

## ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Павловская М.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*На основании определения маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного и оксидативного статуса у женщин репродуктивного возраста при гиперплазии эндометрия разработаны новые методы диагностики и лечения этой патологии, что позволяет сформировать группы риска и своевременно провести рациональную эффективную коррекцию для обеспечения профилактики рецидивирования.*

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, Ki-67, ММП-9, циклин D1, гормоны, перекисное окисление липидов, лечение, диагностика, профилактика.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у женщин репродуктивного возраста является потенциальной причиной снижения фертильности и риска развития онкологической патологии. Частота этой патологии не имеет тенденции к снижению и достигает 17,5% у этой категории женщин. Возникновение повторных эпизодов ГЭ (44,1–64,7%) и онконастороженность (до 45,1%) являются решающими факторами в выборе ординоносущих операций, лишая пациентов возможности реализации репродуктивной функции [1, 4, 5, 7].

Сложность и неоднородность патогенеза ГЭ и разнообразие мнений относительно его отдельных звеньев создают затруднения в назначении патогенетически обоснованной терапии [3, 8, 9, 11, 14]. На сегодняшний день до конца не ясны механизмы неэффективности гормонального лечения отдельных пациентов с ГЭ, а также – причины возникновения рецидивов заболевания. Поэтому применение только традиционного гормонального лечения, действующего на системном уровне, в ряде случаев не обеспечивает должного эффекта [6, 10, 12, 13].

Нечувствительность клеточ-мишеней к гормональной терапии при ГЭ во многих случаях обусловлена переключением клеточной регуляции на гормон-независимые и рецепторные механизмы [1, 3, 5]. Поэтому изучение иммуногистохимических маркеров, определяющих степень дисрегуляции клеточного цикла, позволит охарактеризовать интенсивность тканевой перестройки при различных вариантах ГЭ и выявить триггерные факторы нарушения тканевого ремоделирования.

Исследование маркеров апоптоза, пролиферации, рецепторного статуса и оксидативного стресса для определения интенсивности пролиферативных процессов эндометрия позволит усовершенствовать тактику ведения пациентов, а разработка на этой основе новых методов прогнозирования, коррекции и профилактики ГЭ будет способствовать предотвращению рецидивирования патологии и сохранению репродуктивного здоровья женщин.

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

### Материалы и методы

На основании информированного согласия в исследование включались пациенты репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным диагнозом ГЭ, при отсутствии гормональной терапии на протяжении последних 3 месяцев. Критерии исключения: злокачественные новообразо-

вания гениталий; сочетанные доброкачественные заболевания матки, являющиеся показанием к гистерэктомии; общие противопоказания для проведения инвазивных внутриматочных вмешательств; тяжелые экстрагенитальные заболевания и инфекционные процессы мочеполовой системы.

Обследованы 196 женщин за период 2012–2015 гг., находившихся на лечении в отделении гинекологии учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №4 г. Гродно». Основная группа (n=160) разделена на 3 группы. Первая – 56 пациентов с простой ГЭ: впервые выявленная (1в группа, n=42) и рецидивирующая (1р группа, n=14). Вторая группа (n=42) – женщины со сложной ГЭ: впервые выявленная (2в группа, n=32) и рецидивирующая (2р группа, n=10). Третья группа (n=62) – пациенты с ГЭ и прогнозируемым риском ее рецидива: 1 подгруппа – получавшие традиционное лечение (n=31) с входящими в ее состав 1а (простая ГЭ, n=21) и 1б (сложная ГЭ, n=10) подгруппами и 2 подгруппа (n=31): 2а (простая ГЭ, n=21) и 2б (сложная ГЭ, n=10) подгруппы, которым была назначена оптимизированная терапия. Контрольную группу составили 36 пациентов без патологии эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах эндометрия, помещенных на стекла, покрытые поли-L-лизинном. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к матриксной металлопротеиназе 9 (ММП-9) и циклину D1 ("LabVision", США). Изучение рецепторного аппарата эндометрия включало оценку экспрессии эстрогеновых (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР), маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия. Использовались моноклональные антитела к  $\alpha$ -ЭР (клон SP1, разведение 1:200), ПР (клон YR85, разведение 1:350), Ki-67 (клон MIB-1). Применяли стрептавидин-биотиновую систему детекции КР-500. На спектрофотометре «СФ-46» (Россия) определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитарной массе, уровни  $\alpha$ -токоферола, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا, нитрат/нитритов и активности каталазы оценивали на спектрофлуориметре «Solar» SM 2203 (Беларусь). Содержание гормонов (дигидроэпиандростерон (ДГЭА), прогестерон, тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и пролактин) в плазме крови определяли с использованием иммуноферментного анализатора третьего по-

колениа "АхSYM" (2004 г., США). УЗИ органов малого таза проводили на аппарате Philips Envisor-C HD.

Материал исследования обработан на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel» с предварительной проверкой соответствия оцениваемых показателей на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения и критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. В случаях нормального распределения использовали критерий Стьюдента, а в случае, отличном от нормального – Mann-Whitney U-test для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  (Chi-square, Chi-square Yates corrected). Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену. Для более глубокой интерпретации данных использован метод дискриминантного анализа.

### Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту (27,93±5,52 лет, 29,79±4,87 лет, 28,56±5,38 лет, 30,7±4,64 лет, 27,02±5,42 лет и 27,33±4,93 лет в 1в, 1р, 2в, 2р и контрольной группах, соответственно (pKruskal-Wallis=0,2278)). Регулярный менструальный цикл отмечен у 100% женщин без патологии эндометрия, в группе с простой ГЭ - у 57,1%, со сложной ГЭ - у 37,2% (p<0,05). Дисменорею в 3 и в 8 раза чаще имели женщины первой и второй групп по сравнению с контрольной (p<0,05). Практически у всех пациентов с ГЭ одновременно выявлялись 2-3 жалобы. У пациентов с простой ГЭ (1в и 1р групп) зарегистрировано появление длительных задержек менструаций, сменяющихся обильными длительными менструациями и ациклическими маточными кровотечениями ( $\chi^2_{2к-1в}=55,95$ ,  $рк-1в=0,000$ ,  $\chi^2_{2к-1р}=27,93$ ,  $рк-1р=0,000$ ,  $\chi^2_{21в-1р}=1,36$ ,  $р1в-1р=0,2435$ ,  $\chi^2_{21в-2в}=13,28$ ,  $р1в-2в=0,0003$ ,  $\chi^2_{21в-2р}=13,25$ ,  $р1в-2р=0,0003$ ,  $\chi^2_{21р-2в}=2,65$ ,  $р1р-2в=0,1037$ ,  $\chi^2_{21р-2р}=3,70$ ,  $р1р-2р=0,0543$ ). Женщины со сложной ГЭ (2в и 2р групп) практически с равной частотой предъявляли жалобы на мено- и метроррагии и опсомено-рею ( $\chi^2_{2к-2в}=36,59$ ,  $рк-2в=0,000$ ,  $\chi^2_{2к-2р}=34,86$ ,  $рк-2в=0,000$ ,  $\chi^2_{22в-2р}=0,47$ ,  $р2в-2р=0,4918$ ,  $\chi^2_{21в-2в}=1,04$ ,  $р1в-2в=0,3078$ ,  $\chi^2_{21в-2р}=1,78$ ,  $р1в-2р=0,1818$ ,  $\chi^2_{21р-2в}=4,38$ ,  $р1р-2в=0,0363$ ,  $\chi^2_{21р-2р}=4,61$ ,  $р1р-2р=0,0318$ ). ГЭ развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний у 64,3% при простой ГЭ и 76,2% – при сложной ГЭ (p<0,05), два и более заболевания были у каждой второй женщины со сложной (52,4%). Двое родов в анамнезе у пациентов 1в группы был на 24,2% больше, чем в контрольной и на 15,2% меньше, чем во 2р (p<0,05). У обследованных женщин второй группы в анамнезе чаще встречалось наличие вакуум-аспираций и самопроизвольных выкидышей, по сравнению с пациентками первой и контрольной групп (p>0,05).

Статистически значимых различий уровней ДГЭА, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ЛГ, ФСГ и пролактина в сыворотке крови пациентов обследованных групп в сравнении с группой контроля не выявлено и их концентрации находились в пределах референтных значений (p>0,05).

Оценка рецепторного статуса эндометрия у обследованных женщин показала стойкое ядерное окрашивание ядер желез эндометрия, клеток стромы и гладкомышечных элементов. Установлено,

что среди женщин группы контроля и пациентов с рецидивирующей простой и сложной ГЭ существуют достоверно значимые различия в экспрессии ЭР. Аналогичные результаты были получены при анализе экспрессии рецепторов прогестерона.

В 1в группе выявлено, что экспрессия ПР превышала экспрессию ЭР со статистически значимой разницей как в железах (12,8 ± 0,7 против 8,5 ± 1,2, p=0,004), так и в строме (12,2 ± 0,6 против 7,2 ± 0,5, p=0,0007). Во 2в группе статистически значимых различий не выявлено при тенденции к увеличению ПР относительно ЭР в строме (8,2 ± 2,0 против 4,5 ± 0,7, p=0,07). Количество позитивных ЭР в железах и стромальном компоненте не имело статистически значимых различий в 1в и 2в группах, подобно уровню ПР. Практически у половины женщин в обеих группах имело место нерегулярное распределение метки ЭР и/или ПР, вплоть до их полного исчезновения. При этом наибольшее число «рецептор-негативных» зон (70%) приходилось на ЭР в обеих группах в сравнении с ПР. Состояние ЭР в строме эндометрия было аналогично описанному выше в эпителии желез в обеих подгруппах сравниваемых групп, а уровень ПР не имел статистически значимой разницы с группой контроля. При сравнительном анализе уровня ЭР и ПР выявлено, что экспрессия ПР превышала экспрессию ЭР как в эпителии желез (p=0,004; p=0,034), так и клетках стромы эндометрия (p=0,001; p=0,013) в 1в, 1р и 2в, 2р группах соответственно. Соотношение ЭР/ПР снижалось относительно группы контроля (1,0) до 0,5 в железах и 0,4 в строме при простой ГЭ; 0,7 и 0,75 в железах и строме при сложной. При сложной ГЭ соотношение ЭР/ПР было выше, чем при простой, что объясняется снижением содержания двух типов рецепторов.

По нашим данным, количество женщин с высоким иммуногистохимическим индексом (ИГИ) (11 - 15 баллов) ПР в железах и строме составило 71,4% и 56,25%; 66,7% и 46,8% при простой и сложной ГЭ соответственно, в то время, как процент женщин с высоким индексом ЭР в железах и строме - 33,3% и 34,3%; 28,5% и 28,1% (p<0,05 в сравнении с аналогичным показателем для ПР). Количество пациентов с низким индексом ПР (1-5 баллов) в железах и строме составляет 7,1% и 12,5%; 11,9% и 9,3% при простой и сложной ГЭ соответственно, в то время, как частота пациентов с низким индексом ЭР - 16,7% и 12,3%; 19,1% и 15,65% в железах и строме при простой и сложной ГЭ, соответственно (p<0,05 в сравнении с аналогичным показателем для ПР).

При исследовании прооксидантно-антиоксидантного равновесия у обследованных женщин зарегистрировано более высокое содержание ДК, МДА в плазме крови пациентов основной группы по сравнению с практически здоровыми (на 31,8% и 28,6% соответственно), особенно у женщин со сложной ГЭ (119,7% и 85,7%), что свидетельствует о более высокой интенсивности ПОЛ. Напряжение системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в эритроцитарной массе у женщин 1р, 2в и 2р группах проявлялось достоверным снижением активности каталазы по сравнению с группой контроля. Так, активность каталазы у пациентов с простой впервые выявленной ГЭ составила 21,77 ммоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/мин/гНв, а у женщин со сложной впервые выявленной ГЭ - 20,81 ммоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/мин/гНв, в то время, как в группе женщин с рецидивирующей сложной ГЭ - 20,51 ммоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/мин/гНв.

По нашим данным, коэффициент корреляции составил Спирмена R=-0,2721, p=0,0017. То есть полу-

ченные нами результаты свидетельствуют о том, что, чем больше значение каталазы, тем меньше значение ДК. При расчете соотношения каталаза/ДК в группах обследованных пациентов установлены статистически значимые различия, указывающие на риск возникновения рецидива ГЭ. Значения соотношения каталаза/ДК < 20 сопровождается рецидивом ГЭ и характерны для женщин 1р и 2р групп, а для пациентов контрольной, 1в и 2в групп это соотношение составило  $\geq 20$ .

Нами выявлено, что пролиферация эпителия желез эндометрия значительно выше пролиферации клеток стромы ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии маркера пролиферации белка Ki-67 в эпителии желез эндометрия поздней фазы пролиферации составил  $67,73 \pm 3,2\%$ . Зафиксировано, что в строме нормального эндометрия экспрессия Ki-67 равна  $21,2 \pm 1,08\%$ . При этом эпителиально-стромальный индекс пролиферации по маркеру Ki-67 (ЭСИ Ki-67) равен 6,71. Минимальные значения ЭСИ Ki-67 при простой ГЭ (0,73) отражают превышение стромальной экспрессии ( $17 \pm 0,8\%$ ) над эпителиальной ( $13,26 \pm 0,8\%$ ) и выражаются в преобладании стромального компонента в эндометрии над эпителиальным. Мы выявили, что этот показатель в 9 раз отличается от значений ЭСИ Ki-67 нормального эндометрия поздней стадии пролиферации (6,73). Увеличение значения ЭСИ Ki-67 при прогрессировании процесса от простой ГЭ к сложной (2,46) проявляется в увеличении эпителиального компонента. По нашим данным, у женщин с обнаруженной экспрессией ММП-9 был достоверно выше и уровень экспрессии рецепторов эстрогена. Аналогичные результаты были получены и для ПР. Установлено, что уровень экспрессии ММП-9 при ГЭ составил  $3,6 \pm 1,0$  балла, что достоверно отличалось от данного показателя в неизменном эндометрии ( $1,3 \pm 0,7$  балла;  $p < 0,05$ ). При сложной ГЭ отмечалась тенденция к увеличению содержания ММП-9 по сравнению с простой ГЭ ( $3,8 \pm 0,7$  и  $3,5 \pm 0,9$  балла соответственно), а при рецидиве ГЭ достоверных различий мы не получили ( $p > 0,05$ ). При определении содержания циклина D1 при ГЭ выявлено повышение его экспрессии по сравнению с показателями в эндометрии в стадии пролиферации ( $p < 0,05$ ): в образцах ткани с ГЭ -  $3,8 \pm 0,6$  балла, в неизменном эндометрии -  $2,2 \pm 0,4$  балла. По нашим данным, экспрессия циклина D1 составляла  $3,6 \pm 0,5$  и  $4,1 \pm 0,2$  балла при простой и сложной ГЭ соответственно. Однако экспрессия этого белка в ткани эндометрия при рецидивирующей ГЭ составила в среднем  $4,1 \pm 1,1$  балла: при простой ГЭ  $4,0 \pm 1,2$  балла, при сложной  $4,3 \pm 0,5$  балла.

В ходе проведения дискриминантного анализа шаговым способом установлено, что наибольшее значение в прогнозировании риска рецидива ГЭ принадлежит циклину D1 и соотношению каталаза/ДК (значение кумулятивной доли объясненной дисперсии составило 96,7%).

На основании результатов дискриминантного анализа и оценки диаграммы рассеяния выявлено, что обследованные пациенты с рецидивом ГЭ имеют отличия от женщин с простой или сложной ГЭ. Наибольший вклад в эти отличия вносят экспрессия циклина D1 и соотношение каталаза/ДК. Низкие уровни прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и повышение экспрессии циклина D1 сочетаются с клиническими проявлениями рецидивирующей ГЭ. Следовательно, если уровень экспрессии циклина D1 в неизменном эндометрии  $\geq 2,6$  балла, а его повышение свидетельствует о неблагоприятном

исходе лечения ГЭ и риске рецидива заболевания.

Разработанное нами оптимизированное лечение заключалось в выборе варианта лечения в соответствии с результатами оценки прооксидантно-антиоксидантного статуса и иммуногистохимического исследования (2 подгруппа). При гистологическом варианте простой ГЭ, высоким или среднем ИГИ, правильном распределении, соотношении каталаза/ДК  $\geq 20$  и экспрессии циклина D1 < 2,6 баллов проводилась терапия дидрогестероном по 10 мг 2 раза в сутки с 5 по 25 день цикла в течение 6 месяцев. При гистологическом варианте простой ГЭ, низком ИГИ, дефектах распределения, а также сложной ГЭ, соотношении каталаза/ДК  $\geq 20$  и экспрессии циклина D1 < 2,6 баллов проводилась терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГНГ) 1 инъекция в месяц в течение 3 месяцев в режиме регрессионно-стабилизирующей методики. При соотношении каталаза/ДК < 20 при любом варианте ГЭ и повышении экспрессии циклина D1 > 2,6 баллов дополнительно к гормональной терапии для профилактики рецидива назначался комплексный препарат отечественного производства, содержащий силимарин - 55 мг и биен - 30 мг по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев [2].

После применения оптимизированной коррекции ГЭ уровень ДК и каталазы в плазме крови у женщин имел достоверные различия по сравнению с показателями до лечения: во второй подгруппе до и после лечения  $p$  ДК Wilcoxon в  $2a=0,0440$ , а в группе 2б  $p$  ДК Wilcoxon в  $1a=0,0233$  и  $p$  каталаза Wilcoxon в  $2a=0,0179$ ,  $p$  каталаза Wilcoxon в  $2b=0,0431$ . Проведенный контроль излеченности показал, что во 2а и 2б группах толщина эндометрия согласно УЗИ находилась в пределах нормы и составила  $0,48 \pm 0,13$  см и  $0,42 \pm 0,19$  см соответственно. Женщины группы 2а в 42,9% (9) после окончания курса лечения ГЭ запланировали беременность. На этапе прегравидарной подготовки им был рекомендован прием дидрогестерона с 16 по 25 день цикла 3 месяца. У пациенток этой группы наступила желанная беременность, которая в 100% случаев завершилась срочными родами и рождением детей весом  $3465,69 \pm 90,48$  г и с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Пациенты 2б группы в 60% случаев не планировали беременность и им была предложена левоноргестрел-содержащая система на 5 лет. Использование разработанной схемы противорецидивной дифференцированной коррекции способствовало нормализации процессов тканевого ремоделирования и позволило снизить частоту рецидивирования ГЭ на 32,25% по сравнению с применением традиционных схем коррекции.

### Выводы

1. Гиперплазия эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста чаще встречается у повторнородящих и повторнородящих замужних женщин ( $p < 0,05$ ), проживающих в городе. Хроническая экстрагенитальная патология встречается у 64,3% женщин с простой гиперплазией эндометрия и 76,2% – со сложной ( $p < 0,05$ ), два и более заболевания – у каждой второй женщины со сложной (52,4%). Риск рецидива патологии увеличивается у курящих на 23,7% ( $p < 0,05$ ). Клинические проявления гиперплазии эндометрия определяется морфологическим вариантом патологии и не определяют риск рецидива патологии.
2. Гиперплазия эндометрия обусловлена дезорганизацией тканевого обмена в эндометрии на фоне изменения рецепции, варибельностью распределения и изменением соотношения эстрогено-

вых и прогестероновых рецепторов. Рецепторные нарушения сочетаются с метаболическими, что подтверждается увеличением в плазме крови женщин с простой и сложной гиперплазией эндометрия уровней малонового диальдегида в 1,2 и 1,4 раза и диеновых конъюгатов в 1,1 и 1,7 раза, снижением активности каталазы в эритроцитарной массе в 1,1 и 1,2 раза соответственно ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$ ).

3. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста характеризуется изменением эпителиально-стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке матки. В основе увеличения пролиферативной активности желез лежит рост экспрессии маркера Ki-67. Степень активности тканевой перестройки отражает профиль экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в зависимости от уровня экспрессии эстрогенов ( $N=41,67159$ ,  $p < 0,05$ ) и прогестерона ( $N=23,13097$ ,  $p < 0,05$ ). Увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы в 3 раза при гиперплазии эндометрия происходит на фоне повышения экспрессии циклина D1 в 1,5-2 раза, что свидетельствует о нарушении циклических процессов роста и деградации эндометрия.

4. Рецидивирующие формы простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии развиваются вследствие увеличения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при простой ( $H_{\text{Kruskal-Wallis}}=55,39400$ ,  $p < 0,05$ ) и сложной ( $H_{\text{Kruskal-Wallis}}=46,24588$ ,  $p < 0,05$ ) формах патологии, выраженного нарушения регуляции клеточного цикла, проявляющейся двукратным увеличением экспрессии циклина D1 ( $p < 0,05$ ), что сопровождается максимально выраженными изменениями процессов липопероксидации (увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов в 2,4 и 2,8 раза уровня диеновых конъюгатов, в 1,3 и 2,2 раза содержания малонового диальдегида,  $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$ ) и снижением мощности антиоксидантной защиты (падение активности каталазы в 1,2 раза, супероксиддисмутазы в 1,3 раза,  $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$ ) у женщин с простой и сложной ГЭ соответственно по сравнению с практически здоровыми.

5. Риск развития повторных эпизодов гиперплазии эндометрия без атипии отражает прооксидант-

но-антиоксидантный статус крови женщин и степень индукции нормальной прогрессии клеточного цикла. Изменение соотношения каталаза/диеновые конъюгаты во взаимосвязи с усилением экспрессии циклина D1 определяют 96,7% мощности признаков, которые вносят наибольший вклад в развитие рецидива гиперплазии эндометрия. Биохимические показатели (соотношение ДК / каталаза  $< 20$ ) и показатель экспрессии циклина D1  $\leq 2,6$  баллов являются информативными критериями, позволяющими с высокой степенью прогностической точности (76,1%), чувствительности (82,8%) и специфичности (63,8%) обеспечить возможность прогнозирования возникновения повторных эпизодов гиперплазии эндометрия.

6. Применение дифференцированного комплексного метода противорецидивной коррекции гиперплазии эндометрия, включающее использование препаратов, нормализующих гормонально-метаболический гомеостаз и регулирующих процессы пролиферации и рецепции эндометриальной ткани (дидрогестерон, аГНГ, комплексный препарат, содержащий биен и силимарин) приводит к усилению мощности системы антиоксидантной защиты, что проявляется повышением активности каталазы на 14%, и сопровождается снижением процессов липопероксидации с падением уровня ДК в 1,3 раза ( $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$ ). Разработанный комплекс мероприятий оптимизирует органосохраняющее лечение пациентов, способствует купированию кровотечений, обеспечивает полноценное формирование нормальной структуры эндометрия, оптимизацию функционирования менструального цикла, что приводит к снижению частоты рецидива гиперплазии эндометрия на 32,25%, улучшению фертильности и реализации репродуктивной функции на 42,9% по сравнению с применением традиционных схем лечения. Использование разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на профилактику развития рецидива гиперплазии эндометрия, является клинически эффективным (93,54%) и фармакоэкономически целесообразным вследствие достижения суммарного экономического эффекта по Республике Беларусь в размере 34918 млн. руб.

### Литература

1. Биштави, А.Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / А.Х. Биштави, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман // Проблемы репродукции. – 2010. – №6. – С. 52-58.
2. Метод противорецидивной дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста: инструкция по применению / Л.В. Гутикова [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 8 с.
3. Нерешенные проблемы терапии сочетанных доброкачественных новообразований гормонально зависимых органов (обзор литературы) / И.Б. Манухин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, №4. – С. 176-179.
4. Antonsen, S.L. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers / S.L. Antonsen, L. Ulrich, C. Hogdall // Gynecol Oncol. – 2012. – Vol.125, №1. – P. 124-128.
5. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia / M.C. Salman [et al.] // J Gynecol Oncol. – 2010. – Vol.21, №2. – P. 97-101.

### Literatura

1. Bishtavi, A.H. Sovremennye predstavleniya o giperplazii ehndometriya i ehndometrial'noj intraehpitolial'noj neoplazii / A.H. Bishtavi, I.B. Manuhin, YU.YU. Tabakman // Problemy reprodukcii. – 2010. – №6. – S. 52-58.
2. Metod protivorecidivnoj differencirovannoj korrekcii giperplazii ehndometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: instrukciya po primeneniyu / L.V. Gutikova [i dr.]. – Grodno: GrGMU, 2014. – 8 s.
3. Nereshennye problemy terapii sochetannyh dobrokachestvennyh novoobrazovaniy gormonal'no zavisimyh organov (obzor literatury) / I.B. Manuhin [i dr.] // Russkij medicinskij zhurnal. – 2010. – T. 18, №4. – S. 176-179.
4. Antonsen, S.L. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers / S.L. Antonsen, L. Ulrich, C. Hogdall // Gynecol Oncol. – 2012. – Vol.125, №1. – P. 124-128.
5. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia / M.C. Salman [et al.] // J Gynecol Oncol. – 2010. – Vol.21, №2. – P. 97-101.
6. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical

6. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy / S.D. Reed [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.116, №2. – Pt 1. – P. 365-373.
7. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol.120, №1. – P. 43-46.
8. Daud, S. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S.S. Jalil, M. Griffin // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol.159, №1. – P. 172-175.
9. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / M. Morotti [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol.125, №3. – P. 536-540.
10. Haoula, Z.J. Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia / Z.J. Haoula, K.F. Walker, M.C. Powell // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol.159, №1. – P. 176-179.
11. Hylckama Vlieg, A. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device / A. Hylckama Vlieg, F.M. Helmerhorst, F.R. Rosendaal // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 2010. – Vol.30, №11. – P. 2297-2300.
12. Landrum, L.M. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer / L.M. Landrum, R.E. Zuna, J.L. Walker // *Clinical Gynecologic Oncology. Eight edition / Di Saia PJ, Creasman WT: Elsevier, 2012. – P. 123-129.*
13. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review / C.C. Gunderson [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol.125, №2. – P. 477-482.
14. Presence of endometrial adenocarcinoma in situ in complex atypical endometrial hyperplasia is associated with increased incidence of endometrial carcinoma in subsequent hysterectomy / K. Mittal [et al.] // *Mod Pathol.* – 2009. – Vol.22, №1. – P. 37-42.
- outcomes and implications of progestin therapy / S.D. Reed [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.116, №2. – Pt 1. – P. 365-373.
7. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol.120, №1. – P. 43-46.
8. Daud, S. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S.S. Jalil, M. Griffin // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol.159, №1. – P. 172-175.
9. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / M. Morotti [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol.125, №3. – P. 536-540.
10. Haoula, Z.J. Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia / Z.J. Haoula, K.F. Walker, M.C. Powell // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol.159, №1. – P. 176-179.
11. Hylckama Vlieg, A. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device / A. Hylckama Vlieg, F.M. Helmerhorst, F.R. Rosendaal // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 2010. – Vol.30, №11. – P. 2297-2300.
12. Landrum, L.M. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer / L.M. Landrum, R.E. Zuna, J.L. Walker // *Clinical Gynecologic Oncology. Eight edition / Di Saia PJ, Creasman WT: Elsevier, 2012. – P. 123-129.*
13. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review / C.C. Gunderson [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol.125, №2. – P. 477-482.
14. Presence of endometrial adenocarcinoma in situ in complex atypical endometrial hyperplasia is associated with increased incidence of endometrial carcinoma in subsequent hysterectomy / K. Mittal [et al.] // *Mod Pathol.* – 2009. – Vol.22, №1. – P. 37-42.

## ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND TREATMENT

*Pavlovskaya M.A.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*Based on the determination of markers of apoptosis, proliferation and oxidative receptor status in women of reproductive age in the endometrial hyperplasia it was developed new methods of diagnosis and treatment of this pathology, that allows to create risk groups and rational effective correction for the prevention of recurrence.*

**Key words:** hyperplasia of endometrium, progesterone and estrogen receptors, Ki-67, MMP-9, cyclin D1, hormones, lipid peroxidation, treatment, diagnostics and prevention.

Адрес для корреспонденции: e-mail: blackorchid89@mail.ru

Поступила 15.06.2015