

# Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки

Ю.Я. Круть, Н.А. Земляна

Запорізький державний медичний університет

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) характеризуються значною поширеністю, високим ризиком малігнізації та частим рецидивуванням.

**Мета дослідження:** виявлення факторів ризику виникнення рецидивів при ГПЕ у поєднанні з міомою матки на підставі дослідження клініко-анамнестичних даних та маркерів онкогенезу.

**Матеріали та методи.** У ході дослідження було обстежено 81 жінку з ГПЕ (34 жінки з простою гіперплазією ендометрія без атипії та 47 жінок з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії), які проходили лікування у гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №7» м. Запоріжжя. Пацієнток розподілили на групи з урахуванням наявності міоми матки (38 жінок без міоми та 43 жінки з міомою матки).

Жінкам проведені ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопія («Karl Storz», Німеччина). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували у патолого-анатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ. Рівні маркерів онкогенезу VEGF-A, Ki-67, APRIL, сурвініну та pPTEN у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням реактивів Elabscience (США). Статистичне оброблення даних виконували за допомогою статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

**Результати.** У групі ГПЕ без міоми матки протягом року рецидиви спостерігались у 8 (21,5%) пацієнток. У жінок з ГПЕ у поєднанні з міомою матки протягом року рецидиви спостерігались у 13 (30,3%) пацієнток. У пацієнток з ГПЕ без супутньої міоми матки достовірним предиктором рецидивування була наявність аденоміозу (ВШ=4,58; ДІ=0,89–23,72;  $p<0,05$ ), ожиріння (ВШ=7,0; ДІ=1,18–41,53;  $p<0,05$ ), артеріальної гіпертензії – АГ (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27;  $p<0,05$ ), патології щитоподібної залози (ВШ=5,47; ДІ=1,04–28,89;  $p<0,05$ ) та патології грудних залоз (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27;  $p<0,05$ ). За наявності міоми матки достовірними предикторами рецидивування ГПЕ були аденоміоз (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27;  $p<0,05$ ), хронічний ендометрит (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84;  $p<0,05$ ), ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52;  $p<0,05$ ), АГ (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48;  $p<0,05$ ) та патології грудних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57;  $p<0,05$ ).

Достовірними предикторами рецидивування у жінок з ГПЕ без міоми матки стали підвищення рівня VEGF-A більше 126 пг/мл (ВШ=12,0; ДІ=1,91–75,06;  $p<0,05$ ), рівня APRIL – більше 36 пг/мл (ВШ=9,85; ДІ=1,61–60,24;  $p<0,05$ ) та сурвініну – більше 103 пг/мл (ВШ=15,0; ДІ=2,32–96,96;  $p<0,05$ ). У пацієнток з ГПЕ у поєднанні з міомою матки значущою асоціацією з виникненням рецидивів мали підвищення рівня VEGF-A більше 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60;  $p<0,05$ ) та рівня APRIL більше 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04;  $p<0,05$ ).

**Заключення.** При ГПЕ без міоми матки протягом року рецидиви спостерігались у 21,5% жінок, за наявності міоми матки рецидиви виявляють у 30,3% жінок. Ризики рецидивування ГПЕ у хворих без міоми матки підвищуються за наявності аденоміозу, артеріальної гіпертензії, патології грудних залоз та щитоподібної залози. У жінок з міомою матки ризики рецидивів ГПЕ асоціюються з наявністю аденоміозу, хронічного ендометриту, артеріальної гіпертензії та патології грудних залоз.

Молекулярно-біологічним предиктором розвитку рецидивів ГПЕ у жінок без міоми матки стало підвищення рівня VEGF-A більше 126 пг/мл, рівня APRIL – більше 36 пг/мл та сурвініну – більше 103 пг/мл. Наявність міоми матки за рівнів предикторів VEGF-A вище 126,96 пг/мл та APRIL вище 41,36 пг/мл асоціюється з підвищенням ризику виникнення рецидивів ГПЕ.

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, міома матки, рецидиви.

## Clinical-anamnestic and ELISA predictors of recurrence of endometrial hyperplastic processes in combination with uterine fibroids

Yu. Ya. Krut, N. A. Zemlyana

Endometrium hyperplastic processes (EHP) are characterized by high prevalence, high risk of malignancy and frequent recurrence.

**The objective:** identify risk factors for recurrence in EHP in combination with uterine fibroids based on the study of clinical and anamnestic data and markers of oncogenesis.

**Materials and methods.** The study examined 81 women with endometrial hyperplastic processes (34 women with simple endometrial hyperplasia without atypia and 47 women with complex endometrial hyperplasia without atypia), who were treated in the at the gynecological department of the “City Clinical Hospital No. 7” in Zaporizhia. Patients were divided into groups based on the presence of uterine fibroids (38 women without fibroids and 43 women with uterine fibroids).

Patients underwent ultrasound examination on the MyLab50 device (Esaote, Italy) and video hysteroscopy (Karl Storz, Germany). Morphological examination was performed in the pathology department of the University Clinic of ZSMU. The level of markers of oncogenesis VEGF-A, Ki-67, APRIL, survivin and pPTEN in the serum was determined by ELISA assay using Elabscience reagents (USA). Statistical data processing was performed using statistical programs “Statistica 6.0 for Windows” (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

**Results.** In the EHP group without uterine fibroids, recurrences were observed in 8 patients (21.5%) during the year. In women with EHP in combination with uterine fibroids during the year recurrences were observed in 13 patients (30.3%). In patients with EHP without concomitant uterine fibroids, reliable predictors of recurrence were the presence of adenomyosis (RR=4.58; CI=0.89–23.72;  $p<0.05$ ), obesity (RR=7.0; CI=1.18–41.53;  $p<0.05$ ), arterial hypertension (AH) (RR=6.0; CI=1.02–35.27;  $p<0.05$ ), pathology of thyroid glands (RR=5.47; CI=1.04–28.89;  $p<0.05$ ) and mammary gland pathology (RR=6.0; CI=1.02–35.27;  $p<0.05$ ). In the presence of uterine fibroids, the reliable predictors of recurrence of EHP were the presence of adenomyosis (RR=4.50; CI=1.11–18.27;  $p<0.05$ ), chronic endometritis (RR=4.40; CI=1.11–17.84;  $p<0.05$ ), obesity (RR=7.39; CI=1.73–31.52;  $p<0.05$ ), hypertension (RR=4.40; CI=1.11–17.48;  $p<0.05$ ) and pathology of the mammary glands (RR=5.25; CI=1.28–21.57;  $p<0.05$ ).

Significant predictors of recurrence in women with EHP without uterine fibroids were elevated levels VEGF-A above 126 pg/ml (RR=12.0; CI=1.91–75.06;  $p<0.05$ ), APRIL level greater than 36 pg/ml (RR=9.85; CI=1.61–60.24;  $p<0.05$ ) and survivin more than 103 pg/ml (RR=15.0; CI=2.32–96.96;  $p<0.05$ ). In patients with EHP in combination with uterine fibroids, a significant association with recurrence was associated

with an increase in VEGF-A above 126.96 pg/ml (RR=10.95; CI=2.34–5.60; p<0.05) and APRIL levels greater than 41.36 pg/ml (RR=9.17; CI=1.99–42.04; p<0.05).

**Conclusions.** With EHP without uterine fibroids during the year recurrences were observed in 21.5% of women, in the presence of uterine fibroids recurrences are found in 30.3% of women. The risks of recurrence of EHP in patients without uterine fibroids are increased in the presence of adenomyosis, hypertension, pathology of the mammary glands and thyroid gland. In women with uterine fibroids, the risk of recurrence of EHP is associated with the presence of adenomyosis, chronic endometritis, hypertension and breast pathology.

Molecular-biological predictors of EHP recurrence in women without uterine fibroids were an increase in VEGF-A above 126 pg/ml, APRIL levels above 36 pg/ml and survinin above 103 pg/ml. The presence of uterine fibroids at the level of VEGF-A predictors above 126.96 pg/ml and the level of APRIL above 41.36 pg/ml is associated with an increased risk of recurrence of EHP.

**Keywords:** endometrial hyperplastic processes, uterine fibroids, recurrence.

## Клинико-анамнестические и иммуноферментные предикторы рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки Ю.Я. Круть, Н.А. Земляная

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) характеризуются значительной распространенностью, высоким риском малигнизации и частым рецидивированием.

**Цель исследования:** выявление факторов риска возникновения рецидивов при ГПЭ в сочетании с миомой матки на основе исследования клинико-анамнестических данных и маркеров онкогенеза.

**Материалы и методы.** В ходе исследования было обследовано 81 женщину с ГПЭ (34 женщины с простой гиперплазией эндометрия без атипии и 47 женщин с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии), проходивших лечение в гинекологическом отделении КУ «Городская клиническая больница №7» г. Запорожья. Пациенток разделили на группы с учетом наличия миомы матки (38 женщин без миомы и 43 женщины с миомой матки).

Пациенткам проведены ультразвуковое исследование на аппарате «MyLab50» («Esaote», Италия) и видеогистероскопия («Karl Storz», Германия). Морфологическое исследование макропрепаратов выполняли в патолого-анатомическом отделении Университетской клиники ЗГМУ. Уровни маркеров онкогенеза VEGF-A, Ki-67, APRIL, сурвинина и pPTEN в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Elabscience (США). Статистическую обработку данных выполняли с помощью статистических программ «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

**Результаты.** В группе ГПЭ без миомы матки в течение года рецидивы наблюдались у 8 (21,5%) пациенток. У женщин с ГПЭ в сочетании с миомой матки в течение года рецидивы наблюдались у 13 (30,3%) пациенток. У пациенток с ГПЭ без сопутствующей миомы матки достоверным предиктором рецидивирования было наличие аденомиоза (ОШ=4,58; ДИ=0,89–23,72; p<0,05), ожирения (ОШ=7,0; ДИ=1,18–41,53; p<0,05), артериальной гипертензии – АГ (ОШ=6,0; ДИ=1,02–35,27; p<0,05), патологии щитовидной железы (ОШ=5,47; ДИ=1,04–28,89; p<0,05) и патологии грудных желез (ОШ=6,0; ДИ=1,02–35,27; p<0,05). При наличии миомы матки достоверным предиктором рецидивирования ГПЭ было наличие аденомиоза (ОШ=4,50; ДИ=1,11–18,27; p<0,05), хронического эндометрита (ОШ=4,40; ДИ=1,11–17,84; p<0,05), ожирения (ОШ=7,39; ДИ=1,73–31,52; p<0,05), АГ (ОШ=4,40; ДИ=1,11–17,48; p<0,05) и патологии грудных желез (ОШ=5,25; ДИ=1,28–21,57; p<0,05). Достоверными предикторами рецидивирования у женщин с ГПЭ без миомы матки стали повышение уровня VEGF-A более 126 пг/мл (ОШ=12,0; ДИ=1,91–75,06; p<0,05), уровня APRIL – более 36 пг/мл (ОШ=9,85; ДИ=1,61–60,24; p<0,05) и сурвинина – более 103 пг/мл (ОШ=15,0; ДИ=2,32–96,96; p<0,05). У пациенток с ГПЭ в сочетании с миомой матки значимую ассоциацию с возникновением рецидивов имело повышение уровня VEGF-A более 126,96 пг/мл (ОШ=10,95; ДИ=2,34–5,60; p<0,05) и уровня APRIL – более 41,36 пг/мл (ОШ=9,17; ДИ=1,99–42,04; p<0,05).

**Заключение.** При ГПЭ без миомы матки в течение года рецидивы наблюдались у 21,5% женщин, при наличии миомы матки рецидивы выявлялись у 30,3% женщин. Риски рецидивирования ГПЭ у больных без миомы матки повышаются при наличии аденомиоза, артериальной гипертензии, патологии грудных желез и щитовидной железы. У женщин с миомой матки риски рецидивов ГПЭ ассоциируются с наличием аденомиоза, хронического эндометрита, артериальной гипертензии и патологии грудных желез.

Молекулярно-биологическим предиктором развития рецидивов ГПЭ у женщин без миомы матки стало повышение уровня VEGF-A более 126 пг/мл, уровня APRIL – более 36 пг/мл и сурвинина – более 103 пг/мл. Наличие миомы матки при уровнях предикторов VEGF-A выше 126,96 пг/мл и APRIL выше 41,36 пг/мл ассоциируется с повышением риска возникновения рецидивов ГПЭ.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, рецидив.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) характеризуються значною поширеністю, високим ризиком малигізації та частим рецидивуванням [1, 2]. Доведено, що рецидивні ГПЕ у поєднанні з генітальною та соматичною патологією суттєво підвищують ризик розвитку раку ендометрія [3]. Найбільш поширеною коморбідною патологією у даному випадку є міома матки, поширеність якої серед жінок з ГПЕ досягає 30–40% за даними різних авторів [4]. При цьому відомо, що міома зумовлює підвищення ризику рецидивування ГПЕ [5]. Це можна пояснити спільними патогенетичними механізмами розвитку цих захворювань. При поєднанні ГПЕ та міоми матки спостерігається збільшення маркерів онкогенезу [6].

Ураховуючи ці дані, останнім часом багато досліджень спрямовано на пошук факторів ризику виникнення рецидивів та злоскісної трансформації ГПЕ [5]. Особлива увага приділяється виявленню молекулярно-біологічних маркерів, які можна використовувати для стратифікації ризику рецидивів у таких пацієнток [7].

Найбільш дослідженими біомаркерами у жінок з ГПЕ вважають маркер проліферації Ki-67 та васкулярний ендотеліальний фактор росту VEGF-A [7, 8]. За одними даними, рівень Ki-67 підвищується при ГПЕ порівняно з нормальним

станом ендометрія, за іншими – його експресія зменшується при ГПЕ порівняно з ендометрієм у фазі проліферації [7].

Васкулярний ендотеліальний фактор росту VEGF-A бере участь у розвитку гіперпластичних процесів та пухлин ендометрія за рахунок стимуляції ангиогенезу [9]. Відомо, що при формуванні ГПЕ розвивається гіпоксія з порушенням енергетичного обміну та активацією ангиогенезу, маркером якого виступає VEGF-A [8]. Ураховуючи це, він може бути інформативним для прогнозування рецидивів ГПЕ.

Останнім часом продовжується пошук більш інформативних біомаркерів для прогнозування рецидивів та малигізації ГПЕ. Серед менш досліджених маркерів можна виділити APRIL (ліганд, індукуючий проліферацію), сурвінін (бакуловірусний інгібітор мотиву апоптозних повторів 5) та pPTEN (фосфатаза і тензину гомолог) [10, 11]. APRIL – ліганд, індукуючий проліферацію, який є мембранним білком 2-го типу (N-кінець, спрямований усередину клітини). Відомо, що експресія APRIL збільшується за наявності злоскісних пухлин різноманітної локалізації [11]. Рівень експресії даного маркера підвищується при простій та комплексній гіперплазії ендометрія порівняно з нормальним ендометрієм [10], тому його використання є перспективним для прогнозування рецидивів ГПЕ.

У розвитку ГПЕ та формуванні рецидивів важлива роль відводиться інгібіторам апоптозу, а саме – сурвініну [12]. Відомо, що рівень експресії цього біомаркера підвищується при гіперплазії та аденокарциномі ендометрія (АЕ) порівняно з проліферувальним ендометрієм [12].

Білок-онкосупресор pPTEN, який бере участь у контролюванні процесів проліферації, диференціації та апоптозу, виявляють у більшості жінок, хворих на рак ендометрія. Доведено, що pPTEN виступає одним з факторів злоякісної трансформації при ГПЕ [13]. Виявлено, що експресія phosphoPTEN асоціюється з апоптотичною активністю та рецепторами прогестерону та естрогену [14]. Експресія даного біомаркера зменшується при АЕ порівняно з нормальним ендометрієм. У той самий час суттєвої різниці між простою та комплексною формою гіперплазії ендометрія не спостерігається [13, 14].

Отже, визначення рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвініну та pPTEN для прогнозування рецидивів ГПЕ є перспективним та потребує подальшого дослідження.

**Мета дослідження:** виявлення факторів ризику виникнення рецидивів при ГПЕ у поєднанні з міомою матки на підставі дослідження клініко-анамнестичних даних та маркерів онкогенезу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження було обстежено 81 жінку з ГПЕ (34 жінки з простою гіперплазією ендометрія без атипії та 47 жінок з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії), які проходили лікування у гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №7» м. Запоріжжя. Пацієток розподілили на групи з урахуванням наявності міоми матки (38 жінок без міоми та 43 жінки з міомою матки). Групи достовірно не відрізнялись за віком.

Усім жінкам виконували ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», Німеччина). Морфологічне дослідження макрпрепаратів проводили у патологоанатомічному бюро КЗ «Центральна лікарня комунального району». Рівні маркерів онкогенезу VEGF-A, Ki-67, APRIL, сурвініну та pPTEN у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням реактивів Elabscience (США). Усі дослідження проводили після отримання інформованої згоди пацієток.

Статистичне оброблення даних виконували за допомогою статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Показники представлені як Me (25–75%) (медіана, 25-й і 75-й перцентилі). Для оцінювання достовірності відмінностей між перемінними з нерівномірним розподілом розраховували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для визначення прогностичної значущості показників щодо розвитку рецидивів ГПЕ розраховували відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервала-

ми (ДІ). Відмінності між показниками вважали достовірними за умови  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання прогностичної значущості клініко-анамнестичних та молекулярно-біологічних показників за пацієнтками, залученими у дослідження, проводились спостереження протягом року. За цей період рецидиви зареєстровано у 21 (25,9%) пацієнтки. У групі ГПЕ без міоми матки протягом року рецидиви спостерігались у 8 (21,5%) пацієток. Серед супутньої генітальної патології достовірним предиктором розвитку рецидивів ГПЕ (табл. 1) стала лише наявність аденоміозу (ВШ=4,58; ДІ=0,89–23,72;  $p < 0,05$ ). Інша супутня патологія репродуктивної системи, у тому числі хірургічні втручання на статевих органах в анамнезі, достовірно не підвищували шансів рецидивування.

Соматична патологія більш суттєво впливала на перебіг ГПЕ, підвищуючи ризик повторного виникнення захворювання після лікування. Найбільш вагомо на ризик рецидивування ГПЕ впливала наявність ожиріння (ВШ=7,0; ДІ=1,18–41,53;  $p < 0,05$ ). У пацієток з ГПЕ без міоми, залучених у дослідження, значущими факторами ризику рецидивів також були артеріальна гіпертензія – АГ (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27;  $p < 0,05$ ), патологія щитоподібної залози (ВШ=5,47; ДІ=1,04–28,89;  $p < 0,05$ ) та патологія грудних залоз (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27;  $p < 0,05$ ). Інша соматична патологія не справляла суттєвого впливу на розвиток нових випадків гіперплазії.

У жінок з ГПЕ у поєднанні з міомою матки протягом року рецидиви спостерігались у 13 (30,3%) пацієток. Серед генітальної патології за наявності міоми матки достовірними предикторами рецидивування були аденоміоз (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27;  $p < 0,05$ ) та хронічний ендометрит (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84;  $p < 0,05$ ). Інші захворювання репродуктивної системи не мали значущої асоціації з підвищенням ризику виникнення рецидивів у жінок з ГПЕ та міомою матки.

За наявності супутньої міоми серед соматичної патології найбільш суттєву асоціацію з виникненням рецидивів ГПЕ мало ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52;  $p < 0,05$ ). У когорті жінок з ГПЕ у поєднанні з міомою матки окрім ожиріння значущими факторами ризику рецидивування були АГ (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48;  $p < 0,05$ ) та патологія грудних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У групі жінок з ГПЕ без міоми матки, у яких виникли рецидиви протягом однорічного спостереження, виявлено достовірне підвищення рівнів VEGF-A, APRIL та сурвініну порівняно з пацієнтками без рецидивів. У хворих на ГПЕ з міомою матки рецидивний перебіг асоціювався з достовірним підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL у сироватці крові. Зміни інших маркерів були несуттєвими (табл. 3).

Таблиця 1

### Клініко-анамнестичні предиктори виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія без міоми матки

Супутня патологія	Відношення шансів (ВШ)	Достовірність прогностичної значущості
Аденоміоз	4,58 (0,89; 23,72)	$p < 0,05$
Хронічний ендометрит	2,75 (0,55; 13,69)	$p > 0,05$
Хірургічні втручання на статевих органах	1,5 (0,31; 7,19)	$p > 0,05$
Патологія грудних залоз	6,0 (1,02; 35,27)	$p < 0,05$
Ожиріння	7,0 (1,18; 41,53)	$p < 0,05$
Артеріальна гіпертензія	6,0 (1,02; 35,27)	$p < 0,05$
Цукровий діабет	2,33 (0,48; 11,45)	$p > 0,05$
Патологія щитоподібної залози	5,47 (1,04; 28,89)	$p < 0,05$
Патологія травного тракту	2,50 (0,50; 12,47)	$p > 0,05$

Аналіз прогностичної значущості біомаркерів щодо виникнення рецидивів засвідчив, що достовірними предикторами рецидивування у жінок з ГПЕ без міоми матки стали підвищення рівня VEGF-A більше 126 пг/мл (ВШ=12,0; ДІ=1,91–75,06;  $p < 0,05$ ), рівня APRIL – більше 36 пг/мл (ВШ=9,85; ДІ=1,61–60,24;  $p < 0,05$ ) та сурвініну – більше 103 пг/мл (ВШ=15,0; ДІ=2,32–96,96;  $p < 0,05$ ). Рівні Ki-67 та phosphoPTEN достовірно не асоціювались із виникненням рецидивів ГПЕ (табл. 4).

У пацієток з ГПЕ у поєднанні з міомою матки значущо асоціа-

**Клініко-анамнестичні предиктори виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та міомою матки**

Таблиця 2

Супутня патологія	Відношення шансів (ВШ)	Достовірність прогностичної значущості
Аденоміоз	4,50 (1,11; 18,28)	p<0,05
Хронічний ендометрит	4,40 (1,11; 17,84)	p<0,05
Хірургічні втручання на статевих органах	1,75 (0,47; 6,50)	p>0,05
Патологія грудних залоз	5,25 (1,28; 21,57)	p<0,05
Ожиріння	7,39 (1,73; 31,52)	p<0,05
Артеріальна гіпертензія	4,40 (1,29; 21,35)	p<0,05
Цукровий діабет	2,88 (0,48; 11,45)	p>0,05
Патологія щитоподібної залози	3,13 (0,72; 13,64)	p>0,05
Патологія травного тракту	1,72 (0,45; 6,47)	p>0,05

**Рівні експресії маркерів Ki-67, VEGF-A, APRIL, phosphoPTEN та сурвініну у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія залежно від виникнення рецидивів**

Таблиця 3

Показник	ГПЕ без рецидивів, n=30	ГПЕ з рецидивами, n=8	ГПЕ + міома матки без рецидивів, n=30	ГПЕ + міома матки з рецидивами, n=13
Ki-67, нг/мл	0,73 (0,14; 1,19)	0,84 (0,30; 1,19)	1,03 (0,23; 1,38)	0,86 (0,42; 0,98)
VEGF-A, пг/мл	56,08 (7,05; 95,78)	180,60* (126,74; 236,45)	78,24 (65,04; 86,38)	168,34# (126,96; 174,12)
APRIL, пг/мл	23,35 (4,60; 32,17)	60,37* (36,77; 92,72)	24,69 (4,60; 32,17)	116,49# (41,36; 132,72)
Сурвінін, пг/мл	53,21 (23,98; 63,99)	118,18* (102,99; 134,60)	66,98 (29,46; 81,16)	88,29 (59,58; 104,66)
PhosphoPTEN, нг/мл	0,25 (0,06; 0,42)	0,03 (0,01; 0,06)	0,19 (0,02; 0,26)	0,12 (0,07; 0,16)

Примітки: \* – з групою ГПЕ без рецидивів відмінності достовірні (p<0,05); # – з групою ГПЕ з міомою без рецидивів відмінності достовірні (p<0,05).

**Молекулярно-біологічні предиктори виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія без міоми матки**

Таблиця 4

Показник	Відношення шансів (ВШ)	Достовірність прогностичної значущості
Ki-67, нг/мл	2,29 (0,39; 13,28)	p>0,05
VEGF-A, пг/мл	12,0 (1,91; 75,56)	p<0,05
APRIL, пг/мл	9,85 (1,61; 60,24)	p<0,05
Сурвінін, пг/мл	15,0 (2,32; 96,96)	p<0,05
PhosphoPTEN, нг/мл	-	-

**Молекулярно-біологічні предиктори виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та міомою матки**

Таблиця 5

Показник	Відношення шансів (ВШ)	Достовірність прогностичної значущості
Ki-67, нг/мл	3,67 (0,69; 19,56)	p>0,05
VEGF-A, пг/мл	10,95 (2,34; 5,60)	p<0,05
APRIL, пг/мл	9,17 (1,99; 42,04)	p<0,05
Сурвінін, пг/мл	4,36 (0,99; 19,12)	p>0,05
PhosphoPTEN, нг/мл	-	-

цію з виникненням рецидивів мало підвищення рівня VEGF-A більше 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60; p<0,05) та рівня APRIL більше 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04; p<0,05). Інші біомаркери, які вивчали у дослідженні, достовірно не асоціювались із рецидивуванням ГПЕ у даної категорії пацієнток (табл. 5).

За результатами даного дослідження рецидиви ГПЕ частіше спостерігались у пацієнток з супутньою міомою матки. Це підтверджує тезис про роль міоми матки у розвитку та рецидивуванні ГПЕ. Тобто міома матки підвищує ризик рецидивування ГПЕ.

У дослідженні було виявлено, що рецидиви ГПЕ переважно виникають у жінок, які мають супутній аденоміоз, АГ, патологію грудних залоз та щитоподібної залози. За наявності міоми матки можна виділити наступний фенотип: аденоміоз, хронічний ендометрит, артеріальна гіпертензія та патологія грудних залоз. Це підтверджує системність негативного впливу гінекологічних та соматичних захворювань на перебіг та ефективність впливу [16]. При цьому, за даними дослідження, у пацієнток з ГПЕ та міомою матки

ризик рецидивування підвищують як патологія репродуктивної системи, так і соматична патологія.

Вагомий вплив на розвиток рецидивів ГПЕ мають рівні VEGF-A, APRIL та сурвініну. За наявності супутньої міоми матки достовірними предикторами розвитку рецидивів ГПЕ є підвищення рівня VEGF-A та APRIL. Отримані дані свідчать про те, що на рецидивування даного патологічного процесу впливають процеси ангиогенезу та проліферації, маркерами яких є VEGF-A та APRIL.

## ВИСНОВКИ

1. При гіперпластичних процесах ендометрія (ГПЕ) без міоми матки протягом року рецидиви спостерігались у 21,5% жінок, за наявності міоми матки рецидиви виявляли у 30,3% жінок.

2. Ризики рецидивування ГПЕ у хворих без міоми матки підвищуються за наявності аденоміозу, артеріальної гіпертензії, патології грудних залоз та щитоподібної залози.

3. У жінок з міомою матки ризики виникнення рецидивів ГПЕ асоціюються з наявністю аденоміозу, хронічного ендометриту, артеріальної гіпертензії та патології грудних залоз.

4. Молекулярно-біологічними предикторами розвитку рецидивів ГПЕ у жінок без міоми матки стали підвищення рівня VEGF-A більше 126 пг/мл, рівнів APRIL – більше 36 пг/мл та сурвініну – більше 103 пг/мл.

5. Наявність міоми матки за рівнів предикторів VEGF-A вище 126,96 пг/мл та APRIL вище 41,36 пг/мл асоціюється з підвищенням ризику виникнення рецидивів ГПЕ.

### Відомості про авторів

**Круть Юрій Якович** – Кафедра акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26; тел.: (068) 877-57-95. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*  
ORCID 0000-0002-0501-6752

**Земляна Наталія Анатоліївна** – Кафедра акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26; тел.: (098) 919-85-37. *E-mail: natalyzemlyana@gmail.com*  
ORCID 0000-0003-0678-1664

### Information about the author

**Krut Yuriy Yakovych** – Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhya State Medical University, 69035, Zaporozhye, 26 Mayakovsky Ave.; tel.: (068) 877-57-95. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*  
ORCID 0000-0002-0501-6752

**Zemlyana Natalia Anatoliivna** – Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhya State Medical University, 69035, Zaporozhye, 26 Mayakovsky Ave.; tel.: (098) 919-85-37. *E-mail: natalyzemlyana@gmail.com*  
ORCID 0000-0003-0678-1664

### Сведения об авторах

**Круть Юрий Яковлевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26; тел.: (068) 877-57-95. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*  
ORCID 0000-0002-0501-6752

**Земляная Наталья Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26; тел.: (098) 919-85-37. *E-mail: natalyzemlyana@gmail.com*  
ORCID 0000-0003-0678-1664

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Современный менеджмент диагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія: (огляд літератури) / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 45–53.
2. Trimble C.L. Management of endometrial precancers. / Trimble C.L. // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – № 120 (5). – P. 1160–1175.
3. Gallos I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., & Gupta J.K. (2013). Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum. Reprod.* – 2013. – № 28 (5). – P. 1231–1236.
4. Корнієнко С.М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «Холодної петлі» / С.М. Корнієнко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2017. – № 3 (35). – С. 44–49.
5. Дронова В.Л. Клініко-анамнестичні особливості та якість життя жінок з патологією ендометрія на фоні міоми матки. / В.Л. Дронова // *Медичні перспективи*. – 2017. – № 22 (1). – С. 81–88.
6. R. Sparic Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int. J. R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli // J. Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 9, N 4. – P. 424-435. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599.
7. Dr.A. Arjunan Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis. / Dr.A. Arjunan, Dr.J. Nilavu, Dr.G.S.Thiriveni Balajji et al. // *Journal of Dental and Medical Sciences.* – 2016. – Vol. 15. – P. 43-49. doi: 10.9790/0853-1504084349.
8. Чумак З.В. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії / Чумак З.В., Зелінський А.А., Шаповал Н.В. та ін. // *HEALTH OF WOMAN.* – 2015. – № 9 (105). – С. 78–80.
9. Дзасохов А.С. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза / А.С. Дзасохов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 512–518.
10. Дубровина С.О. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. / Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. // *Проблемы репродукции*. – 2012. – № 3. – С. 22–27.
11. Ware C. April and Baff Connect Autoimmunity and Cancer: Figure 1. / Ware C. // *The Journal Of Experimental Medicine.* – 2000. – Vol. 192 (11). – F35-F38. doi: 10.1084/jem.192.11.f35.
12. Erkanli S. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. / Erkanli S., Kayaselcuk F., Kuscu E., Bagis T., Bolat F. et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1412–1418.
13. Lacey J.V. Jr. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. / Lacey J.V. Jr., Mutter G.L. // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68 (14). – P. 6014–20.
14. Kapucuoglu N. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. / Kapucuoglu N., Aktepe F., Kaya H., Bircan S. et al. // *Pathology - Research And Practice.* – 2007. – Vol. 203 (3). – P. 153–162. doi: 10.1016/j.prp.2007.01.003.
15. С.М. Корнієнко Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періоді: що впливає на рецидиви. / С.М. Корнієнко // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2017. – № 2 (72). – С. 39–47.
16. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors / F. Linkov [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 44 (12). – P. 1632–1644.

Стаття постуила в редакцію 01.12.2020