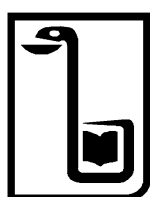


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГІПОПЛАСТИЧНІ ТА ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ЗМІНИ В ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ ТКАНИНІ

Методичні рекомендації



Одеса

ОНМедУ

2023

УДК 618.145-007.61-07:576.385.5
Г50

Упорядники:

З. В. Чумак, М. В. Шаповал, Н. А. Бикова, Л. В. Мніх,
Г. В. Кожухар, В. Л. Кожаків, Г. В. Шитова

Рецензенти:

А. Я. Сенчук — д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології ПВНЗ «Київський медичний університет»

О. О. Процепко — д-р мед. наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

*Рекомендовано
Вченою радою Одеського національного
медичного університету МОЗ України
Протокол № 8 від 29.06.2023 р.*

Гіпопластичні та гіперпластичні зміни в ендометр-Г50 ріальній тканині : метод. рекомендації / упоряд. : З. В. Чумак, М. В. Шаповал, Н. А. Бикова [та ін.]. — Одеса : ОНМедУ, 2023. — 44 с.

Розглянуто сучасні аспекти засобів і методів діагностики та лікування порушень, що виникають в ендометріальній тканині, відповідно до чинних наказів МОЗ України. Наведено схеми, що використовуються в лікуванні хворих із гіпопластичними та гіперпластичними змінами в ендометрії.

Для сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, патологоанатомів, інтернів, студентів вищих закладів освіти.

УДК 618.145-007.61-07:576.385.5

© З. В. Чумак, М. В. Шаповал,
Н. А. Бикова та ін., 2023
© Одеський національний
медичний університет, 2023

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АК	— аденокарцинома
АМК	— аномальні маткові кровотечі
ГМ КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор
ГнРГ	— агоністи гонадотропних рилізінг-гормонів
ГПЕ	— гіперпластичні процеси ендометрію
ЕКЗ	— екстракорпоральне запліднення
РЕ	— рак ендометрію
УЗД	— ультразвукове дослідження
APUD	— amine precursor uptake and decarboxylation (клітини дифузної ендокринної системи)
EIN	— endometrial intraepithelial neoplasia (ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія)
ER	— estrogen receptors (естрогенові рецептори)
NK	— natural killer (натуральні кілери)
PR	— progesterone receptors (прогестеронові рецептори)
PRP	— platelet rich plasma (збагачена тромбоцитами плазма)

ПЕРЕДМОВА

Ендометрій є досить динамічною та регенеративною тканиною, яка перебуває під впливом генетичних змін, гормональних компонентів, психологічних, запальних процесів та інших факторів, що здатні впливати на ріст та регресію тканини в кожному менструальному циклі. Регенеративний потенціал бере участь у патогенезі доброякісних, злоякісних та інших патологічних процесів на тканинному рівні, а також на рівні психологічної корекції. Ендометріальна тканина — одна з основних ланок у реалізації репродуктивного потенціалу жінки, її функціонування та розвиток морфофункціональних змін, адекватний стан і прегравідарна трансформація є необхідними умовами для нормального розвитку вагітності й продовження людського роду на Землі.

Процеси в ендометрії, особливо при їхньому дифузному розвитку, привертають увагу дослідників, зумовлену здатністю як до самостійного одужання, рецидивування, так і до ризику розвитку онкозахворюваності. Рак ендометрію (РЕ) лідирує у структурі онкогінекологічної патології, що особливо стосується економічно розвинутих країн. З вивченням даного питання пов'язані встановлення різних етіопатогенетичних механізмів розвитку РЕ, перспективи перебігу й оптимізації зон обмеження при лікувальній тактиці.

Для вивчення патологічних змін в ендометріальній тканині сьогодні використовують різні методики, до яких ми звикаємо й розуміємо їхнє місце в сучасному науково-прикладному світі. З початком періоду пізнання геному людини вивчаються дані зміни та їхній можливий вплив на подовження тривалості життя.

Диференційна діагностика станів у ендометрії базується не лише на вивченні морфологічних даних, а й на використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних, імуноцитологічних методик, лазерної мікродисекції, молекулярно-генетичних і мікрочипових технологій тощо, при яких вивчаються більшість маркерів, що впливають на пригнічення або зростання ендометрію. Пошук нових високоінформативних маркерів, особливо на ранніх стадіях перебігу захворювання та діагностики процесів ендометріальної тканини, залишається актуальним і може мати вагоме практичне значення як у формуванні груп ризику розвитку патології ендометрію, так і визначення перспективи методів лікувальної тактики.

ЕНДОМЕТРІАЛЬНА ТКАНИНА ТА ЇЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ

У багатьох інформаційних джерелах панує гіпотеза, що формування майбутнього репродуктивного здоров'я починається з дитячого та підліткового віку. Проте вивчення матеріалів щодо формування оваріального резерву свідчить, що ці стани закладаються ще у внутрішньоутробному періоді, на стадії 20-го тижня вагітності, надалі у дитячому та підлітковому віці відбувається їхнє додаткове формування.

Наприкінці ХІХ ст. було встановлено, що менструальний цикл не є місцевим процесом, а хвилеподібною реакцією організму, пов'язаною зі змінами в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка. Такі зміни важливих життєвих процесів у організмі жінки були названі «менструальною хвилею» [11, 17, 23].

У жінок починається сексуальна активність з появою перших менструальних циклів, триває близько 30–35 років й частіше закінчується після настання постменопаузального періоду. Регуляція менструальної функції проходить складним нейрогуморальним шляхом. Згідно з сучасними уявленнями, циклічні зміни відбуваються при обов'язковій участі п'яти ланок регуляції (кора головного мозку — церебральні структури; гіпоталамус — підкіркові центри; гіпофіз — придаток мозку; яєчники — статеві залози; матка — орган-мішень). Регулювання кожної структури відбувається за механізмом зворотного зв'язку [1, 2, 19, 26]. Нормальна менструальна функція здійснюється внаслідок правильної синхронної взаємодії усіх ланок нейроендокринної регуляції. Первинною ланкою порушення гормонального гомеостазу можуть стати як ураження церебральних регуляторних центрів, так і зміни стероїдогенезу в яєчниках за механізмом зворотного зв'язку.

Матка разом з ендометрієм є вельми чутливими та досить часто коригованими механізмами змін, що виникають. Ендометріальна тканина має широкий спектр власних властивостей і є складною багатокомпонентною системою мезенхімального походження. Зміни у стані ендометріальної тканини спостерігаються, починаючи від народження і до сенільного періоду. Особливість полягає у тому, що в клімактеричному періоді на тлі поступової атрофії функціонального шару ендометрій зберігає у базальному шарі пам'ять, пластичність і регенеративні властивості й може сприяти відновленню своїх спроможностей у

постменопаузальному віці, що важливо для визначення подальшої тактики лікаря [14, 22].

Автономність ендометріальної тканини характеризується наявністю густої судинної сітки, ферментативного апарату, імунної системи, здатністю до локального стероїдогенезу, який зумовлюється синтезом естрогенів, простагландинів, пролактину, андрогенів та інших гормонів і маркерів. Нові високоінформативні фактори, особливо на ранніх стадіях перебігу захворювання та діагностики процесів ендометріальної тканини, залишаються актуальними й можуть мати істотне практичне значення як у формуванні груп ризику розвитку патології ендометрію, так і визначення перспективи терапевтичного або хірургічного методу лікування, використання додаткових лікувальних методів.

У сучасній діагностиці досить широко використовуються методи ультразвукових досліджень (УЗД). Апаратура для УЗД постійно вдосконалюється, дає можливість більш детальної оцінки гемодинаміки внутрішніх статевих органів, доплерометрії та кровопостачання яєчників, що допомагає лікарям здійснювати подальше вчасне вивчення та проводити гормональну корекцію. Кольорове картування та спектральна доплерометрія, інші методи вже стали рутинними методами дослідження [5, 9, 22]. Проте досить часто причину розвитку патологічних станів виявити не вдається. Першочерговим завданням додаткової діагностики є визначення товщини ендометрію, яка вимірюється за допомогою УЗД (частіше трансвагінальним методом), особливо за наявності патологічних станів. У складних випадках, особливо під час постменопаузального періоду, при діагностиці ми додатково рекомендуємо використовувати магнітно-резонансну томографію (МРТ) [5, 29].

Важливою є кваліфікаційна спеціалізація патоморфолога при дослідженнях гінекологічної патології. У деяких випадках патологічних форм в ендометрії встановити патоморфологічний висновок є досить проблематичним. Лише профільні спеціалісти спроможні надати висновок для визначення подальшої тактики лікаря.

Сьогодні розроблено чимало протоколів, які є чинними в Україні. Серед них:

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 р. № 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»,

zareestrovaniy u Ministerstvi yustitsii Ukraini 28 kvitnya 2012 r. № 661/20974.

- Kласifikaцiйна система причин аномальних маткових кровотеч (АМК) у репродуктивному віці PALM-COEIN, схвалена Робочою групою FIGO (2011).

- «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Аномальні маткові кровотечі», затверджений 13.04.2016 р. № 353.

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 р. № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», zareestrovaniy u Ministerstvi yustitsii Ukraini 12 lyotogo 2016 r. № 230/28360.

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Гіперплазія ендометрію. Клінічна настанова, заснована на доказах» від 05.05.2021 р. № 353.

ГІСТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЮ

Після отримання спеціалістом зразка ендометріальної тканини необхідно зробити її оцінку [1, 7, 33]. У патогістолога, який досліджує зразок ендометрію, виникає досить багато питань, які стосуються відсутності інформації щодо конкретної пацієнтки, яку веде лікар і не надає необхідних даних, а також не повідомляє про заходи, проведені в конкретному випадку, з послідовним встановленням патогістологічного діагнозу. Більшість спеціалістів пропонують для акушерів-гінекологів свої рекомендації й анкети заповнення документації, проте дані питання поки що залишаються невирішеними, тому що проведення гормональної корекції, гемостатичної терапії та інших методів лікування має бути обґрунтоване результатами вивчення зразка ендометріальної тканини [12, 21, 31].

Для визначення стану ендометрію, попри досить частій зміні методів класифікації, необхідно послідовно слідувати алгоритму дій та робити висновок з урахуванням трактування захворювання у перспективі з наступною дисгормональною характеристикою певних змін у тканині.

Перед вибором і призначенням лікувальної тактики лікарю потрібно мати додаткову інформацію: щодо гістологічного та цитологічного висновку, за можливості імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження, про наміри пацієнтки щодо власних перспектив репродуктивного потенціалу, а також розвитку ускладнень лікування [4, 15, 32].

Гени, які беруть участь у розвитку патологічних проявів у організмі, вивчаються тривалий час, проте зміни, що виникають, призводять до певних порушень як в ендометрії, так і в цілому організмі. Можуть виникнути порушення двох типів: перший — це спадкова схильність до раку; другий — генетичні мутації, які впливають на вибір лікування та його персоналізацію [16, 25].

Генетичні дослідження дають змогу прицільно підібрати лікування. Сама пухлина на тлі лікування може міняти свої генетичні властивості, тим самим «вислизаючи» від дії засобів, до яких раніше була чутлива. І тут знову приходять на допомогу генетичні дослідження та персоналізація лікування. Генетичні тести допомагають запобігти тяжким токсичним реакціям на хіміотерапію. Зміни у генетичному коді, завдяки вивченню *BRCA-1*, *BRCA-2*, *SFRP-2*, *GHSR*, *WIF-1*, *TNFA*,

FOXP-2, *DLX-5* та дослідження багатьох інших генів, дають можливість визначити підходи до терапії й застосування необхідних засобів. Вивчення генетики триває на сучасному етапі [8, 12, 30].

На молекулярному рівні зміни у генній структурі клітини призводять до порушення та виникнення змін у маркерах проліферації, апоптозу, інших факторів, що, на думку деяких дослідників, є перспективним напрямом у визначенні тактики та теорії даного патологічного процесу.

Показники для фізіологічних і патологічних проявів стану ендометрію потребують подальшого перегляду.

1. Існує тісний взаємозв'язок між розвитком у клітині коротких теломер і виникненням пухлинного процесу.

2. Наявність у клітині критично коротких теломер свідчить про появу ознак старіння та нестабільності. Сьогодні досить вагоме значення має перехід клітини у кризовий стан, з надмірно високим ризиком хромосомних мутацій, що можуть призводити до малігнізації.

3. Теломераза як фермент перешкоджає вкороченню теломер, захищає їхню структуру.

4. Малігнізація клітини — це складний багатоступеневий процес, при якому відбуваються мутації генетичного матеріалу.

5. Для виникнення іморталізації клона клітин зі злоякісною характеристикою недостатньо активації гена теломерази, необхідне відключення певних сигнальних механізмів, що оберігають клітину від переродження.

Імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження у комплексі проапоптозних й антиапоптозних маркерів (PTEN, Ki-67, бета-катехін, p53, bcl-2, COX-2, p27) рецепторного статусу ендометрію (ER- α , ER- β , PR) [11, 14, 27], оксигенації тканини (Hif), факторів ангіогенезу (VEGF), інсуліноподібного фактора росту (IGF), активності теломерази, довжини теломер та інших чинників впливають на збереження клітинної популяції й дають змогу отримати додаткову морфофункціональну характеристику на додаток до морфологічного висновку [19, 22, 32]. Існують маркери імунокомпетентних та інших вагомих факторів, що керують розвитком сенесценсу клітин і в перспективі впливають на ризик розвитку малігнізації [2, 10, 34].

Для лікаря і пацієнтки досить інформативною є наявність атипової форми гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) при даних проце-

сах. Особливо якщо патологічні зміни виникають у перименопаузальному періоді, то лікарська тактика може бути хірургічною, оскільки відомо, що у багатьох жінок, за даними досліджень, у майбутньому виявлено карциному ендометрію. Отже, зміни, які виникають в ендометрії з характерними порушеннями у тканині, асоціюються з патологічними проявами (табл. 1).

Таблиця 1

**Динамічні зміни товщини ендометрію
залежно від фази циклу**

Фаза менструального циклу	Ендометріальні зміни	Стадія	День менструального циклу	Товщина ендометрію, мм
I (фолікулярна фаза)	Фаза кровотечі	Відторгнення	1–2	–
		Регенерація	3–4	1–3
	Фаза проліферації	Рання	5–7	4–6
		Середня	8–10	5–10
		Пізня	11–14	8–14
	II (лютеїнова фаза)	Фаза секреції	Рання	15–18
Середня			19–23	10–18
Пізня			24–28	10–16

Для розуміння всіх процесів, що відбуваються в ендометрії, необхідно мати уяву про фізіологічні зміни його стану.

Фаза кровотечі, у якій спостерігаються дві стадії (відторгнення та регенерація). До кінця першої доби менструації в організмі жінки виділяється 2/3 функціонального ендометріального шару, а повністю його відторгнення закінчується на 3-й день циклу. Регенерація тканини відбувається відразу після відторгнення некротизованого функціонального шару. Цікавим є той факт, що деструкція та реепітелізація ендометрію трапляються майже одночасно. Реепітелізація починається через 36 год після початку менструації, для закінчення якої необхідно близько 48 год. Основою для регенерації є епітеліальні клітини строми базального ендометрію. В умовах фізіологічного перебігу

вже на 4-й день менструального циклу (МЦ) рана поверхня повністю епітелізована [16, 34].

Фаза проліферації — починається відразу після менструації й триває до 14–16-го дня МЦ.

Рання стадія фази проліферації відповідає 5–7-му дню МЦ. На цій стадії визначається гіперехогенна тонка лінія, яка відображає межу стикування переднього та заднього листків слизової оболонки матки. Товщина ендометрію сягає 4–6 мм (у середньому 5 мм).

Середня стадія фази проліферації відповідає 8–10-му дню МЦ, відмічається подальше потовщення ендометрію, приблизно до 8 мм (у середньому 5–10 мм). Порівняно з попереднім періодом, структура майже не змінена.

Пізня стадія фази проліферації відповідає 11–14-му дню МЦ, товщина ендометріального шару може сягати 11 мм, зі значним підвищенням ехогенності (у середньому 8–14 мм).

У практичній медицині завершення проліферативної фази відповідає овуляторному періоду, після чого починається фаза секреції, що характеризується терміном «*періовуляторний ендометрій*» [6, 34].

Фаза секреції — починається після овуляції й триває до початку менструальної кровотечі.

Рання стадія фази секреції відповідає 15–18-му дню МЦ, з'являються перші ознаки секреторних змін. Товщина ендометріальної тканини становить близько 12 мм (у середньому 10–16 мм).

Середня стадія фази секреції відповідає 19–23-му дню МЦ, де гістологічно можна виділити два шари: глибокий (спонгіозний) та поверхневий (компактний). Найбільша активність секреції відбувається на 20–22-й день МЦ, виявляється різка васкуляризація строми, що сприяє найкращим умовам для імплантації бластоцисти.

Пізня стадія фази секреції відповідає 24–28-му дню МЦ, що характеризується порушенням трофічних змін в ендометріальній тканині та розвитком дегенеративних змін й супроводжується зменшенням товщини слизової оболонки, частіше до 12 мм (10–15 мм). За кілька днів до початку менструації у тканині ендометрію виникають дрібні включення до 1–4 мм, що в перспективі є ознакою настання стадії відторгнення слизової оболонки. На такому фоні настає активна десквамація некротизованих ділянок функціонального шару, що супроводжує менструальну кровотечу та свідчить про початок нового циклу [8, 11, 18].

ГІПОПЛАСТИЧНІ СТАНИ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ

Патологію, що виникає при недостатності функціонального шару матки, його недорозвинення чи стоншення, називають гіпопластичними станами ендометріальної тканини. Основна функція цього процесу полягає у створенні сприятливих умов для імплантації бластоцисти, на яку перетворюється яйцеклітина. У більшості випадків зміни фертильності є причиною звернення пацієнтки до акушера-гінеколога, за допомогою спеціальних методів обстеження лікар може виявити певні причини виникнення даних порушень.

Ендометріюїдна тканина відіграє життєво важливу функцію для забезпечення та імплантації ембріона, підтримання його нормального розвитку та процесів виживання. У разі гіпопластичних станів у ендометріальній тканині найчастіше виявляються зміни при обстеженні інфертильної пацієнтки. Дані анамнезу хворих, а також результати додаткових методів обстеження свідчать про наявність порушень менструальної функції, аменореї, непрогресуючих вагітностей раннього терміну, внутрішньоматкових втручань, ендометритів та інших патологічних станів, які сприяють розвитку патологічного процесу [2, 28, 29].

Основні причини формування тонкого ендометрію:

- хронічний ендометрит;
- травми базального шару ендометрію;
- синдром Ашермана;
- ановуляторний менструальний цикл;
- гіповітаміноз, анемії;
- некомпенсовані ендокринопатії;
- тривала персистенція домінантного фолікула;
- вади розвитку органів малого таза;
- лікування антипроліферативними препаратами.

Для ендометрію, що спроможний забезпечити адекватну імплантацію, необхідні такі ознаки: морфологічні, які можуть бути визначені при УЗД (товщина, макроструктура); особливості кровозабезпечення; ультраструктурні зміни у клітинах поверхневого шару; особливості популяційного складу імунокомпетентних клітин; метаболічні характеристики (рівень численних молекулярних і генетичних маркерів).

Згідно з дослідженнями зарубіжних і вітчизняних авторів, тонкий ендометрій виявляється наприкінці проліферативної фази — завтовшки 5, 6 і навіть 7 мм [5, 6, 31].

Подальше з'ясування виникнення дисгормональних змін, що призвели до появи тонкого ендометрію, потребує вивчення гіпофізарних гормонів: ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРЛ, АКТГ. З'ясовують роботу яєчників з дослідженням андрогенів, естрогенів, прогестерону та їхніх маркерів; щитоподібної залози з вивченням рівня трийодтироніну, тироксину та маркерів розвитку аутоантитіл; надниркових залоз — вивчають їхню функцію; метаболічні порушення та можливості нормалізації [8, 24]. При корекції порушень зважають на самопочуття жінки під час менструації та при нормалізації ендометріального стану, з урахуванням інших факторів, що є необхідним для ефективного спостереження.

У сучасній медичній літературі йдеться про існування двох типів естрогенових рецепторів (ЕР) — α та β . Їхня локалізація досить відрізняється у різних органах і тканинах — від наявності одного типу рецепторів до їхнього поєднання (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл α - та β -рецепторів естрадіолу

Органи	α - та β -рецептори	α -Рецептори	β -Рецептори
Мозок: гіпокамп	+	-	+
Серце	+	-	-
Судини	+	-	-
Кістки	+	-	-
Легені	-	-	+
Яєчники	+	-	-
Матка	+	-	-
Сечовий міхур	-	-	+
Кишечник	-	-	+
Молочні залози	+	-	-

У тканинах матки та молочних залоз домінують α -ЕР. Менопаузальна терапія у перименопаузальному періоді здатна покращувати когнітивні функції мозку. Обидва типи ЕР по-різному реагують як на аго-

ністів, так і антагоністів ER. Чутливість рецепторів до прогестинів модулюється естрогенами, відбувається стимуляція переходу внутрішньосудинної рідини і тканини, затримка натрію і, як наслідок, води [13, 16, 29].

Було виявлено два типи прогестеронових рецепторів (ПР) — А та В, які в основному функціонують як активатори транскрипції прогестеронстимулювальних генів у відповідь на прогестерон. Установлено мінімальне значення А-ПР та їхню здатність блокувати активність В-ПР. Ізоформи рецепторів прогестерону розташовані у клітинах по-різному, чим зумовлений вплив різних типів препаратів гестагенної структури [20, 23].

Вітчизняними та зарубіжними дослідниками було встановлено багато факторів, які впливають на формування ендометрію, чільне місце у структурі порушень посідають запальні захворювання, нейроендокринні розлади та морфофункціональна недостатність ендометрію [2, 13]. Більшість авторів пов'язують вищеперераховані ускладнення зі штучним перериванням вагітності або впливом інших факторів, що виникають у житті жінки. Причиною розвитку нейродистрофічних процесів у ендометрії після переривання вагітності може бути травма ендометрію та тривала патологічна імпульсація у вищерозташовані відділи нервової системи, а також поява патологічного вогнища, які порушують трофічну функцію [4, 8, 30].

Під час абортів виникають ушкодження ендометрію, дистрофічні та некробіотичні процеси, які найбільше виражені у високодиференційованих клітинах, до яких належать клітини-рецептори, що в перспективі порушує морфологічне та функціональне відновлення тканини. Деякі дослідники сходяться на думці, що у жінок, які зробили перший аборт, у 4 рази частіше виникають загроза переривання, передчасне відходження навколоплідних вод (28,5 %), передчасні пологи (12 %), передлежання плаценти (21 %).

Ендометрій та матка після штучного переривання першої вагітності стають не тільки первинною, а й основною ланкою у патогенезі порушень репродуктивної функції. Проте ступінь шкоди, яка виникає при проведенні переривання вагітності, особливо першої, як хірургічним, так і медикаментозним шляхом, лікарями остаточно не встановлено. У подальшому величезна шкода завдається здоров'ю жінок, що переривають першу вагітність, а порушення, що з'явилися, познача-

ються на здоров'ї майбутнього покоління та провокують у подальшому наслідки змін у соціумі [7, 11, 20].

Роботи різних дослідників свідчать, що для виникнення тонкого ендометрію можуть призводити: хоріонепітеліома; синехії; медикаментозне лікування (цитостатики, антигормональні препарати); вроджена патологія матки, внутрішньоматкова перегородка; аутоімунні стани; авітаміноз; дисгормональні процеси, порушення чутливості ендометрію до гормонів, виснаження через нервову анорексію, гормональні розлади при ожирінні.

Остаточно не встановлено основний діючий фактор (або фактори), що призводить до розвитку гіпопластичних станів у ендометріальній тканині, можливо, це процеси, які вже існують в організмі жінки. Дані зміни також можуть відбуватися внаслідок порушення процесів проліферації, резистентності рецепторного апарату, молекулярно-генетичних, імуногістохімічних показників і впливу інших маркерів [2, 18, 33]. Аналіз сучасної медичної літератури показує, що у розвитку тонкого ендометрію першість віддають довжині теломери й активності теломерази.

Дослідники повідомляють, що при функціональній недостатності тонкого ендометрію знижена активність маткового альфа-глобуліну фертильності, лейкемія-інгібуючого фактора, Nif, різних типів молекул адгезії, VEGF, інгібітора активатора плазміногену, матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів, Ki-67, а також інших факторів — провідних ферментів, що забезпечують імплантацію яйцеклітини [19, 26]. Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення про здатність ендометрію виділяти імунореактивний пролактин, що дає підстави вважати ендометріальну тканину ендокринним органом. Однак його функціональне значення недостатньо з'ясоване [14, 22].

Усе більше уваги приділяється існуванню та патофізіологічному обґрунтуванню зниження рецептивних властивостей тонкого ендометрію. Висловлювалося припущення, що такий стан ендометріальної тканини зумовлений високим опором кровотоку в маткових судинах.

У медичній літературі існує висновок, що від початкового, передімплантаційного стану ендометрію залежить ензиматична активність децидуальної тканини, плаценти, міометрію, яєчників, які забезпечують прогресування вагітності як у ранні, так і пізні терміни, що є важливою медико-соціальною проблемою та може бути резервом зниження перинатальної патології.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

Основні методи у діагностиці гіпоплазії ендометріальної тканини:

- збір анамнезу;
- розгорнутий гінекологічний огляд;
- УЗД матки з визначенням товщини ендометрію та оцінкою її відповідності фазі менструального циклу. За підозри на гіпоплазію ендометрію таке дослідження проводиться на 18–21-й день МЦ, коли відразу видно динаміку змін;
- аналізи на гормональний профіль;
- гістросальпінгографія (рентгенологічне дослідження порожнини матки та маткових труб);
- біопсія тканини ендометрію (дає змогу виявити морфологічні зміни).

Згідно з багатьма зарубіжними та вітчизняними дослідниками, чимало уваги приділяється маркеру CD-138, який є мембранним білком плазматичних клітин, його вважають «золотим стандартом» гістологічної діагностики хронічного ендометриту.

ЛІКУВАННЯ

Транспорт статевих гормонів здійснюється специфічними й універсальними молекулами. До специфічних належать сексстероїд-зв'язувальний глобулін і транскоротин, до універсальних — альбумін. Вільні гормони, що не зв'язані з молекулами, володіють активністю та зв'язуються з рецепторами [8, 14, 16].

У багатьох дослідженнях було встановлено наявність метаболічних порушень, що виникають поряд зі змінами у гормональному фоні жінки й можуть розвиватися як самостійно, так і з ендометріальними змінами. Відомим є той факт, що організм людини — це компенсована система, яка спрямована або на руйнування, пролонгацію хвороби, або на одужання. Дані процеси залежать від терапевтичного підходу й особливостей організму жінки.

Більшість гормональних зрушень, як впливає з результатів нашого дослідження, можемо певною мірою коригувати, як-от: порушення рівнів прогестинів, андрогенів, естрогенів з усіма формами, що існують в організмі. Наші зусилля дають певні результати. Корекція гормонального фону організму в більшості випадків сприяє покращенню ендометріальної тканини. Більшість випадків прийому гормональних, комбінованих препаратів, починаючи з періоду становлення менструальної функції, репродуктивного та клімактеричного періодів, пов'язані зі змінами, що виникають у тканині ендометрію. Вони можуть бути як позитивними, так і негативними. Усе залежить від факторів терапевтичного впливу та наслідків, на які можемо очікувати. Усі події, що виникають в організмі внаслідок запальних процесів, імунологічних змін, при тривалому носінні внутрішньоматкової спіралі тощо, призводять до проліферативних змін в ендометріальній тканині, особливо такі зміни відбуваються у перименопаузальний та постменопаузальний періоди [13, 24, 32].

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ГІПОПЛАСТИЧНИХ СТАНАХ ЕНДОМЕТРІЮ

Досить часто методи корекції гіпопластичних станів розробляються індивідуально, з урахуванням компенсації процесу, на який спрямовані терапевтичні дії. Часто пацієнтку доводиться лікувати у майбутньому від ендометріальної форми безпліддя. Дані патологічні стани частіше трапляються при розвитку хронічного ендометриту і потребують призначення препаратів для покращення функціонального шару слизової оболонки матки [3, 33].

Основні методи лікувальної тактики:

- медикаментозна терапія, яка спрямована на усунення дисбалансу та налагодження форм дозрівання ендометрію;
- хірургічне лікування, що може призначатися з метою корекції різних форм патологічних станів;
- фізіотерапевтичні процедури, що застосовуються при різних формах патологічного процесу.

Для корекції гормонального та регенеративного стану ендометріальної тканини сьогодні разом з медикаментозною терапією застосовують стовбурові клітини. Ендометрій — це тканина з шарами, що можуть використовуватись у подальшому. При використанні стовбурових клітин відбувається їхнє диференціювання в різні типи клітин в ендометрії [33, 34].

Побудова профілактичних заходів ґрунтується на розумінні механізмів ушкодження в ендометрії та розвитку ускладнень як інфекційного, так і неінфекційного характеру. При виборі методів профілактики необхідно дотримуватися того, що одним з головних завдань є розробка принципів ранньої внутрішньоматкової профілактики цих ускладнень на основі відновлення морфофункціональної активності ендометрію та специфічних функцій жіночого організму.

Широке нераціональне використання **антибіотиків**, насамперед з профілактичною метою, призвело до утворення стійких штамів бактерій, появи стертих, абортівних форм ендометритів і порівняно низької ефективності профілактичних заходів. Тому для профілактики запальних захворювань усе частіше починають застосовувати хіміотерапевтичні препарати у комбінації з речовинами, які активізують захисні

властивості ендометрію, що вводяться також, за певних показань, внутрішньоматково [12, 17].

Дані методики не завжди забезпечують достатній ефект, що пов'язано з певною складністю створення потрібної терапевтичної концентрації лікарських речовин безпосередньо у зоні ушкодження ендометрію матки та локалізації бактеріального агента.

Причиною дистрофічних процесів ендометрію вважають порушення його рецептивності, що диктує необхідність місцевого застосування лікарських препаратів, які сприяють відновленню рецептивності ендометрію.

Не менш важливим ефектом терапії мають бути відновлення рецепторної, бар'єрної, ендокринної, поживної функцій ендометрію, що сприяє збереженню репродуктивного здоров'я жінки [21, 25, 32].

При виникненні гіпопластичних станів у ендометріальній тканині лікування спрямоване на відновлення позитивного кровопостачання та поліпшення рецептивного статусу ендометрію. З цією метою вивчають та додатково використовують загальний гормональний стан жінки.

На думку багатьох дослідників, терапію слід починати з корекції другої фази менструального циклу **гестагенами** з подальшим контролем, якщо протягом певного циклу можливо проводити **естрогеногестагенне** лікування. Гестагенні препарати призначають з 14–16-го дня менструального циклу протягом 10 днів: мікронізований прогестерон по 200 мг/добу, дидрогестерон по 20 мг/добу. Якщо відсутня реакція, то необхідно, за даними гормональних показників, призначати естроген-гестагенну терапію. Естрогени приймають з 2–3-го дня менструального циклу по 1–2 мг/добу, протягом 26–27 днів (Прогінова, Естрожель, Дивігель). Дози гормональних препаратів можуть бути додатково скориговані, зважаючи на загальний стан і показники пацієнтки, але початковий скринінг робиться під час обстеження гормонального профілю [9, 10, 29].

З метою відновлення стану ендометріальної тканини використовують **імуномодулятори** (Аргінін, Глутоксим) та інші фармакологічні препарати. Досить широко застосовують **вітамінотерапію** (Піридоксину гідрохлорид, Ціанокобаламін, Тіаміну хлорид, Алое) та інші засоби, проте стандартизованих методів для покращення стану слизової оболонки поки що не знайдено. Тому не існує єдиної універсальної методики відновлення рецептивності ендометрію, а жодний із запропо-

нованих методів не завжди дає позитивні результати. Багатьма лікарями при застосуванні даних методик використовувалися засоби з **плаценти**, які давали добрі результати [21, 23].

Існуючі методи корекції рецептивності ендометрію знаходяться на певних стадіях вивчення, вони не завжди дають очікувані результати, потребують подальшого інтенсивного дослідження з урахуванням численних ланок впливу на дані патогномонічні результати. Особливо ретельного вивчення потребують фактори ризику, коли вже виникли певні порушення у менструальній функції. На цьому етапі можна використовувати Тималін, Kagocel®, Тимоген®, Пентоксифілін 0,05 %, Тівортін; більшість з цих препаратів застосовуються для внутрішньовенного введення та фізіотерапії.

Chang et al. (2015) було запроваджено використання PRP-терапії (**Platelet Rich Plasma**) при лікуванні гіпопластичного ендометрію — внутрішньоматкове або внутрішньотканинне введення свіжої плазми крові пацієнтки, збагаченої тромбоцитами у 4–5 разів, з метою відновлення тонкого ендометрію при його товщині менше 7 мм і наявності хронічних запальних процесів. Дана процедура гіпоалергенна, безболісна та безпечна.

Досить широко для лікування тонкого ендометрію використовувався **ендометріальний скретчинг**, який сьогодні не застосовується. На етапі підготовки до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) роблять надрізи на задній стінці матки, що збільшує ефективність вдалих спроб настання вагітності вдвічі. Дана методика підвищує кровопостачання й адгезію слизової оболонки, починають вироблятися додаткові гормони, й бластоциста може прикріпитися. День проведення скретчингу визначає лікар за 1–2 тижні до запліднення. У деяких роботах зарубіжних авторів указано, що ембріон завжди вибирає поверхню, яка найбільш уражена та є для нього своєрідним магнітом [15, 23, 28].

У багатьох роботах проводилися дослідження зі зрошення матки культуральним середовищем, що містить **гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор** (ГМ КСФ). При застосуванні ендометріального скретчингу та зрошення ендометрію ГМ КСФ збільшується ймовірність імплантації бластоцисти.

Для покращення маткового кровотоку робилися спроби застосовувати **силденафіл-50** з метою поліпшення кровопостачання матки, потовщення ендометрію, що в більшості випадків сприяло настанню вагітності в 45 %.

Існує припущення, що в гіпопластичному ендометрії бластоциста спроможна розташовуватися досить близько до спіральних артеріол й перебувати у зоні високої концентрації кисню, що негативно впливає на її здатність до нідації. Так звані NK cells — “natural killer cells”, мають важливе значення при вагітності, забезпечуючи особливий імунологічний фон, який буде сприяти її виношуванню.

При проведенні ретроспективного дослідження при синдромі Ашермана з тонким ендометрієм внаслідок гістероскопічного лікування у 17,6 % наставала аномальна плацентація.

Сьогодні стовбурові клітини при лікуванні тонкого ендометрію продемонстрували свій потенціал, що може набути досить широкого використання при великих внутрішньоматкових спайках, атрофії ендометріальної тканини і подальшого її рубцювання.

Запропоновані методики **фізіопроцедур** були розроблені на основі наукових даних, отриманих й апробованих у поліклінічних умовах, на базах науково-дослідних інститутів курортології та фізіотерапії. Дані методи досить детально опрацьовані та впроваджені у структуру сучасної медицини [29, 33, 34].

Сьогодні в науково-медичних і патентних дослідженнях застосовують багато методів лікування, проте поки що відсутній єдиний алгоритм ведення таких пацієнток, що спонукає авторів розробляти нові підходи.

ГІПЕРПЛАСТИЧНІ СТАНИ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ

Гіперплазія ендометрію (ГПЕ) — це наявність змін, що впливають на стромальний та залозовий компоненти ендометріальної тканини з проліферативним потенціалом. Ця точка зору існує сьогодні у багатьох інформативних джерелах. Проте немає одностайного визначення відсутності патологічних змін у клітинах ендометрію без профільної оцінки патогістолога та інших спеціалістів, які спираються на результати наукового дослідження [6, 11, 28].

Можливість малігнізації клітин ендометрію при проліферативних змінах привертає увагу дослідників досить тривалий час, проте тенденція до зростання та розповсюдження ракових процесів у тканині ендометрію збільшується на тлі загального підвищення частоти злоякісних змін. Питання переродження гіперплазованої тканини у ракову вивчаються та продовжують бути актуальними, у цьому процесі задіяно багато механізмів, які відповідають за самостійне одужання, рецидивування і малігнізацію. З даних, оприлюднених у державному протоколі, та узагальнених результатів випливає, що атипова гіперплазія найчастіше прогресує до раку ендометрію, під час діагностики у 60 % пацієнток дані канцерогенні зміни можуть уже бути виявлені. Гіперпластичні зміни без атипової проліферації прогресують у бік онкології в 1–3 % випадків [21, 22]. У всьому світі спостерігається зростання захворюваності на рак ендометрію, тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієнток з гіперпластичними станами набувають особливого значення щодо збереження життя та подовження його тривалості.

Частота гіперпроліферативних процесів ендометріальної тканини становить від 10 до 50 % гінекологічних захворювань. Такі зміни показників залежать від маркерів впливу: віку, спадкового анамнезу, екологічних, медико-соціальних проблем та інших факторів, що провокують розвиток онкологічних захворювань. У європейських країнах виявляється більше 120 тис. нових випадків гіперпластичних процесів у ендометріальній тканині, але показник їхнього виявлення становить близько 10 % усіх випадків взагалі, тому зусилля медпрацівників мають бути спрямованими на збереження якості та тривалості життя пацієнток [3, 16].

Розвиток проліферативних змін у тканині ендометрію та процеси малігнізації, коли механізми поділу клітин переважають над їхньою

елімінацією, досить різняться або за рахунок активації проліферації, або внаслідок пригнічення процесів запрограмованої загибелі клітин, або при їхніх поєднаних порушеннях. У проявах даних процесів можуть віддзеркалюватися як зміни загального стану гормонального гомеостазу, так і різні місцеві розлади клітинного метаболізму на тканинному рівні. У разі порушень виявлені продукти гормонального дисбалансу, які впливають на проліферативні процеси: мелатоніну, норадреналіну, серотоніну, брадикініну, гістаміну, інсуліну, паратгормону та інших біологічних пептидів, що синтезуються APUD-клітинами (клітини дифузної ендокринної системи — Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) [10, 27, 33].

Сучасні напрями у класифікації розвитку гіперпластичних процесів ендометрію

В оцінці стану ендометріальної тканини термінологія — це найбільш дискусійне питання, яке постійно має тенденцію до змін. Для визначення процесів у ендометрії з вираженою структурною перебудовою залоз у сучасній діагностиці лікарями використовуються класифікації МКХ-10, МКХ-10-AM.

Наявність різних гіперпластичних процесів у ендометріальній тканині описана Cullen (1900), який характеризував дані зміни як попередники раку ендометрію при частому поєднанні гіперплазії та малігнізації. Gunsberg (1947) оприлюднив дані про наявність аденоматозної гіперплазії ендометрію, акцентуючи на впливі як ендогенних, так і екзогенних естрогенів у ендометрії. Надалі у своїх роботах Gunsberg і Kaplan (1963) поділили аденоматозну гіперплазію на слабкий, помірний та тяжкий ступені за можливістю її малігнізації [26, 33, 34].

Перша повна класифікація була запропонована Hertig і Sommers (1949), у якій авторами було виділено такі форми ГПЕ:

- кістозна гіперплазія — з низькою можливістю малігнізації;
- аденоматозна гіперплазія — найчастіший попередник раку;
- анаплазія — також часто спостерігається перед розвитком раку;
- карцинома *in situ* — переростає в рак.

У процесі своєї діяльності ще досить багато дослідників робили пропозиції щодо визначення патологічного стану ендометрію, що складалось у певні класифікаційні форми. Усі види ГПЕ, за ініціативою ВООЗ і Міжнародного товариства гінекологів-патоморфологів

(1994), були поділені на категорії залежно від наявності або відсутності клітинної атипії, а також на просту та складну форми залежно від ступеня вираженості порушень стану тканини внаслідок надмірної ендогенної або екзогенної стимуляції [16, 25].

Групою авторів з Endometrial Collaborative Study Group розроблено нову класифікацію ГПЕ, яка дістала назву Endometrial Intraepithelial Neoplasia — EIN (2002 р.). Класифікацію EIN розроблено з метою поліпшення діагностики передракових змін на тлі гіперпластичного процесу.

Дана класифікація представлена нижче:

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 у карциному).
3. Аденокарцинома.

Для встановлення діагнозу EIN додатково використовують об'єктивні критерії при використанні комп'ютерної морфометрії. Кількісним критерієм для встановлення EIN є так званий D-score, для його обчислення використовують такі показники: площа стромы в осередку гіперплазії; периметр розгалужених ендометріальних залоз у вогнищі гіперплазії, виміряний по лінії базальної мембрани; стандартне відхилення розмірів ядер ендометріального епітелію у вогнищі гіперплазії, виміряних за найменшим діаметром, що відбиває варіацію розмірів ядер [10, 23].

Не всі EIN-ураження слизової оболонки зберігають ендометріальне диференціювання, цитологічні порушення можуть залучати переважно цитоплазму з різним ступенем ядерних змін. Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія не містить помітно поліморфних ядер, видимих у серозній ендометріальній інтраепітеліальній карциномі та в серозній або світлоклітинній аденокарциномі ендометрію [18, 26] (табл. 3).

Установлено, що ГПЕ — це не єдина сукупність морфологічних порушень, вона складається з двох функціональних категорій — нормального поліклонального ендометрію та проліферативних моноклональних ушкоджень, які виникають фокусно й супроводжуються високим ризиком розвитку карциноми. Це особливо стосується розвитку даного стану в перименопаузальному періоді, коли

поряд з гормональними порушеннями в організмі жінки розвиваються метаболічні та інші зміни, що підвищують ризик малігнізації в майбутньому.

Таблиця 3

Термінологія для діагностики уражень ендометрію

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 безлічі морфологічних характеристик, 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 й форма ядер, втрата полярності, нерівномірність структури хроматину [16, 21, 25].

У 2014 р. експертами ВООЗ була запропонована бінарна класифікація гіперплазії ендометрію, при якій виділено дві форми: гіперплазія без атипії та атипова гіперплазія ендометрію — ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія. Частота розбіжностей гістологічних висновків при дослідженні одних і тих самих мікропрепаратів може сягати 87 %, що свідчить про труднощі відтворюваності морфологічного діагнозу [15, 17], а також про певні труднощі для вибору терапевтичної або хірургічної тактики (табл. 4).

Класифікація гіперплазії ендометрію (ВООЗ, 2014)

Термінологія	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний PE, %	Ризик прогресування до інвазивного PE
Гіперплазія без атипії	Доброякісна гіперплазія ендометрію. Проста неатипова гіперплазія ендометрію. Комплексна неатипова гіперплазія ендометрію. Проста гіперплазія ендометрію без атипії. Комплексна гіперплазія ендометрію без атипії	Низький рівень соматичних мутацій	< 1	ВР 1,01–1,03
Гіперплазія з атипією	Проста атипова гіперплазія ендометрію. Комплексна атипова гіперплазія ендометрію. Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія	Мікросателітна нестабільність. Інактивація PAX 2. Мутації PTEN, KRAS і CTNNB1 (β-катенін)	До 60	ВР 14–45

Примітка. CTNNB1 — катенін-бета-1; KRAS — гомолог вірусного онкогену щурячої саркоми Кірстен v-Ki-ras 2; PAX 2 — парний бокс-ген 2; PTEN — аналог фосфатази та тензину (за даними Abu Hashim et al., Emons et al.).

Встановлено, що сьогодні не існує унікальної клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів ендометрію, яка відповідає всім вимогам. Відсутність єдиних клініко-морфологічних критеріїв та

необхідної термінологічної ясності при гіперпластичних процесах ендометрію, як і раніше, є одним з ключових аспектів проблеми.

За результатами досліджень ендометріальної патології встановлена концепція, визначена Ferenczy and Gelfand як «два шляхи»: гіперплазія та неоплазія. Дослідники вважають, що розвиток з єдиним морфологічним дискретним фактором — це цитологічна атипія.

На процеси проліферації в ендометріальній тканині можуть впливати гени, які здатні змінювати її та призводити до подальших порушень в ендометрії. Пошук різних генів є досить перспективним напрямом щодо подальших терапевтичних розробок. Науковці кількох лабораторій були спрямовані на пошук генів при гормонально-залежному РЕ. Ними виявлено порушення у багатьох генах геному людини, але знайти один або кілька генів, що відповідають за дані зміни, дослідникам не вдалося. Тому наукові пошуки тривають [7, 23, 25].

Наступним етапом вивчення даної проблеми є роль молекулярної теорії у розвитку патологічних станів. Дослідники вважають, що порушення на клітинному рівні можуть спонукати розвиток патологічного стану та впливати на нього. У цьому процесі відображаються зміни гормональної регуляції та різний вплив на маркери в ендометріальній тканині. Триває пошук нових високоінформативних, мінімально інвазивних факторів ранньої діагностики малігнізації ендометріальної тканини, що є актуальним і може мати істотне практичне значення як у формуванні груп ризику РЕ, так і для визначення лікувальної тактики. Маркерів і факторів у тканині досить багато, це такі структури, на які акушери-гінекологи можуть впливати певним чином з метою збереження якості життя жінки [4, 33].

Здатність медичних препаратів, переважно це прогестини, приводити до зворотного розвитку, а у деяких випадках до карциноми *in situ* було зафіксовано Steiner at al. (1963). У медичній практиці відомий вислів Halban «не рак, але краще видалити», проте сьогодні в лікуванні перевагу віддають терапевтичним заходам, адже медицина рухається вперед. Додаткових факторів, при яких ГПЕ переходить в онкологічний стан, остаточно не виявлено попри використання всіх можливих наукових методів [16, 25, 30].

Нині у медичній літературі, методичних розробках, протоколах та інших регулювальних настановах, якими лікар керується у своїй повсякденній роботі, гістеректомія вважається заключним лікувальним

етапом для жінок, особливо в перименопаузальному періоді. Цей метод дає змогу не прогаяти процеси малігнізації. Додаткові методи застосовують у випадках без наявності ознак малігнізації в ендометріальній тканині, хворі потребують подальшої терапії з використанням променевої та хіміотерапії. Заходи, спрямовані на збереження репродуктивного потенціалу, дають позитивні клінічні результати. Гістеректомія у жінок призводить до зниження можливості народжувати дітей, вік дітонародження постійно зростає, а рак ендометрію та гіперпластичні процеси продовжують молодшати.

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Вибір терапевтичної тактики у жінок з ГПЕ залежить від віку пацієнтки, її перспектив у майбутньому, а також від проліферативного стану ендометрію.

Для лікування хворих при проліферативних процесах в ендометріальній тканині використовують досить високі дози **гестагенів**, які є неінвазивним методом терапії та добре переносяться. Гестагенна терапія застосовується при лікуванні ГПЕ, атипової гіперплазії та РЕ з метою збереження репродуктивного органа. У зарубіжних дослідженнях були встановлені наслідки лікування ГПЕ та середня ефективність при розвитку малігнізації. Терапія прогестагенами дає досить важливий лікувальний ефект, який зберігається у 70 % жінок, проте у 30 % відсутність ефективності пов'язують з нечутливістю до даної терапії. На сьогоднішньому етапі розвитку медицини основні причини виникнення нечутливості до гестагенів залишаються нез'ясованими [19, 29, 33].

Прогестинові рецептори діляться на ядерні, мембранні та мітохондріальні. Значення прогестину в пригніченні росту та впливу на ендометріальні клітини здебільшого залежить від зв'язку з даними рецепторами та його подальшим впливом, адже він може працювати і через естрогенні та андрогенні рецептори. Прогестин здатен впливати на клітинний цикл, ангиогенез, апоптоз, диференціацію клітин, протизапальні реакції.

У багатьох роботах було вказано, що гестагени можуть блокувати клітинний цикл G0/G1 у клітинах з аденокарциномою. Досить відомі результати, які свідчать про порушення та розвиток антиангіогенної дії при РЕ, що стосується VEGF, який індукує проліферацію, диференціацію та міграцію ендотеліальних клітин у судинах. Однією з основних дій гестагенів є індукція апоптозу в клітинах ендометрію з впливом на багато маркерів, які існують. При застосуванні даних препаратів виникає індукція диференціації клітин, особливо дані процеси видно через 12–24 тижні терапії, багато в чому вони свідчать про зміни в інгібуванні активності протеїну Vcl-2 [2, 14]. Прогестини є потенційними інгібіторами, які впливають на запальні процеси в ендометрії, що змінює субпопуляції лімфоцитів, впливає також на запобігання вивільненню металопротеїнази, що характеризується запальними властивос-

тями. Фізіологічне значення гестагенів у ендометрії пов'язане з впливом і зниженням експресії естрогенних рецепторів, чому відводиться своя профільна дія у розвитку ГПЕ [10, 13].

Основними побічними ефектами можуть бути збільшення маси тіла, набряки, головний біль, тромбофлебіт, підвищений тиск. Досить популярно описано й надано рекомендації щодо лікування за допомогою левоноргестрел-релізинг-системи (ЛНГ-ВМС) [22, 24] (табл. 5).

Таблиця 5

**Прогестини, що використовують
під час консервативного лікування
гіперпластичних процесів у ендометрії**

Прогестини	Спосіб застосування	Застосовувані дози	
Медроксипрогестерону ацетат	Перорально безперервно	Високі	100–200 мг/добу
		Низькі	2,5–20 мг/добу
		Звичайні	10–20 мг/добу по 10–12 діб/цикл
			150 мг кожні 90 діб
Мегестролу ацетат	Перорально циклічно	Високі	80–320 мг/добу
		Низькі	40 мг/добу
Норетиндрону ацетат	Ін'єкційно	Звичайні	5–15 мг/добу
			14 мг/добу по 10–12 діб/цикл
Прогестерон	Перорально безперервно	Звичайні	100–300 мг/добу
ЛНГ-ВМС	Перорально циклічно	Звичайні	20 мкг/добу

У табл. 5 наведені прогестини, які використовуються при лікуванні гіперпластичних процесів у ендометрії, запропоновані в останньому протоколі МОЗ України.

Починаючи з 60-х років минулого століття, на міжнародному ринку з'явилося чимало різних препаратів, застосовуваних для лікування гіперплазії ендометрію, зокрема гестагенів (табл. 6).

Вихід різних гестагенів на міжнародний ринок

Роки виходу				
60-ті	70-ті	80-ті	90-ті	2000-ні
Норгестрел	Про-мегестрон	Но-мегестролу ацетат		
Норетиндрону ацетат	Норгестріє-нон	Мегестролу ацетат		
Норетинодрел	Левонор-гестрел	Медрогестон		
Медроксипрогестерону ацетат	Ципротерону ацетат	Гестринон		
Лінестренол		Гестонорм		
Гідроксипрогестерону капронат		Дезогестрел		
Хлормадинону ацетат		Дидрогестерон		
		Гестоден	Дієно-гест	Дроспі-ренон
Норгестрел	Промегестрон	Номегестролу ацетат		

Серед багатьох існуючих класифікацій рекомендуємо користуватися поданою на рис. 1.

У деяких зарубіжних публікаціях було вказано на блокаду гестагенами ділення клітинного циклу в G0/S1, хоча подальші дослідження вказують на помірне зниження даного циклу.

В інших роботах повідомлялося, що прогестини мають антиангіогенний вплив при PE. У дослідженнях на клітинах Ісікави було встановлено їхнє інгібування естрогеніндукованої продукції VEGF [10]. У подальших роботах є докази індукції апоптозу. При гестагенній терапії виникають зміни на початку лікування, що призводить до зменшення залозового епітелію ендометрію [7, 14]. Після гестагенної терапії виникають зміни у диференціації клітин. Зміни у гістологічній структурі ендометрію після терапії протягом 12–24 тижнів включають ме-

таплазію різного характеру, втрату клітинної атипії, зниження співвідношення залоз і стромы, цитопенію, зменшення мітотичної активності. Індукція диференціації та дозрівання клітин при РЕ виникає шляхом інгібування активності Vcl-2, що може бути частиною молекулярного механізму терапії гестагенами.

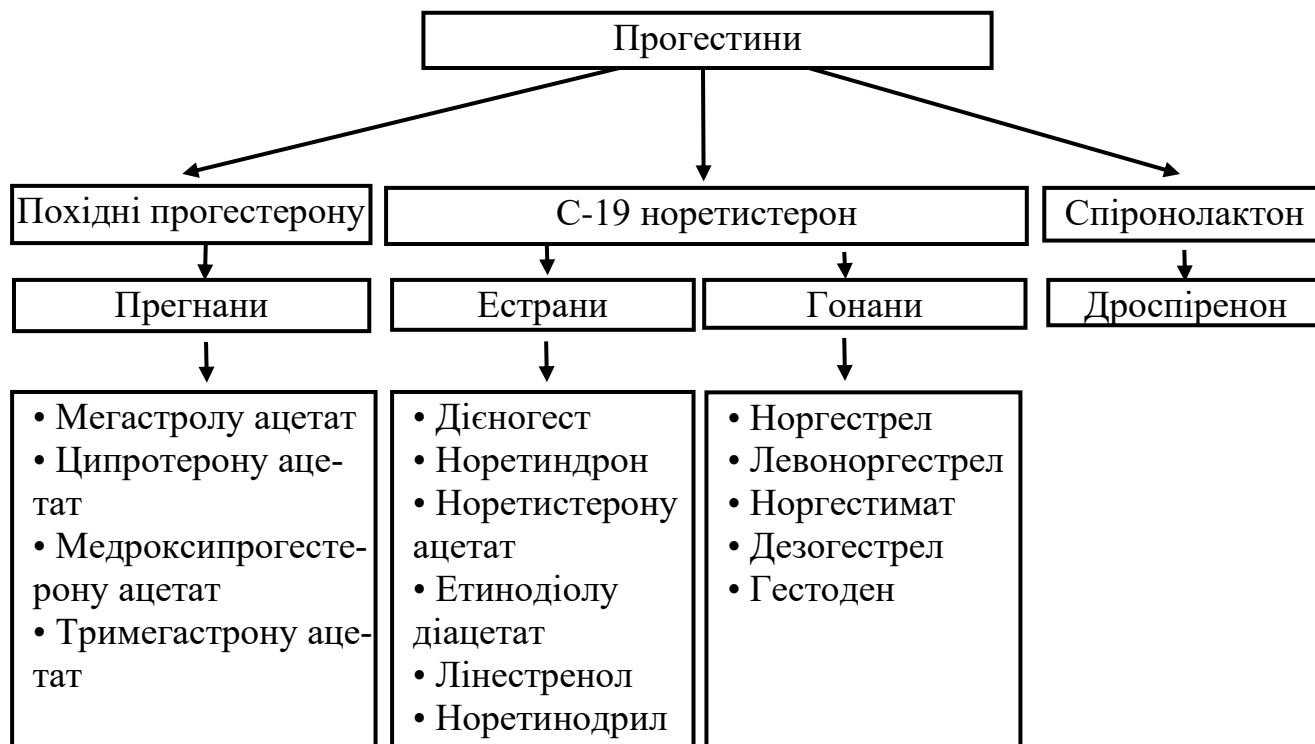


Рис. 1. Класифікація гестагенів

Використання прогестинів у репродуктивній системі потенційно спричинює досить сильний протизапальний ефект. Деякі закордонні дослідження свідчать про здатність даного гормону знижувати запалення при РЕ. Застосування прогестинів дає змогу змінити субпопуляцію лімфоцитів у ендометрії та приводить до імунологічного пригнічення комплексної атипової гіперплазії. Застосування прогестинів запобігає вивільненню металопротеїнази — речовини, яка володіє запальними властивостями [20, 33].

При використанні гестагенних препаратів з метою лікування гіперпластичного процесу без атипії немає необхідності розглядати гістеректомію як терапію першої лінії захисту, оскільки використані терапевтичні заходи забезпечують гістологічну та симптоматичну ремісію у більшості жінок, що дає можливість уникати ускладнень.

Фізіологічне значення використання прогестагенів полягає у протидії естроген-індукованій проліферації ендометрію та індукції диференціації клітин. Вони викликають зниження експресії ER при їхньому посиленому розпаді та зменшенні синтезу даних рецепторів, інгібують проліферацію ендометріальних клітин [30, 31].

Жінкам, у яких виявлено досить високий рівень індексу маси тіла — 35 кг/м² (або вище) та високий ризик рецидивування гіперпластичного процесу, рекомендовано при лікуванні проводити біопсію ендометрію кожні 6 міс.

Для лікування дані заходи, за даними літератури, є першим варіантом вибору призначення ЛНГ-ВМС; пероральні гестагени є другою, кращою альтернативою.

Показаннями до **гістеректомії** є:

- відсутність бажання жінки зберегти свою фертильність;
- під час подальшого спостереження відбувається прогресування гіперпластичного процесу до атипового;
- в аналізах немає позитивної зміни у гістологічній картині (незважаючи на 12 міс. лікування);
- після закінчення лікування гіперпластичного процесу виникає рецидив даного захворювання;
- виявляються симптоми маткової кровотечі;
- пацієнтка відмовляється проходити лікування або дотримуватися його параметрів.

Жінкам у постменопаузальному періоді, особливо за наявності атипових форм ГПЕ, необхідно рекомендувати двобічну сальпінгоофоректомію разом з тотальною гістеректомією. За даними зарубіжних і вітчизняних дослідників, ці засоби досить перспективні при використанні лапароскопічного методу [20, 29].

Потужним нестероїдним антагоністом, а також селективним модулятором рецепторів естрогенів, що індукує експресію PR, є **Тамоксифен**. Він може мати агоністичні властивості залежно від тканин організму та виду тварин. При використанні разом з гестагенами дає впливовий терапевтичний ефект на розвиток PE. У зарубіжних дослідженнях на лабораторних мишах з підшкірною аденокарциномою ендометрію людини цей препарат показав чітку тенденцію до регенерації PR, але він значно зменшив зростання клітин пухлини. Проте подальший розвиток даної терапії не дає змоги отримувати більше результатів,

оскільки пухлини стають усе стійкішими до використання гормональної терапії [1, 31].

Міфепристон (МРА) — антипрогестинний препарат з дією на РР у два-десять разів вищою, ніж у гестагенів. Володіє такою дією, як агоніст РР. При використанні з МРА дає досить ефективний результат у пригніченні проліферації, ніж лише міфепристон або МРА. В інших дослідженнях були результати, які свідчать про вплив даного препарату на пригнічення зростання та метастазування клітин аденокарциноми з дозозалежним методом, він також сприяє апоптозу клітин при РЕ [25, 33].

Щодо **інгібіторів ароматази** існує багато даних, які свідчать про надмірне порушення конверсії андрогенів у жировій тканині в естрогени, за рахунок чого виникає гіперестрогенний стан в організмі. Існують роботи, які підтверджують вплив гестагенів та інгібіторів ароматази на розвиток і прогресування ракових ендометріальних процесів, коли виникає необхідність зберегти репродуктивні органи [10, 33].

Використання **аналогів ГнРГ** для лікування ГПЕ досить ефективно зарекомендувало себе. Число досліджень надають нам перспективні результати відповіді на запропоновану терапію. Проблеми використання даної терапії включають у себе високу вартість препаратів і ризик розвитку остеопорозу.

Сьогодні відомі результати за наявності протипоказань для хірургічного лікування або бажання жінки зберегти свою репродуктивну функцію. Даній групі призначали норетистерону ацетат по 500 мг на тиждень протягом 3 міс. та трипторелін депо по 3,75 мг на місяць протягом 6 міс. Через 5 років контрольного дослідження регрес відбувся у 16 з 19 пацієнок, у трьох був прогрес або персистенція проліферативного стану ендометрію [3, 16, 25].

Андрогени мають стерановий скелет і належать до групи С19-стероїдів. Найактивніший та найважливіший з них тестостерон, утворюється у клітинах Лейдіга, під впливом лютеїнізуючого гормону з ацетату (прегненолон, прогестерон, 17 α -гідроксипрогестерон, андростендіон). З даних літератури відомо, що наявність у жіночому організмі чоловічих статевих гормонів є досить необхідною субстанцією як з позиції попередників естрогенів, так і власного фізіологічного прояву. Вони сприяють стимуляції еритропоезу, анаболізму білків, росту волосся.

Загальний вміст усіх фракцій андрогенів у периферичній крові жінки перевищує вміст інших стероїдних гормонів, а концентрація тестостерону значно більша, ніж естрадіолу [7, 25, 27].

При призначенні андрогенних або анаболічних препаратів потрібно враховувати вплив на організм людини, протипоказання, вибір препарату та дози, особливості застосування в жіночому організмі. Дослідження показали, що андрогени здатні підвищувати експресію PR при PE.

Досить пильну увагу привертає до себе лікування гіперандрогенних або інших станів чистими андрогенами або за допомогою блокування андрогенних рецепторів, що могли призвести до виникнення даного патологічного стану. З цією метою досить широко використовують нестероїдні антиандрогени (ципротерону ацетат, хлормадинону ацетат, дроспіренон), які володіють вираженою гестагенною активністю [6, 21, 24].

Даназол досить ефективно знижує прояви ГПЕ, призначається дозою 400 мг на добу протягом 3 міс. Проте більш пізні дослідження виявили у 17 % жінок рецидивування процесу.

Стовбурові клітини відіграють велику роль у регенерації та відновленні ендометрію. Існують дані, які підтверджують, що дефекти у стромальних фібробластах ендометрію можуть призводити до маткового фактора безпліддя, ендометріозу та патологічних станів у тканині. Стовбурові клітини менструальної крові можливо ідентифікувати для відтворення індукованих плюрипотентних стовбурових клітин. Отримані з пуповини людини мезенхімальні стовбурові клітини можуть слугувати для відновлення ушкодженої тканини ендометрію. Останнім часом застосування дорослих стовбурових клітин для лікування PE дає певні позитивні результати, можливо, вони стануть підґрунтям для перспективного використання [14, 31].

Абляція ендометрію. Досить детально дані зміни описані у державному протоколі. Трансцервікальна гістероскопічна абляція ендометрію запропонована як дієвий метод, проте потрібно зауважити, що вона не завжди дає змогу оцінити ефективність здійснюваної терапії, оскільки побічним ефектом є склеювання стінок ендометрію та відсутність доброго ефекту після лікування, тому використання даного методу досить обмежене.

Алгоритм ведення пацієнток з патологічними проявами в ендометрії

За наявності ГПЕ ми виконуємо роздільне вишкрібання матки гістероскопічно або стаціонарно та направляємо матеріал на дослідження кваліфікованому патоморфологу із зазначеними додатковими

індивідуальними даними, що допоможе сформулювати діагноз, який буде перспективним для лікаря і пацієнта. Згідно з нашим державним протоколом, для діагностики є необхідною констатація стану ендометрію, проведена в амбулаторних умовах. Для підтвердження діагнозу та подальшої тактики лікар-акушер-гінеколог має розробити подальшу тактику та визначити схему застосування лікарських засобів [12, 33].

Вироблення єдиної тактики лікаря і пацієнтки досить проблематично сьогодні, інколи жінка звертається за допомогою до комп'ютерних технологій, не завжди професійних порад й отримує інформацію, яка, на її погляд, допоможе зберегти репродуктивну систему. Акушерам-гінекологам необхідно використовувати дані консилиуму та надавати допомогу, яка має задовольнити як жінку, так і лікаря. Надалі застосовується тактика, яка включає консервативні засоби, описані вище, і дає нам змогу контролювати даний вид лікування та визначати подальший перебіг захворювання. На жаль, сьогодні не встановлено тих маркерів, що відповідають за розвиток канцерогенезу в організмі жінки [14, 23, 28].

У багатьох дослідженнях показано суттєве значення факторів, які забезпечують апоптозні процеси у підтримуванні тканинного гомеостазу в ендометрії та його зв'язок з рецепторами до статевих гормонів. У клітинах ендометрію відбуваються циклічні фазові зміни активності рецепторів до естрогенів і прогестерону. Баланс про- й антиапоптозних маркерів знаходиться під впливом певних стероїдних гормонів, які зазнають власних коливань. Баланс проапоптозних й антиапоптозних факторів у ендометріальній тканині знаходиться також під впливом стероїдних гормонів.

У деяких роботах зазначається про необхідність дослідження маркера p53, який при вивченні у залозовому компоненті ендометрію може свідчити про злоякісність даних клітин. Також вивчено прояви антиапоптозного протеїну bcl-2, рівень якого був високим при типовій гіперплазії ендометрію, а при атипівій гіперплазії й аденокарциномі виявлені знижені показники [5, 31].

Під час проведення імуногістохімічного дослідження розвитку рецепторного статусу в ендометрії було виявлено, що рівні ER та PR є надійними та перспективними показниками. У 90 % клітин наявність даних рецепторів є прогресивною ознакою, при малігнізації процесу дані показники змінюються у бік зменшення через наявність атипівих клітин з низьким вмістом рецепторного статусу.

ER-рецептори мають свій максимальний прояв у залозових клітинах у середній та пізній стадіях проліферації, PR — у пізній проліферативній та ранній фазах секреції.

При вивченні розвитку гіперпластичних процесів у ендометрії важливе значення надається наявному порушенню та концентрації прогестеронових рецепторів, при зниженні або відсутності яких виникає реалізація антипроліферативних ефектів прогестерону, що може призводити до дискоординації ендометріального реконструювання та розладів у системі ангіогенезу й проліферативної трансформації. Дані, отримані при імуногістохімічному дослідженні, дають змогу підвищити ефективність коригувальної терапії [15, 18].

Гіпоксія в організмі, особливо її тканинна форма, здатна запуснути як загальні оздоровчі, так і небезпечні процеси. Управління достатнім рівнем кисню є досить важливою ознакою як у здоровому організмі, так і при патології. Науковці сьогодні вважають перспективним дослідження універсальності регуляції VEGF при зниженні насиченості кисню у тканині. Гіпоксичні фактори проваюють зростання експресії VEGF [10, 16, 27].

В організмі людини Hif-1 α синтезуються клітиною стабільно, але вони знищуються при достатньому рівні кисню, при його зниженій концентрації дані маркери поєднуються з іншими факторами та проникають у ядро клітини.

Ангіогенез у пухлині являє собою форму швидкого зростання сітки кровоносних судин, що постачають у цю ділянку поживні речовини, кисень та виділяють складові метаболізму. Клітини пухлини спроможні виділяти специфічні молекули, які посилюють сигнали у навколишнє середовище, за рахунок чого відбувається активація певних генів, що підвищують активність ангіогенезу.

При фізіологічному ангіогенезі судини підпорядковані чіткій ієрархії, яка починає порушуватися при патологічному ангіогенезі [10, 22, 29].

При поєднаних порушеннях або інших тяжких змінах необхідно проводити консультування із суміжними спеціалістами для розв'язання даної проблеми, збільшення тривалості та якості життя пацієнтів.

ВИСНОВОК

Порушення проліферативних процесів ендометрію є актуальною проблемою внаслідок високих економічних витрат для досягнення позитивного результату. В економічно розвинених країнах витрачається досить багато коштів на лікарські засоби, оперативні втручання для ліквідації виниклих порушень, покращення якості життя пацієнтки.

Одержано результати ретроспективного та проспективного досліджень у жінок з фізіологічним, гіпопластичним, гіперпластичним ендометрієм, описано зміни, які виявляються внаслідок обстеження, на основі багатьох аналізів: генетичних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних тощо. З урахуванням даних патологічних змін вирішуються основні питання діагностики стану ендометрію, що особливо коректно у перименопаузальному та постменопаузальному періодах, коли їхні результати свідчать про високу ймовірність переходу до малігнізації.

Пошук на сучасному етапі розвитку медичної науки високоінформативних і мінімально інвазивних методів діагностики стану тканинної системи дає змогу залучати додаткові діагностичні критерії.

Комплексний підхід до розгляду патологічних проявів у ендометріальній тканині має свої перспективи у визначенні категорії пацієнтів, призначенні адекватного методу терапії та досягненні високого рівня одужання, особливо при використанні його на ранніх етапах діагностики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гроховська М. В. Кореляційні паралелі на клітинному рівні при гіперпроліферативних процесах ендометрію. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 19 (2). С. 58–61.
2. Імуногістохімічне визначення експресії білків p53, p21waf1/cip1, p16ink4a та Ki-67 в епітеліальних клітинах хворих на залозеву та атипovu гіперплазію ендометрію / Бучинська Л. Г. та ін. *Онкологія*. 2006. № 8 (2). С. 13–16.
3. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрію в жінок у пременопаузі / Рожковська Н. М. та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 4 (54). С. 39–45.
4. 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.
5. Кондратюк В. К., Ракша І. І., Горбань Н. Є. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 32–38.
6. Корчинська О. О., Созанська М. А. Сучасні аспекти ведення пацієнток з аномальними матковими кровотечами. *Україна. Здоров'я нації*. 2021. № 1 (3).
7. Кучменко О. Б., Марченкова А. І. Молекулярна біологія клітин. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2021.
8. Марічереда В. Г., Рожковська Н. М., Бикова Н. А. Раннє прогнозування ризику розвитку раку тіла матки у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрію. *Укрмедпатентінформ*, 2019.
9. Особливості клінічного перебігу та патоморфологічна картина ендометріозу яєчників і аденоміозу в жінок репродуктивного віку / Гладчук І. З. та ін. *Reproductive endocrinology*. 2022. № 65. С. 23–28.
10. Спринджук М. В. Ангіогенез. *Морфологія*. 2010. № 4 (3). С. 4–13.

11. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрію / Бенюк В. О. та ін. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 4. С. 7–18.
12. Хасхачих Д., Потапов В., Гарагуля І. Роль біомаркерів для діагностики, диференціальної діагностики і вибору лікувальної стратегії при гіперплазії і раку ендометрію у жінок. *Grail of Science*. 2022. № 18/19. С. 372–385.
13. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment / Guo Y. et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022. P. 1–9.
14. Apoptotic and predictive factors by Bax, Caspases 3/9, Bcl-2, p53 and Ki-67 in prostate cancer after 12 Gy single-dose / Pisani C. et al. *Scientific reports*. 2020. № 10 (1). P. 1–10.
15. 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.
16. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors / Giannela L. et al. *Diagnostics*. 2020. № 10 (7). P. 474–479.
17. Cancer susceptibility gene mutations in type I and II endometrial cancer / Long B. et al. *Gynecologic oncology*. 2019. № 152 (1). P. 20–25.
18. Cancer-Associated Fibroblasts in the Hypoxic Tumor Microenvironment / Kim I. et al. *Cancers*. 2022. № 14 (14). e3321.
19. 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.
20. Comparing laparoscopy and laparotomy procedures in the radical hysterectomy surgery for endometrial cancer: a basic review / Haddad S. et al. *American Journal of Translational Research*. 2021. № 13 (4). e2456.
21. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution / Lv H. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022. Feb 22. P. 119 (8).

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

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

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

25. Endometrial Carcinoma: Molecular Cytogenetics and Transcriptional Profile / Brunetti M. et al. *Cancers*. 2022. № 14 (14). P. 35–36.

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

27. Expression of EGFR family and p53 in a patient with Synchronous Primary Endometrial Adenocarcinoma and Clear Cell Renal Carcinoma: a Case Report / Martins P. F.-da-S. et al. *Brazilian Journal of Oncology*. 2019. № 15. P. 1–7.

28. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is dispensable for host defense of group B streptococcus colonization and infection / Lum G. R. et al. *Journal of innate immunity*. 2021. № 13 (6). P. 389–401.

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

30. Molecular Signaling Regulating Endometrium-Blastocyst Cross-talk / Massimiani M. et al. *Int J Mol Sci*. 2019. Dec 18. № 21 (1). P. 23–28.

31. Robinson N. J., Schiemann W. P. Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers*. 2022. 14 (3). P. 808.

32. 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.

33. Targeting Wont signaling in endometrial cancer / Fatima I. et al. *Cancers*. 2021. № 13 (10). P. 23–51.

34. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review / Hutt S. et al. *Acta oncologica*. 2019. № 58 (3). P. 342–352.

ЗМІСТ

Список скорочень.....	3
Передмова	4
Ендоетріальна тканина та її функціонування.....	5
Гістологічна діагностика патології ендометрію	8
Гіпопластичні стани ендометріальної тканини	12
Діагностичні критерії.....	16
Лікування	17
Принципи лікувальних заходів при гіпопластичних станах ендометрію.....	18
Гіперпластичні стани ендометріальної тканини.....	22
Лікувальна тактика при гіперпластичних процесах.....	29
Висновок	38
Список літератури.....	39

Навчальне видання

**ГІПОПЛАСТИЧНІ ТА ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ЗМІНИ
В ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ ТКАНИНІ**

Методичні рекомендації

Укладачі:

З. В. Чумак, М. В. Шаповал, Н. А. Бикова,
Л. В. Мніх, Г. В. Кожухар, В. Л. Кожаків, Г. В. Шитова

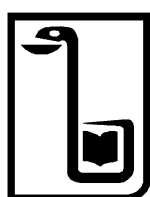
Формат 60x84/16. Ум.-друк. арк. 2,53. Тираж 100. Зам. 2591.

Одеський національний медичний університет
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
тел: (048) 723-42-49, факс: (048) 723-22-15
e-mail: office@onmedu.edu.ua
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГІПОПЛАСТИЧНІ ТА ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ЗМІНИ В ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ ТКАНИНІ

Методичні рекомендації



Одеса

ОНМедУ

2023