТ 35 та більше при лікуванні гіперплазії ендометрія без атипії за допомогою оральних гестагенів несе високий ризик рецидиву, отже довгостроковий період спостереження може бути виправданий. Щорічні біопсії ендометрія можуть бути розглянуті для жінок з високим ризиком, але наступні графіки мають бути індивідуалізовані – повинні брати до уваги базовий ризик розвитку раку, супутні захворювання, наявність аномальних кровотеч і фактори лікування, такі як реакція, переносимість і дотримання, а також побажання пацієнта.</p>	
<p><i>7.4. Доцільність хірургічного лікування для жінок з гіперплазією ендометрія без атипії</i></p>	
<p>Гістеректомію не слід розглядати як терапію першої лінії для гіперплазії без атипії, тому що терапія гестагенами викликає гістологічну і симптоматичну ремісію у більшості жінок і дозволяє уникнути ускладнень, пов'язаних з основною операцією.</p>	C
<p>Гістеректомія показана жінкам, які не збираються народжувати, якщо (I) прогресування атипової гіперплазії відбувається протягом періоду спостереження, або (II) немає гістологічної регресії гіперплазії, незважаючи на 12 місяців лікування, або (III) є рецидив гіперплазії ендометрія після завершення лікування прогестагенами, або (IV) є збереження симптомів кровотечі, або (V) жінка відмовляється проходити внутрішньоматкове спостереження або лікування.</p>	C

Жінкам в постменопаузі, яким потрібне хірургічне лікування гіперплазії ендометрія без атипії, повинна бути запропонована двостороння сальпінгофоректомія разом із загальною гістеректомією.	
Для жінок у пременопаузі рішення видалити яєчники має бути індивідуальним, однак двостороння сальпінгектомія розглядається як зменшення ризику майбутніх новоутворень яєчників.	D
Лапароскопічний підхід до повної гістеректомії краще абдомінального доступу, оскільки він передбачає менше часу перебування у стаціонарі, меншу кількість післяопераційного болю і швидше одужання.	B
Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що повне і постійне руйнування ендометрія не може бути забезпечено, внутрішньоматкова адгезія може перешкоджати гістологічному спостереженню ендометрія в майбутньому.	D
Більшість жінок буде мати регресію гіперплазії ендометрія без атипії після лікування прогестагеном [46]. Проте в деяких випадках вона може зберігатися або повторюватися під час подальшого спостереження. Існує обмежене дослідження про найкращий підхід для цих жінок [47]. Проспективне когортне дослідження за жінками, які отримували ЛНГ-ВМС для комплексної гіперплазії: 16 жінкам зі складною гіперплазією, що не досягли регресії в цьому дослідженні, була запропонована гістеректомія. Це було зроблено у 13 з них, діагноз раку був встановлений у 23,1% з цих жінок (3/13) [47]. Таким чином, дані цієї когорти припускають, що після 12 місяців лікування прогестагеном, якщо немає ознак регресії гіперплазії ендометрія, ризик раку високий і гістеректомія виправдана [61]. Невелике збільшення загальних показників регресії гіперплазії ендометрія, що спостерігається у вищезгаданій когорті після 12 місяців лікування, має бути збалансовано з ризиками гістологічного недогляду і, отже, раку ендометрія. Хоча 39 із 68 (57%) рефрактерних жінок згодом регресували між 12 і 24 місяцями в вищезазначеному дослідженні, рішення про збереження ЛНГ-ВМС протягом 12 місяців слід приймати тільки після ретельного розгляду і ретельного обговорення з пацієнтом ризиків і переваг тривалого лікування порівняно з гістеректомією [47]. У таких випадках доцільно провести міждисциплінарний консилиум.	Рівень доказовості 2++
Таким чином, є дані рандомізованих досліджень, згідно яким лікування прогестагенами має тривати протягом не менше 6 місяців. Якщо гіперплазія ендометрія зберігається протягом 12 місяців, незважаючи на лікування, ризик раку високий і ймовірність регресії захворювання низька, отже рекомендується гістеректомія. Дані спостережень показують, що при ІМТ 35 або більше при лікуванні гіперплазії ендометрія без атипії за допомогою оральних гестагенів зберігається високий ризик рецидиву і довгостроковий період спостереження може бути виправданий.	

<p>Щорічні біопсії ендометрія можуть бути розглянуті для цих жінок з високим ризиком, але наступні графіки мають бути індивідуалізовані. Вони повинні зважати на базовий ризик розвитку раку, супутні захворювання, наявність аномальної кровотечі і фактори лікування, такі як реакція, переносимість та дотримання, а також побажання пацієнтки.</p>	
<p><i>7.5. Умови хірургічного лікування для жінок з гіперплазією ендометрія без атипії</i></p>	
<p>Гістеректомія як лікування першої лінії доцільна для жінок з діагнозом «гіперплазія ендометрія без атипії», які мають аномальні маткові кровотечі або наявна відмова від внутрішньоматкового спостереження. Крім того, гістеректомія може бути показана жінкам, які не бажають або яким не показана гормональна терапія, коли є проблеми з лікуванням. Жінкам, у яких гіперплазія ендометрія без атипії не регресує при лікуванні прогестагенами, слід проводити гістеректомію.</p>	
<p>На даний час у хірургічному режимі гіперплазії ендометрія без атипії є виконання гістеректомії з двосторонньою сальпіноофоректомією у жінок в постменопаузі. Для жінок, які перебувають у менопаузі, рішення щодо видалення яєчників залежить від бажання пацієнтів і факторів, які визначають злоякісність [62]. Проте за потреби можна переглянути можливість двосторонньої сальпінгектомії зі збереженням яєчників [63].</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Ми не виявили конкретних доказів, які б оцінювали різні шляхи гістеректомії при гіперплазії без атипії. Але є докази, що лапароскопічний підхід може бути більш конкретним, ніж абдомінальний, для жінок з атопічною гіперплазією або раком ендометрія (див. Розділ 8.1), таким чином скорочується час перебування в стаціонарі та зменшуються ризики післяопераційних ускладнень [64].</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Абляція ендометрія використовувалась як альтернативний хірургічний підхід до лікування ендометріальної гіперплазії без атипії, а також ефективна для зменшення тяжкої менструальної втрати [64–66]. В одночасному рандомізованому контрольованому дослідженні жінки з гіперплазією ендометрія без атипії (n=34) перебували на термічній балонній абляції або прогестагенній терапії. У групі абляції з термобалона 24% (4/17) не змогли регресувати порівняно з 35% (6/17) у групі перорального прогестагену [67]. Незважаючи на те, що повне видалення ендометрія не може бути гарантованим, може відбутися регенерація видаленої тканини ендометрія [68]. Подальша оцінка ендометрія за допомогою гістероскопії або біопсії ендометрія може бути порушена через внутрішньоматкові спайки. Отже, цей метод не можна рекомендувати.</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>

8. Лікування атипової гіперплазії	
<i>8.1. Початкове лікування атипової гіперплазії</i>	
Жінки з атиповою гіперплазією мають піддаватися тотальній гістеректомії через ризик виникнення злоякісної пухлини або прогресування раку.	B
Лапароскопічний підхід до повної гістеректомії краще абдомінального доступу, оскільки він пов'язаний з коротшим перебуванням у стаціонарі, меншою кількістю післяопераційного болю і швидшим одужанням.	B
Немає ніякої користі від інтраопераційного аналізу замороженого зрізу ендометрія або рутинної лімфаденектомії.	C
Жінкам у постменопаузі з атиповою гіперплазією слід пропонувати двосторонню сальпінгоофоректомію разом із загальною гістеректомією.	
Для жінок у пременопаузі рішення видалити яєчники має бути індивідуальним; однак двосторонню сальпінгектомію слід розглядати як ризик зменшення майбутніх новоутворень яєчників.	D
Абляція ендометрія не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрія, тому що повне і постійне руйнування ендометрія не може бути забезпечено, внутрішньоматкова адгезія може перешкоджати гістологічному спостереженню ендометрія в майбутньому.	C
Ризик розвитку раку ендометрія є найвищим при атиповій гіперплазії. У дослідженні «випадок-контроль», викладеному в когорті 7 947 жінок з діагнозом атипової гіперплазії, встановлено, що сукупний ризик розвитку раку протягом 4 років складав 8% (95% ДІ 1.31–14.6), який збільшився до 12,4% (95% ДІ 3.0–20.8) після 9 років і до 27,5% (95% ДІ 8.6–42.5) після 19 років [33]. Атипова гіперплазія також була пов'язана з частотою супутньої карциноми до 43% у жінок, які перенесли гістеректомію [69].	Рівень доказовості 2++
Не було виявлено досліджень, в яких порівнювалось би хірургічне втручання з керуванням фертильністю у жінок з атиповою гіперплазією. Через ризик розвитку злоякісної пухлини або прогресування раку рекомендується повна гістеректомія. Метод, обраний для гістеректомії, а якщо необхідно, дати оцінку для подальшого ведення хворих. Методи мінімального доступу дозволяють проводити діагностику, і є деякі свідчення, що вони корисні, якщо їх роблять спеціально навчені хірурги. У Нідерландах було проведено рандомізоване дослідження, в якому порівнювали тотальну лапароскопічну гістеректомію з повною абдомінальною гістеректомією через розріз по середній лінії 283 жінкам з раком яєчника або гіперплазії яєчника [64].	Рівень доказовості 1+

В результаті не виявлено ніякої різниці в серйозних ускладненнях між лапароскопічним і черевним підходами. Проте лапароскопічний підхід був кращим з точки зору коротшого перебування в лікарні, меншого виникнення болю і швидкого відновлення діяльності [64].	
Через ризики розповсюдження злоякісних новоутворень слід уникати морцеляції матки. Супрацервікальна гістеректомія не повинна проводитися [63].	Рівень доказовості 4
Інтраопераційний заморожений аналіз ендометрія не є надійним показником остаточної патології у жінок з передопераційним діагнозом атипової гіперплазії [70]. Ретроспективний огляд замороженої та остаточної патології у жінок з передопераційним діагнозом «атипова гіперплазія» показав, що в 8 із 14 жінок (57%), у яких спочатку діагностували атипову гіперплазію, діагностували рак ендометрія [70].	Рівень доказовості 2+
Лімфаденектомію не слід регулярно проводити при атиповій гіперплазії, оскільки це призведе до непотрібного хірургічного ризику для більшості жінок. Хоча ендометріальний рак зустрічався в 43% випадків під час гістеректомії, рак зазвичай спостерігався на ранній стадії з низьким ризиком розвитку лімфоваскулярних захворювань [69].	Рівень доказовості 2++
Крім того, два рандомізованих дослідження не показали ніякої користі рутинної лімфаденектомії на початку розвитку раку ендометрія [71, 72].	Рівень доказовості 1+
Через ризик виникнення злоякісного новоутворення двостороння сальпінгоофоректомія слід проводити в пери- та постменопаузі у жінок, які перенесли гістеректомію з приводу атипової гіперплазії.	
Проте докази менш зрозумілі в пременопаузі у жінок з діагнозом «атипова гіперплазія», і ризики хірургічної менопаузи повинні бути збалансовані з ризиком виникнення раку та необхідності подальших операцій з видалення яєчників. Дослідження здоров'я жінок показало, що двостороння сальпінгоофоректомія пов'язана з підвищеною смертністю у жінок у віці до 50 років, які перенесли гістеректомію з приводу доброякісних захворювань [73]. Жінкам у пременопаузі, які перенесли гістеректомію і двосторонню сальпінгоофоректомію при гіперплазії ендометрія, слід розглянути можливість використання заміни естрогену (при відсутності протипоказань до його застосування) до віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи. Ці міркування слід обговорювати з пацієнткою.	Рівень доказовості 2++
Як альтернатива гістеректомії також повідомляється про видалення та резекцію ендометрія, хоча повне руйнування ендометрія не може бути гарантовано, отже може статися регенерація видаленої тканини ендометрія [68,74].	Рівень доказовості 2+

8.2. Лікування жінок з атиповою гіперплазією, які хочуть зберегти свою фертильність або яким не показана операція.	
Жінки, які хочуть зберегти свою фертильність, повинні бути проконсультовані щодо ризиків, які лежать в основі злякисних новоутворень і подальшого прогресування раку ендометрія.	
Дослідження перед лікуванням мають спрямовуватися на виключення інвазивного раку ендометрія або раку яєчників.	
Результати гістології, візуалізації та пухлинних маркерів слід розглянути на міждисциплінарному консиліумі, зрештою сформувати план ведення та постійного спостереження за ендометрієм.	
Слід рекомендувати лікування першої лінії з використанням ЛНГ-ВМС, з оральними прогестагенами як другою кращою альтернативою (див. Розділ 7.2).	В
Якщо фертильність вже не важлива, доцільно запропонувати гістеректомію в зв'язку з високим ризиком рецидиву захворювання.	В
У систематичному огляді неконтрольованих досліджень жінок з атиповою гіперплазією ендометрія ризик супутнього раку яєчників становив до 4%, ризик прогресування вище, ніж рак ендометрія I стадії, становив близько 2%, а ризик метастатичного захворювання і смерті був близько 0,5% [75]. Передопераційні дослідження були запропоновані для виявлення жінок з нерозпізнаним прогресуючим раком ендометрія або яєчників [75]. Автори огляду окремо досліджували жінок, які пройшли попередні дослідження (MPT, KT, TVS і визначення в сироватці CA125), і тих, хто не проходив. Не було виявлено суттєвих відмінностей в діагностиці раку яєчників, раку ендометрія або в поширеності метастазування і смерті [75].	Рівень доказовості 2++
Проте за відсутності переконливих порівняльних доказів, перш ніж проводити лікування зі збереженням фертильності слід провести дослідження, які включають пухлинні маркери, такі як CA125, і візуалізацію за допомогою TVS і/або MPT, щоб виключити рак яєчників та інвазивний рак ендометрія.	
Кілька гормональних методів лікування використовувалися для лікування цієї групи жінок, і вони включають оральні прогестини, ЛНГ-ВМС, інгібітори ароматази й агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону.	
У великому ретроспективному когортному дослідженні, в якому взяли участь 242 жінки з атиповою ендометріальною гіперплазією, ризик прогресування раку був знижений у п'ять разів, з 101,4 до 20,5 на 1000 жінок-років, з використанням прогестагенів. Цікаво, що в цьому дослідженні у 22 жінок було діагностовано рак ендометрія, у 21 була стадія I (ендометріод клас 1 = 8, клас 2 = 6, клас 3 = 1, невідомий ступінь = 4; папілярний серозний = 2), одна жінка була діагностована з стадією II ендометріодний рак 1 ступеня [76].	Рівень доказовості 2++

<p>На сьогоднішній день не проводилось рандомізованих досліджень, які б порівнювали різні схеми гормонального лікування.</p>	
<p>У кількох дослідженнях повідомлялося про частоту регресії, рецидиву і прогресування раку ендометрія, а також про репродуктивні результати після застосування гормональної терапії. Мета-аналіз досліджень щодо збереження фертильності у жінок з атиповою гіперплазією показав сумарні показники регресії захворювання 85,6%, рецидиву 26% і показника народжуваності – 26,3% [75]. Через наявність високої частоти рецидивів і через те, що первинні дослідження не включали довгострокового спостереження, автори попереджають, що справжні рецидиви можуть бути ще вищі, і радять виконувати гістеректомію, якщо фертильність більше не потрібна. Проте в огляді повідомляється тільки про 151 жінку з 14 невеликих порівняльних досліджень з обмеженою якістю з різними групами населення і втручаннями. В результаті, порівняння між видами лікування неможливе, але найбільш часто використовуваними методами лікування були оральні прогестини та ЛНГ-ВМС [75].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Отже, можлива шадна терапія атипової гіперплазії, що впливає на фертильність, при якій чверть жінок досягають живонародження, але фактичні дані слабкі й засновані майже виключно на незначних дослідженнях. Безпека є невизначеною, оскільки оцінки діагнозу раку і стадії під час спостереження неточні. Обов'язково первинний діагноз має бути підтверджений при гістероскопії, щоб мінімізувати ймовірність зникнення раку. Оптимальний режим лікування також недостатньо визначено. Крім того, тривалість спостереження після лікування, що шадить фертильність, була короткою, отже ризик рецидиву в більш віддаленій перспективі є невизначеним. Ретельне консультування з приводу ризиків, пов'язаних зі збереженням фертильності, має першорядне значення разом з підготовкою до лікування, щоб виключити прогресуючий рак ендометрія або яєчників. Через складності цього клінічного сценарію гінекологи повинні звернутися до гінекологічної онкології, міждисциплінарної ради, де вивчаються доступні гістологія, візуалізація і пухлинні маркери. Консультація повинна включати план проведення біопсії ендометрія і подальшого спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування безплідності до виконання гістеректомії.</p>	
<p><i>8.3. Спостереження за жінками з атиповою гіперплазією, яким не проводилась гістеректомія</i></p>	
<p>Рутинне спостереження за ендометрієм має включати біопсію ендометрія. Графіки перегляду повинні бути індивідуальними і враховувати зміни в клінічному стані жінки. Інтервали огляду –кожні 3 місяці до отримання двох послідовних негативних біопсій.</p>	<p>D</p>

<p>Жінкам з безсимптомним перебігом і ознаками регресії гістологічного захворювання, заснованими, як мінімум, на двох послідовних негативних біопсіях ендометрія, рекомендується тривале спостереження з ендометріальною біопсією кожні 6–12 місяців, поки не буде виконана гістеректомія.</p>	
<p>Подальше спостереження має бути адаптовано до кожної жінки з урахуванням базових чинників ризику, супутніх симптомів і реакції на лікування. Ожиріння пов'язано з підвищеним ризиком невдачі регресу і рецидиву, тому має враховуватися при організації подальшого спостереження [59, 77]. Це найкраще вирішити в контексті багатопрофільної зустрічі з гінекологами-онкологами; пацієнтки, які відмовляються або не можуть пройти гістеректомію, можуть бути розглянуті на консилиумі.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>Мінімальні дослідження, необхідні для моніторингу ендометрія під час спостереження, включають в себе детальну історію на наявність симптомів і ознак, що вказують на прогресуюче захворювання, гінекологічний огляд і біопсію ендометрія. Гістероскопію слід розглядати в тих випадках, коли ендометріальна біопсія не може бути отримана, якщо відбір зразків не є діагностичним. TVS грає роль у виключенні захворювання яєчників, якщо це ще не було виконано, хоча оцінка ендометріальної захворюваності навряд чи буде корисна через відсутність підтверджених контрольних діапазонів і труднощів в отриманні точних вимірювань з використанням ЛНГ-ВМС. Немає даних, які б підтверджували використання МРТ або КТ в рутинному порядку під час спостереження.</p>	
<p>Більшість клініцистів рекомендує оцінку ендометрія кожні 3 місяці [78], доки не будуть отримані дві послідовні негативні біопсії [47].</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Відсутність регресу атипової гіперплазії ендометрія є тривожною ознакою для розвитку раку ендометрія. Якщо зберігається фертильність, терапія не в змозі викликати регрес атипової гіперплазії, якщо до 12 місяців є ознаки прогресування раку, жінкам рекомендується пройти гістеректомію [75]. Ризик рецидиву особливо високий протягом перших 2 років з моменту постановки діагнозу. Якщо рецидив виникає під час спостереження, жінкам також слід порадити пройти гістеректомію, оскільки це часто пов'язано з раком ендометрія при остаточному зразку гістеректомії [75].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Якщо це неможливо або відхилено, можна застосувати подальший цикл лікування прогестагеном. У дослідженні 33 жінок з рецидивуючою атиповою гіперплазією 85% (28/33) регресували після перорального прийому медроксипрогестерону протягом 6 місяців [79]. Після двох років жінкам з безсимптомним перебігом і гістологічним регресом захворювання було рекомендовано звернутися до щорічного обстеження з біопсією ендометрія [79].</p>	<p>Рівень доказовості 2-</p>

9. Спостереження за жінками, що бажають завагітніти, при гіперплазії ендометрія	
Регрес захворювання повинен бути досягнутий принаймні на одному зразку ендометрія, перш ніж жінки спробують зачати дитину.	
Жінки з гіперплазією ендометрія, які хочуть завагітніти, повинні бути направлені до фахівця з фертильності для обговорення варіантів спроби зачаття, подальшої оцінки і відповідного лікування.	D
Допоміжні репродуктивні методи можуть розглядатися як більш високий шанс завагітніти, а також можуть запобігти рецидиву порівняно з жінками, які намагаються завагітніти природним шляхом.	C
До застосування допоміжних репродуктивних методів слід досягти регресії гіперплазії ендометрія, оскільки це пов'язано з більш високою частотою імплантації та розвитку клінічної вагітності.	B
Жінки з гіперплазією ендометрія, які хочуть завагітніти, повинні стежити за регресом захворювання. Після досягнення регресії гіперплазії ендометрія жінкам можна порадити спробувати природне зачаття. Однак оскільки гіперплазія ендометрія може призводити до безплідності, відповідно до національних рекомендацій може бути запропоновано раннє консультування у фахівця з фертильності [80]. Жінки з надмірною вагою повинні прагнути до ІМТ менше 30 [80].	Рівень доказовості 4
Мета-аналіз досліджень показав, що серед 126 жінок, які страждають від безплідності, а раніше лікувалися від атипової гіперплазії, живонароджуваність склала 26,3% (31/126). Коефіцієнт народжуваності у жінок виявився вищим порівняно з природним зачаттям при використанні допоміжних репродуктивних технологій після регресу атипової гіперплазії або добре диференційованого раку ендометрія [75]. Однак у первинних дослідженнях часто не повідомлялося, скільки саме жінок активно намагалися зачати дитину природним шляхом. Непряме порівняння показало, що ця різниця між допоміжною репродукцією і природною концепцією є статистично значущою (P=0,001) [75]. Безпосередня допоміжна репродуктивна технологія дозволяє уникнути тривалого періоду часу без лікування прогестагенами, що може призвести до рецидиву в жінок. Рішення про початок допоміжної репродукції відразу ж після припинення лікування прогестагенами має бути ухвалено в рамках багатопрофільної команди, яка враховує ризики прогресування захворювання і перспективи фертильності.	Рівень доказовості 2++

<p>Було проведено невелике рандомізоване контрольоване дослідження у жінок з простою гіперплазією і СПКЯ, які перенесли екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). У дослідженні порівнювалося лікування ЛНГ-ВМС. Було встановлено, що жінки, які лікувалися ЛНГ-ВМС, з більшою ймовірністю досягли регресії (88% проти 15%), а також мали більш високу імплантацію (29% проти 17%, $p < 0,05$) і клінічну вагітність, показники (46% проти 28%, $p < 0,05$) після лікування ЕКО. Жодна з жінок у групі ЛНГ-ВМС не прогресувала до погіршення гіперплазії, але три жінки прогресували в іншій групі спостереження [81].</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>
<p>Гістеректомію слід рекомендувати жінкам з атипичною гіперплазією ендометрія, оскільки фертильність більше не актуальна через високу частоту рецидивів захворювання і ймовірність прогресування захворювання (див. Розділ 8.2) [75].</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>10. ЗГТ і гіперплазія ендометрія</p>	
<p>Системну естрогенну ЗГТ не можна застосовувати щодо жінок з маткою.</p>	<p>A</p>
<p>Всі жінки, які вживають ЗГТ, мають своєчасно повідомляти про будь-які незаплановані вагінальні кровотечі.</p>	
<p>Жінкам з гіперплазією ендометрія, які вживають комбінований препарат ЗГТ- хочуть продовжити ЗГТ, слід рекомендувати перейти на безперервне споживання прогестагену з використанням ЛНГ-ВМС або безперервного комбінованого препарату ЗГТ.</p>	<p>B</p>
<p>Жінки з гіперплазією ендометрія, що вживають безперервний комбінований препарат і хочуть продовжувати ЗГТ, повинні з'ясувати доцільність продовження ЗГТ під наглядом лікаря. Обговоріть обмеженість наявних даних щодо оптимального режиму прогестагенів у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС як джерела заміни прогестагену. Подальше спостереження повинно бути таким, як описано в попередніх розділах керівництва.</p>	
<p>Кокранівське рандомізоване випробування показало значно підвищений ризик розвитку гіперплазії при безперервному отриманні замісної терапії естрогенами протягом 2–3 років [9]. Додавання прогестагену (мінімум 1 мг/день норетистерону або 1,5 мг/день медроксипрогестерону) до терапії, без замісної естрогенної терапії, призвело до меншої кількості випадків гіперплазії ендометрія, коли були застосовані або послідовні, або безперервні комбіновані схеми ЗГТ [9]. Кокранівський огляд вказав на зниження кумулятивної поширеності гіперплазії ендометрія через 3 роки спостереження з безперервною комбінованою ЗГТ порівняно з послідовними режимами, але ця різниця не досягла статистичної значущості (Peto OR 0,23, 95% CI 0,05–1,02) [9].</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>

Всі жінки, які вживають ЗГТ, повинні негайно повідомляти про будь-які вагінальні кровотечі та проходити подальше обстеження.	
У дослідженні постменопаузального лікування естрогенами і прогестинами (PEPI) 45 жінок були діагностовані з гіперплазією ендометрія при послідовній ЗГТ. ЗГТ була зупинена, і більшість жінок отримувала пероральні прогестини, 94% (34/36) з них досягли регресії [82].	Рівень доказовості 1+
У великому оглядовому дослідженні не виявлено жодного випадку гіперплазії ендометрія у 526 жінок, які застосовували безперервну комбіновану ЗГТ. Проте був 21 випадок гіперплазії без атипії серед 360 жінок, які отримували послідовну комбіновану ЗГТ. Гіперплазія регресувала до нормального ендометрія, коли жінки були переведені на безперервні комбіновані препарати ЗГТ [83]. В обсерваційне дослідження були включені 2 028 жінок, які на початковому етапі не застосовували послідовну ЗГТ або взагалі не вживали ЗГТ. Всі жінки отримували або переходили на безперервну комбіновану ЗГТ, відповідь ендометрія оцінювали через 9 місяців. Дослідження не показало збільшення ризику гіперплазії ендометрія з безперервною комбінованою ЗГТ і показало перетворення ендометрія в нормальний стан у жінок, у яких була гіперплазія з послідовною ЗГТ при вході в дослідження [84]. Подальше дослідження показало аналогічні результати і включало 22 жінки з гіперплазією, з атипією або без неї. Всі пацієнтки повернулися до нормальної гістології протягом 6 місяців безперервного комбінованого лікування ЗГТ [85].	Рівень доказовості 2++
Зупинка послідовної комбінованої ЗГТ може бути достатньою, щоб викликати регресію гіперплазії ендометрія. Подальше управління має відповідати конкретній гістологічній класифікації гіперплазії, як описано в попередніх розділах цього посібника. Необхідні подальші дослідження, щоб оцінити вплив на гіперпластичний процес зміни або доповнення комбінованої схеми ЗГТ з місцевими прогестагенами, що доставляються через ЛНГ-ВМС, або можливість безпечного відновлення комбінованої ЗГТ після того, як гіперплазія регресувала.	
11. Контроль за гіперплазією ендометрія у жінок, які отримують адьювантне лікування раку молочної залози	
<i>11.1. Контролювання гіперплазії ендометрія у жінок, які отримують адьювантне лікування раку молочної залози</i>	
Жінки, що вживають тамоксифен, мають бути проінформовані про підвищені ризики розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Їх слід заохочувати, щоб вони повідомляли про будь-які аномальні вагінальні кровотечі в найкоротші терміни.	D
Жінки, що вживають інгібітори ароматази (такі як анастрозол, екземестан і летрозол), мають бути проінформовані, що ці препарати не підвищують ризик розвитку гіперплазії ендометрія і раку.	

<p>Тамоксифен – це селективний модулятор рецептора естрогену, який інгібує проліферацію раку молочної залози за допомогою конкурентного антагонізму на рецептори естрогену. Проте він має часткову агоністичну дію на інші тканини, включаючи піхву і матку. Цей естрогенний ефект може сприяти розвитку міоми, поліпів ендометрія і гіперплазії [86, 87] та збільшує ризик розвитку раку ендометрія [88, 89]. Ризик збільшується як з дозою, так і з тривалістю лікування [88, 89]. Жінки, що вживають тамоксифен, мають бути проінформовані про ці ризики і звертатися до свого лікаря відразу ж, якщо виникає аномальна вагінальна кровотеча [90]. Здатність тамоксифену викликати рак ендометрія й інші патології варіює між жінками до і в постменопаузі. Національне хірургічне ад'ювантне дослідження з профілактики раку молочної залози і кишечника (P-1), в якому порівнювали тамоксифен з плацебо у жінок з високим ризиком розвитку раку молочної залози, повідомило, що ризик раку ендометрія серед тих, хто вживав тамоксифен, не був статистично значущим для жінок у віці 49 років або молодшого віку (коефіцієнт ризику 1,42, 95% ДІ 0,55–3,81), але було відзначено статистично значуще збільшення ризику у жінок віком 50 років і старше (коефіцієнт ризику 5,33, 95% ДІ 2,47–13,17) [89].</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
<p>Інгібітори ароматази пригнічують синтез естрогену в периферичних тканинах і чинять аналогічну регресуючу дію на тамоксифен. Кокранівський огляд включив рандомізовані дослідження, в яких порівнювали інгібітори ароматази, такі як анастрозол, екземестан і летрозол, використовували ад'ювантну терапію раннього раку молочної залози з іншими ендокринними терапіями. Виявлено, що вони не збільшують ризик патології ендометрія або вагінальної кровотечі [19].</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>
<p>Інгібітори ароматази також вивчались як варіант лікування ендометріальної гіперплазії в невеликих дослідженнях з різними висновками [92, 93].</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p><i>11.2. Щодо вживання тамоксифену з профілактичною прогестагенною терапією</i></p>	
<p>Є дані, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів, і що це знижує частоту гіперплазії ендометрія у жінок на тамоксифені. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невідомим, тому його регулярне використання не може бути рекомендовано.</p>	<p>A</p>
<p>Кокранівський огляд 2009 року показав, що використання ЛНГ-ВМС знизило частоту появи нових ендометріальних поліпів у жінок на тамоксифені при раку молочної залози протягом 1 року (Peto OR 0,14, 95% ДІ 0,03-0,61) [94]. Не було чітких доказів того, що використання ЛНГ-ВМС запобігало гіперплазії або раку у цих жінок [94]. Оновлений аналіз підгруп підтвердив, що гіперплазія ендометрія зменшується, а також зменшується утворення поліпів ендометрія [95].</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювалося профілактичне використання ЛНГ-ВМС для запобігання патології ендометрія з контрольною групою у жінок до початку терапії тамоксифеном при раку молочної залози. Хоча використання ЛНГ-ВМС значно зменшило розміри ендометріального поліпа <i>de novo</i> протягом 5-річного періоду спостереження, його вплив на запобігання ендометріальної гіперплазії залишається нез'ясованим, оскільки в жодній групі не було діагностовано жодного випадку. Не було статистично значущого збільшення частоти рецидивів раку молочної залози у пацієнтів, які отримували ЛНГ-ВМС, порівняно з контрольними (17,2% проти 10,0%) або смертельними випадками, пов'язаними з раком (10,3% проти 8,3%), але дослідження було недостатньо ефективним [96].	Рівень доказовості 1-
Невелике обсерваційне дослідження не виявило підвищеного ризику рецидиву раку молочної залози, пов'язаного з використанням ЛНГ-ВМС [97].	Рівень доказовості 3
<i>11.3. Лікування жінок, у яких розвивається гіперплазія ендометрія під час лікування раку молочної залози тамоксифеном</i>	
Необхідність тамоксифену слід переглянути разом з онкологом пацієнтки, лікування має відповідати гістологічній класифікації гіперплазії ендометрія.	
Часткові агоністичні дії тамоксифену в генітальному тракті пов'язані з підвищеним ризиком раку ендометрія [88, 89].	Рівень доказовості 1++
При наявності гіперплазії передбачається, що цей ризик ще вище, хоча ми не знайшли ніяких досліджень з вирішення цього питання. Отже використання тамоксифену слід переглянути спільно з онкологом пацієнтки, в разі потреби слід шукати альтернативне лікування. За відсутності доказів, характерних для цієї групи жінок, доцільно розглядати їх відповідно до їх гістологічної класифікації гіперплазії.	
12. Спостереження за жінками з гіперплазією ендометрія, пов'язаною з поліпом ендометрія	
Рекомендується повне видалення поліпа матки, необхідно провести біопсію ендометрія, щоб відібрати фоновий ендометрій.	D
Подальше спостереження має відповідати гістологічній класифікації гіперплазії ендометрія.	

<p>Поліпи ендометрія – це розростання ендометрія, атипія може бути обмежена вогнищами всередині поліпа. За відсутності фону внутрішньоматкової гіперплазії уявляється доцільним припустити, що видалення поліпа може бути вагомим. Проте існує дуже мало можливостей, щоб допомогти цим жінкам. Було проведено лише невелике рандомізоване дослідження (21 жінка), в якому порівнювали застосування ЛНГ-ВМС без лікування після видалення поліпів з атиповою гіперплазією [98]. Зрештою виявлено, що через 5 років спостереження не було рецидивів атипії в обох групах [98].</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>
<p>Важливо переконатися, що гістологічний аналіз фонового ендометрія виконувався, навіть якщо ендометрій виглядає здоровим при гістероскопії. У невеликому дослідженні у 52% (14/27) жінок спостерігалась гіперплазія ендометрія одночасно в поліпі і фоновому ендометрії [99]. Жінки з атиповою гіперплазією в поліпах були більш схильні до гіперплазії в навколишньому ендометрії, ніж жінки з гіперплазією без атипії [99].</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p>Після видалення поліпа лікування має відповідати гістологічній класифікації гіперплазії ендометрія.</p>	
<p>13. Рекомендації для майбутніх досліджень</p>	
<ul style="list-style-type: none"> – Роль клінічних факторів і біомаркерів у діагностиці та спостереженні за гіперплазією ендометрія. – Вплив зниження ваги, ожиріння на рівні спільноти, програм способу життя і бариатричної хірургії на регрес гіперплазії ендометрія. – Оптимальна тривалість перорального і місцевого лікування прогестагенами при гіперплазії ендометрія, щоб викликати і підтримувати регресію захворювання. – Оцінка режимів спостереження ендометрія. – Проспективний довгостроковий моніторинг за жінками, які спостерігаються або отримували лікування з приводу гіперплазії ендометрія, дозволяє отримати більш точні оцінки природної історії захворювання ендометрія і визначити фактори ризику, які прогнозують стійкість, прогресування і рецидив захворювання. – Роль ЛНГ-ВМС в ЗГТ-асоційованій гіперплазії ендометрія і чи безпечно відновлювати ЗГТ після успішного лікування гіперплазії. 	
<p>14. Перевіряються теми</p>	
<ul style="list-style-type: none"> – 100% жінок з гіперплазією ендометрія, які мають ІМТ більше 30, слід рекомендувати знизити вагу тіла. – 100% жінок з гіперплазією ендометрія без атипії повинні мати принаймні дві негативні біопсії ендометрія до виписки. – 100% жінок у постменопаузі з атиповою гіперплазією повинні пройти тотальну гістеректомію і двосторонню сальпінгоофоректомію, якщо це не протипоказано з медичного погляду. 	

15. Корисні посилання	
<ul style="list-style-type: none"> – Cancer Research UK. <i>Endometrial hyperplasia</i> http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/cancers-in-general/cancer-questions/endometrial-hyperplasia. – Patient. <i>Endometrial Hyperplasia</i> http://patient.info/doctor/endometrial-hyperplasia. 	

Роз'яснення принципів і рівнів доказів

Клінічними керівними принципами є «систематично розроблені заяви, які допомагають клініцистам і пацієнтам приймати рішення про відповідальність в лікуванні для конкретних станів». Кожне керівництво систематично розроблено з використанням стандартної методології. Точні деталі цього процесу можна знайти в клінічній Advice управління № 1 Розвиток RCOG Green-top Керівництва (доступні на вебсайті RCOG в <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Ці рекомендації не призначені диктувати ексклюзивний курс управління або лікування. Вони повинні бути оцінені з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів і обмежень, унікальних для установи і варіацій місцевого населення. Слід сподіватися, що це допоможе включити зазначені принципи у повсякденну практику. Слід звернути увагу на галузі клінічної невизначеності, де можуть бути долучені додаткові дослідження.

Докази, використані в цьому посібнику, були оцінені з використанням схеми, наведеної нижче; рекомендації сформульовано аналогічним чином із стандартизованою схемою оцінки.

Таблиця 1. Рівні доказовості і ступеня рекомендацій (відповідно до методичних рекомендацій Королівського коледжу акушерства і гінекології Великобританії)

Класифікація рівнів доказовості	Ступені рекомендацій
<1 ++> Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з дуже низьким ризиком систематичної помилки.	[A] Так само одного мета-аналізу, систематичного огляду або рандомізованого контрольованого дослідження з оцінкою 1 ++, безпосередньо пов'язаного з цільовою популяцією;

<p><1 +> Коректно виконані мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з низьким ризиком систематичної помилки.</p> <p><1 -> Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з високим ризиком систематичної помилки.</p> <p><2 ++> Високоякісні систематичні огляди досліджень за типом «випадок-контроль» або когортних досліджень, або високоякісні дослідження за типом «випадок-контроль», або когортного дослідження з дуже низьким ризиком спотворення, систематичної помилки або випадкових результатів і високою ймовірністю причинного взаємозв'язку.</p> <p><2+> Коректно виконані дослідження за типом «випадок-контроль» або когортного дослідження з низьким ризиком спотворення, систематичної помилки або випадкових результатів і середньою ймовірністю причинного взаємозв'язку.</p> <p><2> Дослідження за типом «випадок-контроль» або когортного дослідження з високим ризиком спотворення, систематичної помилки або випадкових результатів і значним ризиком відсутності причинного взаємозв'язку</p> <p><3> неаналітичних досліджень, наприклад, клінічних випадків, серії випадків.</p> <p><4> Думка експерта</p>	<p>або систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, або доказова база, що складається головним чином з досліджень з оцінкою 1+, безпосередньо пов'язаних з цільовою популяцією і що характеризується загальною узгодженістю результатів</p> <p>[B] Доказова база, що включає дослідження з оцінкою 2 ++, безпосередньо пов'язані з цільовою популяцією, і що характеризується загальною узгодженістю результатів; або екстрапольовані дані з досліджень з оцінкою 1 ++ або 1+</p> <p>[C] Доказова база, що включає дослідження з оцінкою 2+, безпосередньо пов'язані з цільовою популяцією, і що характеризується загальною узгодженістю результатів; або екстрапольовані дані з досліджень з оцінкою 2 ++</p> <p>[D] Рівень доказовості 3 або 4; або екстрапольовані дані з досліджень з оцінкою 2+</p> <p>Точка позитивного досвіду Рекомендована краща практика, заснована на клінічному досвіді розробки</p>
---	---

Принцип належної практики: Рекомендований оптимальний метод заснований на клінічному досвіді робочої групи, що підготувала керівництво

Література

1. Kurman R. J., Carcangiu M. L., Herrington C. S., Young R. H., editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
2. Kurman R. J., Kaminski P. F., Norris H. J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985. № 56. P. 403–12.
3. Cancer Research UK. Uterine cancer incidence statistics. Uterine cancer incidence by UK region [<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-Zero>]. Accessed 2015. Nov 25.
4. Reed S. D., Newton K. M., Clinton W. L., Epplein M., Garcia R., Allison K. [et al.]. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009. 200:678.e1–6.
5. Farquhar C. M., Lethaby A., Sowter M., Verry J., Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:525–9.
6. Ricci E., Moroni S., Parazzini F., Surace M., Benzi G., Salerio B. [et al.]. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12: 257–60.
7. Epplein M., Reed S. D., Voigt L. F., Newton K. M., Holt V. L., Weiss N. S. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168: 563–70.
8. Viola A. S., Gouveia D., Andrade L., Aldrighi J. M., Viola C. F., Bahamondes L. Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48:207–13.
9. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A.. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD000402.
10. Bobrowska K., Kamin'ski P., Cyganek A., Pietrzak B., Jabiry-Zieniewicz Z., Durlik M. [et al.]. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc*. 2006;38:177–9.

11. Mutter G. L., Bergeron C., Deligdisch L., Ferenczy A., Glant M., Merino M. [et al.]. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21:591–8.
12. Clark T. J., Mann C. H., Shah N., Khan K. S., Song F., Gupta J. K. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2002;109:313–21.
13. Clark T. J., Mann C. H., Shah N., Khan K. S., Song F., Gupta J. K. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:784–93.
14. Timmermans A., Opmeer B. C., Khan K. S., Bachmann L. M., Epstein E., Clark T. J. [et al.]. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:160–7.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Investigation of post-menopausal bleeding.* SIGN publication no. 61. Edinburgh: SIGN; 2002.
16. Tabor A., Watt H. C., Wald N. J. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2002;99:663–70.
17. Gupta J. K., Chien P. F., Voit D., Clark T. J., Khan K. S. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:799–816.
18. Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V. A., Subak L., Scheidler J., Segal M. [et al.]. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998;280:1510–7.
19. Wolfman W., Leyland N., Heywood M., Singh S. S., Rittenberg D. A., Soucy R. [et al.]; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:990–9.
20. Getpook C., Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32:588–92.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome.* Green-top Guideline No. 33. London: RCOG; 2014.
22. Cheung A. P. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001;98:325–31.

23. Grimes D. A. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:1–6.
24. Gimpelson R. J., Rappold H. O. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:489–92.
25. Dreisler E., Stampe Sorensen S., Ibsen P. H., Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:102–8.
26. Bedner R., Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28:400–2.
27. Madari S., Al-Shabibi N., Papalampros P., Papadimitriou A., Magos A. A. Randomised trial comparing the H Pipelle with the standard Pipelle for endometrial sampling at ‘no-touch’ (vaginoscopic) hysteroscopy. *BJOG.* 2009;116:32–7.
28. Cooper N. A., Clark T. J. Ambulatory hysteroscopy. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2013;15:159–66.
29. Clark T. J., Voit D., Gupta J. K., Hyde C., Song F., Khan K. S. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610–21.
30. Bansal N., Herzog T. J., Brunner-Brown A., Wethington S. L., Cohen C. J., Burke W. M. [et al.]. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecol Oncol.* 2008;111:208–12.
31. Jacobs I., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Manchanda R., Singh N., Sharma A. [et al.]. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2011;12:38–48.
32. Allison K. H., Tenpenny E., Reed S. D., Swisher E. M., Garica R. L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008;16:329–43.
33. Lacey J. V. Jr., Sherman M. E., Rush B. B., Ronnett B. M., Ioffe O. B., Duggan M. A. [et al.]. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010;28:788–92.
34. Lacey J. V. Jr., Ioffe O. B., Ronnett B. M., Rush B. B., Richesson D. A., Chatterjee N. [et al.]. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed

with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 2008;98:45–53.

35. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y., Yoshikawa H., Yajima A., Noda K. [et al.] ; Endometrial Hyperplasia Study Group. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23:223–30.

36. Argenta P. A., Kassing M., Truskinovsky A. M., Svendsen C. A. Bariatric surgery and endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study. *BJOG*. 2013;120:795–800.

37. Modesitt S. C., Hallowell P. T., Slack-Davis J. K., Michalek R. D., Atkins K. A., Kelley S. L. [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*. 2015;138:238–45.

38. Kaiyrlykyzy A., Freese K. E., Elishaev E., Bovbjerg D. H., Ramanathan R., Hamad G. G. [et al.]. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:653–8.

39. Jernigan A. M., Maurer K. A., Cooper K., Schauer P. R., Rose P. G., Michener C. M. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213: 350.e1–10.

40. Bandera E. V., Williams M. G., Sima C., Bayuga S., Pulick K., Wilcox H. [et al.]. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case–control study in New Jersey. *Cancer Causes Control*. 2009;20: 1117–27.

41. Vakiani M., Vavilis D., Agorastos T., Stamatopoulos P., Assimaki A., Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1996;23:236–9.

42. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Ovarian Cysts in Postmenopausal Women*. Green-top Guideline No. 34. London: RCOG; 2003.

43. 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.

44. Lappöhn R. E., Burger H. G., Bouma J., Bangah M., Krans M. Inhibin as a marker for granulosa cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1992;155:61–5.

45. Schumer S. T., Cannistra S. A. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21:1180–9.

46. Gallos I. D., Shehmar M., Thangaratinam S., Papapostolou T. K., Coomarasamy A., Gupta J. K. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:547.e1–10.

47. Gallos I. D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J. K. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28:2966–71.

48. Mansour D. Safer prescribing of therapeutic norethisterone for women at risk of venous thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012;38:148–9.

49. Nilsson C. G., Haukkamaa M., Vierola H., Luukkainen T., Arcangeli P. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;17:529–36.

50. Lethaby A., Cooke I., Rees M. C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD002126.

51. 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.* 2013;20:45–50.

52. Abu Hashim H., Zayed A., Ghayaty E., El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol.* 2013;24:128–34.

53. 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;40:122–6.

54. 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.* 2014;19:686–90.

55. Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Bozkurt U., Akgul M. A., Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72:10–4.

56. Ørbo A., Vereide A. B., Arnes M., Pettersen I., Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG.* 2014;121:477–86.

57. Abdelaziz A. M., Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. *J Am Sci.* 2013; 9:417–24.

58. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:469–78.

59. Gallos I. D., Ganesan R., Gupta J. K. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1165–71.

60. Scarselli G., Bargelli G., Taddei G. L., Marchionni M., Peruzzi E., Pieralli A. [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2011;95:420–2.

61. Gallos I. D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J. K. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum Reprod.* 2013;28:1231–6.

62. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Distal Fallopian Tube as the Origin of Non-Uterine Pelvic High-Grade Serous Carcinomas.* Scientific Impact Paper No. 44. London: RCOG; 2014.

63. American College of Obstetricians and Gynecologists. Supracervical hysterectomy. ACOG Committee Opinion No. 388. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1215–7.

64. Mourits M. J., Bijen C. B., Arts H. J., ter Brugge H. G., van der Sijde R., Paulsen L. [et al.]. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:763–71.

65. Cianferoni L., Giannini A., Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6:151–4.

66. Avci M. E., Sadik S., Uçar M. G. A prospective study of rollerball endometrial ablation in the management of refractory recurrent symptomatic endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74:282–7.

67. Järvelä I. Y., Santala M. Treatment of non-atypic endometrial hyperplasia using thermal balloon endometrial ablation therapy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:202–6.

68. Edris F., Vilos G. A., Al-Mubarak A., Ettler H. C., Hollett-Caines J., Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:68–73.

69. Trimble C. L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., Lim P. C., Burke J. J. 2nd [et al.]. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy

diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106:812–9.

70. Indermaur M. D., Shoup B., Tebes S., Lancaster J. M. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:e40–2.

71. ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M., Qian W., Amos C., Parmar M. K. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125–36.

72. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G. [et al.]. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707–16.

73. Parker W. H., Feskanich D., Broder M. S., Chang E., Shoupe D., Farquhar C. M. [et al.]. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2013;121:709–16.

74. Vilos G. A. Intrauterine surgery using a new coaxial bipolar electrode in normal saline solution (Versapoint): a pilot study. *Fertil Steril*. 1999;72:740–3.

75. Gallos I. D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D. M., Coomarasamy A., Gupta J. K. 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*. 2012; 207:266. e1–12.

76. Reed S. D., Newton K. M., Garcia R. L., Allison K. H., Voigt L. F., Jordan C. D. [et al.]. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2010;116:365–73.

77. Penner K. R., Dorigo O., Aoyama C., Ostrzega N., Balzer B. L., Rao J. [et al.]. Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecol Oncol*. 2012;124:542–8.

78. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1006–26.

79. Park J. Y., Lee S. H., Seong S. J., Kim D. Y., Kim T. J., Kim J. W. [et al.]. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol*. 2013;129:7–11.

80. National Institute for Health and Care Excellence. *Fertility problems: assessment and treatment*. NICE clinical guideline 156. Manchester: NICE; 2013.

81. Bian J., Shao H., Liu H., Li H., Fang L., Xing C. [et al.]. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia. *Reprod Sci*. 2015;22:758–66.

82. Judd H. L., Mebane-Sims I., Legault C., Wasilauskas C., Johnson S., Merino M. [et al.]. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1996;275:370–5.

83. Wells M., Sturdee D. W., Barlow D. H., Ulrich L.G., O'Brien K., Campbell M. J. [et al.]. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen- progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ*. 2002;325:239.

84. Sturdee D. W., Ulrich L. G., Barlow D. H., Wells M., Campbell M. J., Vessey M. P. [et al.]. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107:1392–400.

85. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen – a way of avoiding endometrial stimulation. Clinical experiences with Kliogest. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1985;130:29–35.

86. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. 2004;94:256–66.

87. Kedar R. P., Bourne T. H., Powles T. J., Collins W. P., Ashley S. E., Cosgrove D. O. [et al.]. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994;343:1318–21.

88. van Leeuwen F. E., Benraadt J., Coebergh J. W., Kiemeneij L. A., Gimbrère C. H., Otter R. [et al.]. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994;343:448–52.

89. Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., Cecchini R. S., Cronin W. M., Robidoux A. [et al.]. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652–62.

90. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 69th ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2015.

91. Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003370.

92. Barker L. C., Brand I. R., Crawford S. M. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1105–9.

93. Agorastos T., Vaitis V., Pantazis K., Efstathiadis E., Vavilis D., Bontis J. N. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118:239–40.

94. Chin J., Konje J. C., Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007245.

95. Shi Q., Li J., Li M., Wu J., Yao Q., Xing A. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35:492–8.

96. Wong A. W., Chan S. S., Yeo W., Yu M. Y., Tam W. H. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121:943–50.

97. Trinh X. B., Tjalma W. A., Makar A. P., Buytaert G., Weyler J., van Dam P. A. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90:17–22.

98. Scrimin F., Wiesenfeld U., Candiotti A., Inglese S., Ronfani L., Guaschino S. Resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps in fertile women. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:365.e1–3.

99. Kelly P., Dobbs S. P., McCluggage W. G. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG.* 2007;114:944–50.



АРТМЕДИУЗ

МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

Medical laboratory

Гінекологічні аналізи:

- рідинна цитологія
- ВПЛ скринінги
- гормони
- статеві інфекції
- гемостаз
- повний спектр
аналізів



0 800 308 818



(068) 147-49-52



artmediuz@gmail.com



artmediuz.od.ua



АРТМЕДИУЗ

МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

Medical laboratory

2012–2022

10

РОКІВ РАЗОМ

Більше

30

лабораторних
пунктів в Одесі
та Одеській
області

Лабораторний комплекс –
вул. Богдана Хмельницького, 24

вул. Семена Палія, 78

вул. Семена Палія, 119

вул. Добровольського, 92

вул. Дерибасівська, 9

вул. Новосельського, 94

вул. Економічний провулок, 2/1а

вул. Генерала Бочарова, 60

вул. Академіка Корольова, 34

