

реадаптацію внутрішньо переміщених осіб із залишковими явищами психосоціальної дезадаптації. Для цього проводили медичні, психологічні та соціальні заходи.

II група – 72 ВПО з виявленою психосоціальною дезадаптацією та без діагностованої психічної патології отримувала персоналізовану психокорекційну реабілітацію та була спрямована на усунення явищ психосоціальної дезадаптації, які були реакцією як на внутрішнє переміщення, так і на адаптацію в новому соціумі.

Аналіз ефективності розробленої системи персоналізованої та комплексної системи реабілітації для внутрішньо переміщених осіб проводився на підставі клінічних і психодіагностичних показників. Співставлення результатів в I, II та III групі свідчать на користь ефективності розробленої системи реабілітації, про що свідчить достовірне переважання показника одужання та відсутність пацієнтів із погіршенням психічного стану в I та II групах.

**Ключові слова:** тривожно-депресивний розлад, ПТСР, пролонгована депресивна реакція, розлади адаптації, внутрішньо переміщені особи, психосоціальна дезадаптація.

### COMPREHENSIVE AND PERSONALIZED SYSTEM OF REHABILITATION OF INTERNALLY DISPLACED PERSONS IN THE PRESENCE OF PSYCHOSOCIAL MALADJUSTMENT AND NEUROTIC DISORDER

Herasymenko L. O., Halchenko A. V.

**Abstract.** The huge number of internally displaced persons and the threatening growth rate of emigration make it necessary to pay increased attention to various aspects of psychopathological conditions that arise in response to changes in habitual living conditions. These patients need timely and effective psychiatric care, both at the stage of psychological counseling and during treatment. *The purpose of the study* is to develop a personalized and comprehensive rehabilitation system for internally displaced persons.

The study involved 188 patients who became internally displaced persons of Ukraine in the period 2014-2017 and currently live in the Poltava region. Three groups were formed: Group I consisted of 86 - persons with neurotic disorders and psychosocial maladaptation; Group II - 72 persons with pronounced psychosocial maladaptation and without diagnosed mental pathology; Group III (control) - 30 healthy persons.

To achieve the goal and achieve the objectives of this study, the approbation of a personalized comprehensive rehabilitation system for internally displaced persons was used. The phase of supportive measures for all patients of group I were comprehensive, based on a comprehensive approach and aimed at the readaptation of internally displaced persons with residual effects of psychosocial maladaptation. Group II - 72 persons with overt psychosocial maladaptation and without diagnosed mental pathology received personalized psychocorrectional rehabilitation and aimed at eliminating the phenomena of psychosocial maladaptation, which were a reaction to both internal movement and adaptation in the new society.

The analysis of the effectiveness of the developed system of personalized and comprehensive rehabilitation system for internally displaced persons was conducted on the basis of clinical and psychodiagnostic indicators. Comparison of the results in groups I, II and III testify in favor of the effectiveness of the developed rehabilitation system, as evidenced by the significant predominance of the recovery rate and the absence of patients with deteriorating mental status in groups I and II.

**Key words:** anxiety and depression disorders, PTSD, prolonged depressive reaction, adaptation disorders, psychosocial maladjustment, internally displaced persons.

*Рецензент – проф. Скрипніков А. М.  
Стаття надійшла 01.01.2021 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-38-43

УДК 618.14-006.55

Громова О. Л.

### ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ З ЗАСТОСУВАННЯМ ДИДРОГЕСТЕРОНУ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗІ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

alex.gynecolog@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології», № державної реєстрації 0118u001277.

**Вступ.** Неатипова гіперплазія ендометрію (НГЕ) є доброякісним гіперпроліферативним станом, в більшості випадків якої використовується консервативна терапія з застосуванням прогестинів як препаратів першого вибору. Як відомо, прогестерон врівноважує мітогенну дію естрогенів та індукуює секреторну диференціацію, внаслідок якої клітини ендометрію втрачають свою здібність до мітозу [1, 2]. Результа-

тивність терапії прогестинами досить висока, але до 30% жінок виявляються нечутливими до такого лікування [3]. Незважаючи на доброякісність процесу, НГЕ схильна до рецидивів з проявами у вигляді аномальних маткових кровотеч. Частота рецидивів НГЕ в залежності від обраного прогестину та часу, що минув від закінчення курсу терапії, остаточно не встановлена [4, 5, 6]. В клінічній практиці для лікування НГЕ частіше застосовують такі медикаментозні аналоги прогестерону, як медроксипрогестерону ацетат, мікронізований прогестерон, дидрогестерон, норетістерон безперервно або циклічно [7, 8]. На сьогоднішній день ані доза, ані графік прийому гес-

тагенів не стандартизовані [6, 8, 9]. Надійні клінічні або гістологічні ознаки, що передбачають ефективність лікування гестагенами та довготривалу відсутність рецидиву також відсутні [4, 10]. Незважаючи на доброякісність процесу, клініцисти повинні брати до уваги можливість як невиявленої на початковому етапі діагностики атипової гіперплазії та аденокарциноми ендометрію, так і можливість прогресу до цих станів. Частота прогресу НГЕ до атиpii також остаточно не встановлена, дані коливаються від 5% за 20 років до 1,5-2% на рік, що вже досить суттєво [11, 12, 13, 14, 15].

Призначаючи гормональну терапію жінкам з НГЕ, окрім терапевтичної ефективності, слід враховувати також системні та метаболічні ефекти обраного прогестину, так як значна частка жінок з гіперпроліферативними станами ендометрію соматично обтяжені та мають розлади ліпідного та вуглеводного обмінів [8, 16, 17, 18]. Має значення також спорідненість прогестину до відповідних рецепторів. Одним з метаболічно нейтральних прогестинів, а також із мінімальним системним впливом та сприятливим профілем побічних дій є дидрогестерон.

**Метою роботи** стало вивчення віддалених результатів застосування в терапії НГЕ у жінок премопаузального віку пероральної форми одного з похідних прогестерону–дидрогестерону.

#### **Об'єкт і методи дослідження.**

В дослідження було включено 161 жінку премопаузального віку (середній вік склав 47,3±1,3 роки) з вперше встановленим діагнозом НГЕ за результатами гістологічного дослідження біоптатів ендометрію, отриманих під час гістероскопії та лікувально-діагностичного вишкрібання стінок матки, які знаходилися на диспансерному спостереженні в лікувальних закладах міст Києва та Дніпра у період 2010-2018 рр. Приводом для біопсії ендометрію були АМК у 119 (73,9%) жінок, безсимптомне патологічне потовщення ендометрію більше нормативних значень за даними ультразвукового дослідження у 42 (26,1%) жінок. Всі жінки протягом 6 місяців після хірургічного видалення ендометрію для лікування та запобігання рецидиву НГЕ щоденно в безперервному режимі отримували дидрогестерон в дозі 20 мг/добу per os. Результати терапії відслідковували за даними морфологічного дослідження повторних біоптатів ендометрію, отриманих через 6, 12 і 24 місяців з моменту діагностики НГЕ.

Ефективність терапії дидрогестероном оцінювали за результатами патоморфологічного дослідження. Також ми виконували імуногістохімічне (ІГХ) дослідження експресії рецепторів до прогестерону (PGR), маркера проліферації Ki-67 та маркера міжклітинної адгезії E-кадгеріну на початку та після завершення курсу лікування в залозистому епітелії ендометрію в зразках НГЕ, чутливої та нечутливої до дидрогестерону.

ІГХ-дослідження вищезазначених антигенів проводили на парафінових зрізах біологічних зразків ендометрію з використанням моноклональних антитіл виробництва компаній «DakoCytomation» (Данія), «TermoScientific» (США) та системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako) з трактовкою даних результатів згідно стандартизованих протоколів [19]. ІГХ-дослідження були проведені

в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології і імуногістохімії діагностичного центру державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за стандартною методикою.

Інтенсивність експресії PGR, Ki-67 та E-кадгеріну оцінювали за виявленням кількості клітин з імунозабарвленням внаслідок ІГХ-реакції з використанням наступних її діапазонів (не менш як в 10 полях зору при збільшенні ×400): негативна реакція – 0-10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція – більше 10% клітин з імуногістохімічною міткою. В залежності від ступеня забарвлення клітини оцінку проводили за наступними критеріями: відсутність забарвлення (відсутність експресії), слабе забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія). Експресію PGR оцінювали за так званним H-індексом, який є усередненим значенням експресії PGR. H-індекс розраховували напівкількісним методом за формулою:  $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірною реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$ . Значення від 0 до 50 балів за H-індексом сприймали за відсутність експресії PGR, від 51 до 100 – експресію PGR вважали слабок позитивною; від 101 до 300 балів – позитивною [19, 20].

Дизайн дослідження та всі методики, які були використані в дослідженні, схвалені комітетом з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і відповідали вимогам Гельсінської декларації.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійної статистичної програми Statistica (версія 6.1; Statsoft, США)

#### **Результати дослідження.**

Отримані результати морфологічного дослідження контрольних зразків ендометрія через 6, 12 і 24 місяців від початку терапії у жінок з НГЕ представлені в таблиці.

Результати гістологічного дослідження зразків ендометрію, отриманих відразу після закінчення курсу лікування дидрогестероном протягом 6 місяців показали (табл.), що позитивний результат у вигляді нормалізації структури зміненого ендометрію був досягнутий у більшості випадків – у 131 (81,4%) з 161 жінок, які отримували дидрогестерон. Неefективним, за даними морфологічного дослідження, виявилось лікування у 30 (18,6%) пацієнтів, в яких зберігалась персистенція НГЕ. Цим пацієнтам в подальшому було доповнено терапію призначенням одного з агоністів ГнРГ на 6 місяців.

**Таблиця – Результати морфологічного дослідження зразків ендометрію у жінок з НГЕ, отриманих на 6, 12 і 24 місяці після консервативного лікування (n, %)**

Біопсія (міс.)	n, %	Морфологічний стан ендометрію			
		Норма	Персистенція НГЕ	Рецидив НГЕ	Прогресія до АГЕ Рак
6	n	131	30		
	%	81,4	18,6		
12	n	155		4	2
	%	96,3		2,5	1,2
24	n	122		28	3 2
	%	75,8		17,4	1,9 1,2

Наступні зразки ендометрію у жінок з НГЕ було взято через 12 місяців від встановлення діагнозу. На цей час минуло вже півроку після закінчення терапії дидрогестероном з позитивним результатом у 131 жінки та один місяць після останнього введення агоністу ГнРГ у 30 жінок, що виявилися нечутливими до дидрогестерону. За даними морфологічного дослідження цієї експозиції зразків кумулятивний позитивний результат гормонотерапії був отриманий у 155 (96,3%) жінок з НГЕ. Ефект монотерапії дидрогестероном зберігався у 125 з 131 (95,4%) пацієнтів. Тим не менше, у 6 (4,5%) з них на 12 місяці спостереження (тобто через 6 місяців після завершення терапії) було отримано незадовільний результат: 4 (3,0%) – рецидив НГЕ, 2 (1,5%) – прогресія до атипової гіперплазії ендометрію (АГЕ). Пацієнткам з рецидивом НГЕ було виконано гістероскопічну абляцію ендометрію по оригінальній методиці з використанням кульового електрода та прицільною обробкою трубних кутів. Жінкам з прогресією до АГЕ провели тотальну гістеректомію. У всіх 30 жінок, що мали персистенцію НГЕ через 6 міс лікування дидрогестероном, було досягнуто редукції патологічного процесу безпосередньо після завершення лікування агоністом ГнРГ. Посилення терапії агоністом ЛГ-РГ навіть у жінок, що були нечутливими до дидрогестерону, дозволило і в них нормалізувати структуру ендометрію до цього часу.

Таким чином, ті жінки, які отримали позитивний результат лікування після 6 місяців прийому дидрогестерону, в переважній більшості зберігали його через 6 місяців після завершення лікування. Але як рецидив НГЕ, так і прогрес до АГЕ можливі вже на цей час спостереження у 4,5% жінок. Ми рахуємо, що це може бути підставою для обов'язкового контрольного дослідження біоптатів ендометрію при диспансерному нагляді жінок з НГЕ через 6 місяців після завершення лікування прогестинами.

Морфологічне дослідження зразків ендометрію, отриманих через 24 місяці від початку спостереження за жінками з НГЕ в вивченій виборці показало, що до групи вилікуваних можна віднести 122 (75,8%) жінки з 161, які розпочали лікування. У жінок з позитивним результатом структура ендометрію відповідала або нормальному проліферативному/секреторному ендометрію при збереженому менструальному циклі – 88 (54,7%) випадків, або атрофічному ендометрію, притаманному менопаузі, яка настала внаслідок супресивного лікування у 34 (21,1%) пацієнтів.

На жаль, через 2 роки спостереження, рецидив НГЕ відбувся у 26 (19,8%) з 131 жінки, що мали позитивний безпосередній результат одразу після завершення 6-місячного курсу лікування дидрогестероном, що значно більше ніж через рік спостереження, де таких жінок було лише 4 (3,0%). Окрім цього, прогресія захворювання до АГЕ була виявлена у 3 (1,9%) жінок, а в 2 (1,2%) випадках – локальна високодиференційована аденокарцинома на тлі рецидиву НГЕ. Таким чином до 24-го місяця спостереження нормальна структура ендометрію зберігалась у 94 жінок з 131, які мали позитивний безпосередній результат після 6-місячного курсу дидрогестерону, що склало 71,7%.

Рецидив НГЕ виник і у 2 із 30 (6,6%) жінок, до терапії яких було включено окрім дидрогестерону також

і агоніст ГнРГ. Всі жінки з отриманим негативним морфологічним результатом були хірургічно проліковані в обсязі відповідно формі захворювання. У жінок з рецидивом НГЕ було виконано гістероскопічну абляцію ендометрію, а у жінок з прогресією до атипової гіперплазії чи аденокарциноми – тотальну гістеректомію.

Таким чином, можна засвідчити, що при застосуванні у жінок з НГЕ монотерапії дидрогестероном було отримано позитивний результат у 81,4% жінок безпосередньо після завершення 6-місячного курсу лікування. В подальшому, нормальна структура ендометрію зберігалась у 95,4% жінок з позитивною відповіддю на дидрогестерон протягом першого року і у 71,7% на кінець другого року спостереження.

Послідовна терапія дидрогестероном та агоністом ГнРГ дала можливість отримати позитивний результат додатково ще у 30 жінок, що виявилися нечутливими до дидрогестерону (тобто додаткові 18,6%), який зберігся у 28 з них на кінець другого року спостереження. Загальна кількість жінок з кумулятивним позитивним результатом гормональної терапії склала 75,8% наприкінці другого року спостереження

Разом з тим слід враховувати, що майже у кожній четвертій жінки з НГЕ, застосування консервативної гормональної терапії не дало бажаного результату.

Як відомо, терапевтичні ефекти ендогенного прогестерону і його фармакологічних аналогів пов'язані з його біологічним впливом на прогестеронзалежні гени, які контролюють процеси проліферації і диференціювання клітин. Цей вплив стає можливим тільки після утворення активного білкового комплексу внаслідок реакції з'єднання прогестерону з відповідним ядерним рецептором [21, 22]. Ми провели дослідження експресії PGR, Ki-67 та E-кадгеріну в 36 зразках ендометрію жінок з позитивними результатами лікування НГЕ дидрогестероном і в 30 зразках ендометрію жінок з негативними результатами. У всіх жінок з негативним результатом визначена недостатня експресія PGR клітинами залозистого епітелію – негативна у 22 (73,3%) з 30 досліджених зразків (<50 за Н-індексом), низька (від 51 до 100 за Н-індексом) в останніх 8 (22,7%). Навпаки, в зразках ендометрію жінок з позитивним результатом лікування НГЕ дидрогестероном експресія PGR була позитивною в 35 (97,2%) з 36 досліджених нами зразків ендометрію (від 101 до 300 за показником Н-індексу). Таким чином, найбільш імовірно, що відсутність ремодуляції ендометрію під впливом дидрогестерону в лікуванні НГЕ пов'язана з особливостями експресії PGR у гестагенрезистентних хворих.

На молекулярному рівні, позитивний результат лікування НГЕ препаратом дидрогестерону був пов'язаний з меншим відсотком клітин, які проявляли позитивну ІГХ-реакцію на антиген Ki-67 після лікування у порівнянні з його значенням перед лікуванням (відповідно  $22,6 \pm 1,2\%$  і  $8,2 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Процес редукції проліферації у жінок з позитивними наслідками лікування НГЕ дидрогестероном, імовірно, пов'язаний з його природним впливом на процеси дозрівання, а також і остаточного диференціювання клітин. Про це свідчать результати дослідження в залозистому епітелії ендометрію експресії представника групи білків міжклітинної адгезії трансмемб-



ранного глікопротеїна Е-кадгерину, яка притаманна переважно зрілим клітинам, при щільних контактах яких виключаються механізми проліферації [23, 24]. За отриманими нами даними, під впливом терапії дидрогестероном, в досліджених зразках ендометрію відзначено зменшення кількості клітин в залозах з негативним ІГХ-забарвленням на Е-кадгерин з 16,4% до 3,7%, а також слабким ІГХ-забарвленням – з 49,2% до 13,1%. В той же час збільшилась кількість клітин з помірною ІГХ-реакцією з 34,4% до 55,7% і отримано 27,5% клітин із значною ІГХ-реакцією на Е-кадгерин, яка не визначалась в залозах ендометрію до лікування. Слід відзначити, що у жінок з негативними гістологічними результатами лікування НГЕ дидрогестероном в більшості досліджуваних зразків ендометрію (86,4%) повністю була відсутня експресія Е-кадгерину і тільки у невеликій частині проб (13,6%) була виявлена слабка ІГХ-реакція на цей антиген.

### Обговорення результатів дослідження.

За літературними посиланнями, природа гіперпроліферативної патології ендометрія пов'язана головним чином з промоторним впливом естрогенів на проліферацію клітин при недостатньому антагонізмі на цей процес прогестерону, тому застосування препаратів гестагенного ряду в лікуванні гіперплазії ендометрію забезпечує більш високу швидкість регресії захворювання в порівнянні тільки з наглядом, а це може зменшити ризик прогресування до раку і потреби в гістеректомії [7, 9, 25]. В багатьох міжнародних настановах препарат дидрогестерон, поряд з іншими фармакологічними формами гестагенів, включено до схем лікування НГЕ [8, 9, 26, 27].

Проведене дослідження показало, що терапія НГЕ у жінок в пременопаузі з використанням дидрогестерону в дозі 20 мг/добу протягом 6 місяців ефективна в редукції надлишкової проліферації ендометрію у 81,4% хворих жінок безпосередньо після закінчення лікування. Наприкінці другого року спостереження з усіх 161 жінок, що почали лікування прогестинами та не отримували додатково терапію агоністами ЛГ-РГ, ефект зберігався у 58,4%. Але окремою групою можна виділити жінок, що отримали позитивний безпосередній результат одразу після лікування. Серед цих 131 пацієнток він зберігався в 95,4% протягом першого року і в 71,5% – наприкінці другого року спостереження, що співпадає з даними інших авторів [5, 9]. Тобто другий рік після завершення лікування є більш небезпечним щодо виникнення рецидиву або прогресії і потребує обов'язкового диспансерного нагляду цих пацієнток. Як було доведено в проведеному нами дослідженні, відсутність тера-

певтичного впливу дидрогестерону у 18,6% жінок з НГЕ, вочевидь були обумовлені низькою експресією PGR, які відіграють ключову роль в проведенні зовнішнього гормонального сигналу з поверхні клітини до відповідних генів ядра [4, 10, 21, 22]. Це свідчить, поперше, про необхідність визначення рецепторного статусу ендометрію перед призначенням гестагенів жінкам з НГЕ в пременопаузі, враховуючи що в цей період життя жінки відбувається еволюційне згасання гормональної активності всіх ланок репродуктивної системи. По-друге, що у жінок з низьким рівнем експресії PGR в ендометрії використання в лікуванні НГЕ гестагенів є недоцільним [3]. Тому, випадки НГЕ із наявною слабкою або негативною експресією прогестеронових рецепторів потребують лікування агоністами ЛГ-РГ як терапії першої лінії, при а при персистенції або прогресії такої форми НГЕ – є підставою для хірургічного лікування.

### Висновки.

За отриманими результатами проведеного нами дослідження, дидрогестерон в дозі 20 мг/добу при безперервному прийомі протягом 6 місяців гарантує позитивний результат при лікуванні НГЕ у жінок в пременопаузі з PGR-позитивним статусом ендометрія. В той же час, використання дидрогестерону, втім як і інших форм гестагенів, в терапії НГЕ у жінок з низькою експресією PGR в клітинах ендометрію є недоцільним. Значний ризик рецидиву НГЕ наприкінці другого року після завершення лікування вимагає проведення обов'язкового диспансерного спостереження з використанням пайпель-біопсії ендометрію та можливо більш тривалих курсів лікування прогестинами або використанням депо-форм прогестину. Методом першого вибору для жінок з негативною чи слабкою експресією прогестеронових рецепторів в ендометрії на початку лікування слід вважати агоністи ЛГ-РГ, при рецидиві НГЕ або прогресії до атипії – оперативне лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначені особливості перебігу неатипової гіперплазії ендометрію при проведенні лікування дидрогестероном в залежності від рецепторного статусу ендометрію та динаміки Ki-67 та Е-кадгерину впродовж лікування обумовлюють доцільність подальшого дослідження впливу інших гестагенів на перебіг гіперпластичного процесу. Вивчення динаміки змін після завершення лікування при неатиповій гіперплазії ендометрію з відсутністю або низькою експресією прогестеронових рецепторів дасть можливість розробки нових алгоритмів диспансерного спостереження за цією когортою пацієнтів.

### Література

1. Pal'tsev MA, Aylamazyan EK, Grigoryan IYU, Kvetnoy IM, Pechenikova VA, Polyakova VO. Molecularnye mehanizmy zabolevaniy reproduktivnoy systemy. Sankt-Peterburg: Eco-Vector; 2017. 256 s. [in Russian].
2. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. Human Reproduction Update. 2015;21(2):155-173.
3. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;207(1):36-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.012>.
4. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. Obstetr and gynecology. 2013;121(6):1165–1171. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828c b563>.
5. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt UA, Akgul MA, Haberal AV. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Gynecologic and obstetric investigation. 2011;72(1):10–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000321390>
6. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum reprod update. 2017;23(2):232–254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.

7. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(8):686–690.
8. Rusakevich PS. *Hyperplasticheskiye processi endometria v gynecologii: uchebnoye posobie*. Minsk: Adukacyja i Vychavannie; 2012. 448 s. [in Russian].
9. Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive scienc (Thousand Oaks, California)*. 2013;20(1):45–50. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719112459243>.
10. Al-Sabbagh M, Lam EWF, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358:208–215.
11. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggageWG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0232231. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>.
12. Dolanbay M, Kutuk MS, Uludag S, Bulut AN, Ozgun MT, Ozcelik B, et al. Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. *Ginekologia polska*. 2015;86(10):753–758. DOI: [doi.org/10.17772/gp/57813](https://doi.org/10.17772/gp/57813).
13. Iversen ML, Dueholm M. Complex of non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *Eur Journ of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. (2018);222:171–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>.
14. Lacey JVV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):788–792. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>.
15. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, D'Alessandro P, Arduino B, Placido G, et al. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Archiv of gynecology and obstetrics*. 2019;300(5):147–1154. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05299-2>.
16. Tatarchuk TF, Kalugina LV, Tutchenko TN. Hyperplasticheskiye processy endometria: chto novogo? *Reproductive endocrinology* 2015;5(25):7-13 [in Russian].
17. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Frontiers in oncology* 2019;9:744. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00744>.
18. Gromova AM, Taranovska OO, Afanasieva OE. Suchasni aspekty likuvannya hiperplastichnykh processiv endometriyu. Aktualni problemy suchasnoyi medycyny: Visnyk ukrainskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2009;2(26):147-149. [in Ukrainian].
19. Petrov SV, Rayhlin NT. Rukovodstvo po immunogystohimiches diagnostike opuholey cheloveka. Kazan': Kazan' Rossiya; 2012. 624 s. [in Russian].
20. Antamonov MY. Matematichesk obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh. Kiev: MIC «Medinform»; 2018. 579 s. [in Russian].
21. Cassimeris L, Plopper G, Lingappa VR. Lewin's Cells. 2nd ed. Berlynhton, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2010. 950 p.
22. Diep CH, Ahrendt H, Lange CA. Progesterone induces the progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids*. 2016;114:48–58.
23. Ahmed AR, Muhammad EM. E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journ of the Egyptian Nation Cancer Institute*. 2014;26(4):211–217. DOI: [doi: 10.1016/j.jnci.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jnci.2014.08.002).
24. Tumanskiy VA, Chepets AV. Immunogystohimocheskaya charakteristika ekspressii molekul kletochnoy adgesii E-kadgerina I b-catenyna v invasivnoy endometrioidnoy adenokarcinome matky. *Pathologia*. 2015;2(34):75-80. [in Russian].
25. Orbo A, Vereide AB, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicenter randomized trial. *British Jour of Obstetrics and Gynecology*. 2014;121:477–486. DOI: [10.1111/1471-0528.12499](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12499).
26. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bul. № 149: Endometrial cancer [Internet]. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125 (4):1006–26.
27. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia [Internet]. London: Royal College of Obstetr & Gynaecologists; 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>.

### ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ З ЗАСТОСУВАННЯМ ДИДРОГЕСТЕРОНУ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗИ

Громова О. Л.

**Резюме.** Неатипова гіперплазія ендометрію (НГЕ) є досить широко розповсюдженою патологією жінок пременопаузального віку. Рутинна практика передбачає використання прогестинів, які мають достатню високу безпосередню ефективність. Але остаточно не з'ясовані ні частота та найбільш вірогідний час рецидивування НГЕ, ні фактори, що передбачають несприятливий прогноз щодо відсутності ефекту та рецидиву.

*Метою роботи* було вивчення віддалених результатів застосування в терапії НГЕ пероральної форми одного з похідних прогестерону – дидрогестерону у жінок пременопаузального віку.

*Об'єкт і методи дослідження.* Ми дослідили як безпосередні, так і віддалені результати лікування НГЕ дидрогестероном 20 мг/добу протягом 6 місяців в 161 жінки. Контроль здійснювали за гістологічним дослідженням зразків ендометрію через 6 місяців (одразу після завершення лікування), 12 та 24 місяці спостереження. Також було досліджено експресію рецепторів до прогестерону (PGR) у 36 жінок з позитивним відгуком на терапію дидрогестероном (НГЕ+) та 30 жінок з відсутністю ефекту (НГЕ-), а також антиген клітинної проліферації Ki67 та білок клітинної адгезії E-кадгерин в цій вибірці жінок до та після лікування.

*Результати роботи.* На 6 місяці спостереження, одразу після закінчення нашої терапії дидрогестероном, нормальну структуру ендометрію (НГЕ) отримано у 131 (81,4%) жінки (тобто ті, що чутливі до дидрогестерону – НГЕ+), нечутливими до дидрогестерону виявились 30 (18,6%) жінок (НГЕ-) і їм було призначено агоніст ЛГ-РГ. Прогресії НГЕ до атипії на цьому етапі не було в жодної жінки. На 12 місяці спостереження з 131 жінки НГЕ+ у 125 (95,4%) зберігався позитивний результат, але в 4 (3,0%) виявлено рецидив НГЕ, а в 2 (1,5%) прогрес до атипової гіперплазії (АГЕ). Зразки ендометрію всіх 30 НГЕ- жінок після лікування агоністом ЛГ-РГ також показали НГЕ. Кумулятивна результативність гормонотерапії на 12 міс склала 77,6%. На 24 місяці терапії з 131 НГЕ+ жінок у 94 (71,7%) зберігався НГЕ, а 26 (19,8%) зазнали рецидиву НГЕ. Також рецидив отримано у 2 (6,6%) жінок з НГЕ-. Прогрес до АГЕ виявлено у 3 (2,2%) НГЕ+ жінок, до аденокарциноми – у 2 (1,5%). При порівнянні експресії PGR та антигену Ki67 і протеїну клітинної адгезії E-кадгерину знайдено значні розбіжності в НГЕ+ та НГЕ- зразках ендометрію. При НГЕ+ у 97,2% жінок відмічали позитивну експресію PGR, при НГЕ- вона була не-

гативною 73,3% та низькою в останніх 22,7%. При НГЕ+ індекс проліферації Ki-67 зменшувався після лікування у порівнянні з його значенням перед терапією (відповідно  $22,6 \pm 1,2\%$  і  $8,2 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). При НГЕ+ відбувалось зменшення кількості клітин, що негативні на E-кадгерин з 16,4% до 3,7%, із слабким ІГХ-забарвленням – з 49,2% до 13,1%. Кількість клітин з помірною ІГХ-реакцією збільшилась з 34,4% до 55,7%, та з'явилися до 27,5% клітин з значною ІГХ-реакцією на E-кадгерин. При НГЕ- серед більшості досліджуваних зразків ендометрія (86,4%) повністю була відсутня експресія E-кадгерина, а останні (13,6%) мали слабку реакцію.

**Висновки.** Дидрогестерон в дозі 20 мг/добу при безперервному прийомі протягом 6 місяців забезпечує позитивний результат при лікуванні НГЕ у жінок в перименопаузі з PGR-позитивним статусом ендометрія.

В той же час, використання дидрогестерону в терапії НГЕ у жінок з низькою експресією PGR в клітинах ендометрія є недоцільним. Значний ризик рецидиву НГЕ наприкінці другого року після завершення нашого лікування вимагає обов'язкового диспансерного спостереження з використанням пайпель-біопсії ендометрію та профілактики рецидиву з використанням більш тривалих курсів дидрогестерону або пролонгованих форм вивільнення прогестину.

Методом першого вибору для жінок з негативною чи слабкою експресією прогестеронових рецепторів в ендометрії на початку лікування слід вважати агоністи ЛГ-РГ, при рецидиві НГЕ або прогресії до атипії – оперативне лікування.

**Ключові слова:** неатипова гіперплазія ендометрію, дидрогестерон, віддалені результати лікування, ядерні рецептори до прогестерону, Ki-67, E-кадгерин

### LONG-TERM RESULTS OF NON-ATYPICAL HYPERPLASIA TREATMENT IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH DYDROGESTERON

Gromova O. L.

**Abstract.** Non-atypical endometrial hyperplasia (HE) is a common pathology in premenopausal women. General practice requires the use of progestins with sufficiently high indirect efficacy. However, the frequency and the most predictable time of relapse has not been resolved yet, nor have the factors that lead to prognosis for lack of efficacy and relapse.

**The aim of the work** was to study the long-term results of using an oral form of a progestins, dydrogesteron, in the therapy of premenopausal women.

**Materials and methods of the study.** We examined both direct and distant results of 6-month HE treatment with dydrogesteron 20 mg/day in 161 women. Histological examination of endometrial samples after 6 months (immediately after completion of treatment), 12 and 24 months were followed up. Progesterone receptor expression (PGR) was also tested in 36 women responding positively to dydrogesteron therapy (HE+) and 30 women without any effect (HE-), and cell proliferation antigen Ki-67 and cell adhesion protein E-cadherin in the samples of women before and after treatment.

**Results.** At the 6-month follow-up, immediately after the end of treatment with dydrogesteron, a normal endometrial structure (NE) was obtained in 131 (81.4%) women (i.e., HE+, sensitive to dydrogesteron), 30 (18.6%) women (HE-) were insensitive to dydrogesteron and received the LH-RH agonist. There was no progression of HE to atypia in any of the women at this phase. At the 12-month follow-up, 125 in 131 HE+ women (95.4%) remained positive, but 4 (3.0%) experienced a relapse of HE, and 2 (1.5%) progressed to atypical hyperplasia (AHE). The samples of all 30 female HEs after treatment with the LH-RH agonist also demonstrated NE. The cumulative efficacy of hormone therapy at 12 months was 77.6%. At 24 months of therapy, out of 131 HE+ women, 94 (71.7%) were still negative, and 26 (19.8%) experienced a relapse of HE. There was also relapse in 2 (6.6%) women with HE-, who used LH-RH agonist. Progression to AHE was detected in 3 (2.2%) HE+ women, to adenocarcinoma in 2 (1.5%). When PGR and Ki-67 antigen and cell adhesion protein E-cadherin were compared, there were significant differences in the HE+ and HE- samples of the endometrium. At HE+, 97.2% of women had positive PGR expression, at HE- it was negative 73.3% and low in the other 22.7%. The HE+ resulted in a decrease of the Ki-67 proliferation index after treatment versus before therapy (respectively  $22.6 \pm 1.2\%$  and  $8.2 \pm 0.5\%$ ;  $p < 0.05$ ). The number of E-cadherin-negative cells decreased from 16.4% to 3.7% in HE+, and from 49.2% to 13.1% in weak IHC-reaction. The number of cells with moderate IHC-responsiveness increased from 34.4% to 55.7%, and up to 27.5% of cells with significant IHC-responsiveness to E-cadherin appeared. In HE-, the majority of tested endometrial samples (86.4%) were completely devoid of E-cadherin expression, and the remaining samples (13.6%) had a weak reaction.

**Conclusions.** Dydrogesteron at a dose of 20 mg/day in 6 months without interruption provides positive results in the treatment of HE in premenopausal women with PGR-positive endometrium.

At the same time, the use of dydrogesteron in the treatment of HE in women with low PGR presence in endometrial cells is inappropriate.

A significant risk of relapse of HE by the end of the second year after treatment completion requires mandatory follow-up with endometrial pypel-biopsy and prevention of relapse with prolonged duration of dydrogesteron or prolonged forms of progestin withdrawal. LH-RH agonists should be the first choice for women with negative or poor progesterone receptor availability in the endometrium at the beginning of treatment, and surgical treatment should be used for relapse of HE or progression to atypia.

**Key words:** non-atypical endometrial hyperplasia, dydrogesteron, long-term results of treatment, nuclear receptors to progesterone, Ki-67, E-cadherin

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.  
Стаття надійшла 26.12.2020 року