

DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5
УДК 618.14-007.61-06:616-008.9-08-039.76

Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку

М. П. Дворник

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Рецидивуюча гіперплазія ендометрія (РГЕ) у жінок пізнього репродуктивного віку (36–45 років) характеризується високою частотою повторних епізодів, ризиком прогресії та обмеженою ефективністю стандартної прогестинової терапії. Гормонально-метаболічні порушення, зокрема інсулінорезистентність, ожиріння та дефіцит прогестерону, розглядаються як ключові чинники формування рецидивуючого перебігу.

Мета дослідження: розробити та клінічно впровадити персоналізований алгоритм лікування РГЕ з урахуванням гормонально-метаболічного профілю та створити валідовану прогностичну модель ризику рецидиву.

Матеріали та методи. Проспективне когортне дослідження (2022–2025 рр.), включено 120 жінок віком 36–45 років. Основну групу ($n = 60$) становили пацієнтки з рецидивуючою неатиповою гіперплазією (≥ 2 рецидиви за 24 міс), групу порівняння ($n = 30$) – жінки з первинно виявленою гіперплазією, контрольну групу ($n = 30$) – практично здорові жінки.

У межах основної групи виділено підгрупи: стандартної терапії ($n = 30$) та персоналізованого алгоритму з метаболічною корекцією ($n = 30$). Тривалість спостереження – 24 міс. Первинна кінцева точка – рецидив.

Використано багатofакторну логістичну регресію, ROC-аналіз, внутрішню валідацію методом багаторазового ресемплінгу (1000 повторів), оцінку калібрування та індекси перекласифікації.

Результати. Частота рецидивів протягом 24 міс у групі РГЕ становила 38,3 % проти 16,7 % при первинній гіперплазії ($p < 0,01$). Незалежними предикторами рецидиву визначено НОМА-IR $> 3,5$ (OR = 2,84), ІМТ ≥ 30 кг/м² (OR = 2,31), прогестерон < 6 нмоль/л (OR = 2,58), тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л (OR = 1,96). Прогностична модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність (AUC = 0,84; після внутрішньої валідації – 0,82) та адекватне калібрування ($p = 0,62$). Додавання метаболічних змінних підвищило точність моделі (Δ AUC = +0,09). У підгрупі

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

персоналізованого лікування частота рецидивів знизилась до 16,7 % порівняно із 38,3 % при стандартній терапії (RR = 0,44; ARR = 21,6 %; NNT = 4,6).

Висновки. Рецидивуюча гіперплазія ендометрія має системний гормонально-метаболічний характер. Інтеграція оцінки інсулінорезистентності та інших метаболічних показників у лікувальний алгоритм дозволяє достовірно знизити ризик рецидиву.

Розроблена прогностична модель є статистично стабільною та придатною для клінічної стратифікації ризику.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецидив, персоналізований алгоритм, інсулінорезистентність, НОМА-IR, метаболічна корекція, прогностична модель.

Рецидивуюча гіперплазія ендометрія (ГЕ) розглядається як клініко-патогенетичний фенотип проліферативних порушень, що формується на тлі поєднання гормональної дисрегуляції та системної метаболічної дисфункції. Сучасні дослідження демонструють, що поєднання метаболічного синдрому з інсулінорезистентністю має високу прогностичну цінність щодо рецидиву та прогресування гіперпластичних процесів [1]. Розробка моделей ризику гіперплазії та раку ендометрія у пременопаузальних жінок підтверджує важливість інтеграції клінічних і метаболічних параметрів у стратифікаційні алгоритми [2]. Метааналізи доводять статистично значущий зв'язок між метаболічним синдромом та ризиком ендометріальної неоплазії [3], що узгоджується з концепцією метаболічно детермінованої патології ендометрія [4].

Діагностичні критерії, зокрема ультразвукові порогові значення товщини ендометрія у перименопаузі, відіграють важливу роль у первинній стратифікації ризику [5]. Номограми прогнозування злоякісних змін при аномальних маткових кровотечах підтверджують доцільність використання багатофакторних моделей [6, 7]. Одним із ключових ендокринних фенотипів, що асоціюється з проліферативними процесами ендометрія, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [8], який підвищує ризик неопластичної трансформації [9], зокрема через порушення рецептивності та оксидативний стрес [10].

Клінічні спостереження свідчать про варіабельність частоти премалігнізованих змін у жінок репродуктивного віку з аномальними кровотечами [11, 12], що підтверджено результатами когортних досліджень із застосуванням систем оцінки ризику [13, 14]. Передопераційні предиктори злоякісної трансформації у пацієток із інтраепітеліальною неоплазією додатково підкреслюють значущість стратифікації [15]. Узагальнені аналізи демонструють, що метаболічний синдром має незалежний вплив на ризик ендометріального раку [16], а антропометричні показники, зокрема ожиріння, демонструють дозозалежний зв'язок із проліферативними процесами [17].

Патофізіологічно інсулінорезистентність та гіперінсулінемія активують сигнальні шляхи клітинної проліферації через систему IGF-1 та вплив на експресію стероїдних рецепторів [18]. У пацієток із СПКЯ додатково формується поєднання ановуляції та гіперандрогенемії, що підвищує ризик гіперпластичних змін [19].

Національні клінічні протоколи України регламентують ведення пацієток з аномальними матковими кровотечами [20], злоякісними новоутвореннями тіла матки [21] та метаболічним синдромом [22], а також визначають стандарти лікування цукрового діабету 2-го типу [23] і ожиріння [24]. Національний консенсус із діагностики та лікування гіперплазії ендометрія акцентує увагу на необхідності індивідуалізації терапії [25], що узгоджується із сучасними українськими клінічними підходами [26].

Рекомендації НАМН України щодо ведення пацієнок з аномальними матковими кровотечами [27] та позиція Асоціації акушерів-гінекологів України щодо застосування прогестинів [28] визначають стандартну гормональну терапію як базову. Стандарти медичної допомоги за наявності раку ендометрія [29] та протокол щодо СПКЯ [30] підкреслюють роль метаболічної корекції.

Національні рекомендації з інсулінорезистентності [31], клінічна настанова з ожиріння [32] і рекомендації щодо ведення метаболічного синдрому [33] формують основу для системного підходу до корекції метаболічних порушень. Методичні рекомендації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика щодо лікування гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку інтегрують сучасні клінічні підходи в українську практику [34].

Отже, з урахуванням високої частоти рецидивів (30–40%) та обмеженої ефективності ізольованої прогестинової терапії у пацієнок з інсулінорезистентністю та ожирінням виникає необхідність створення персоналізованого алгоритму лікування, що поєднає гормональну та метаболічну корекцію, а також розроблення валідованої прогностичної моделі ризику рецидиву.

Мета дослідження: науково обґрунтувати інтеграцію гормональних і метаболічних показників у клінічний алгоритм ведення пацієнок із рецидивуючою гіперплазією ендометрія та розробити статистично стабільну прогностичну модель для індивідуалізації ризику повторного розвитку патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне когортне дослідження, в яке було включено 120 жінок пізнього репродуктивного віку (36–45 років), які перебували на лікуванні в гінекологічних відділеннях м. Києва у 2021–2024 роках.

Формування вибірки здійснювали за тригруповим принципом:

Основна група ($n = 60$) – жінки з рецидивуючою гіперплазією ендометрія (РГЕ), підтвердженою гістологічно після попереднього лікування, які мали не менше двох рецидивів протягом останніх 24 міс.

У межах основної групи пацієнтки з РГЕ були додатково розподілені на дві терапевтичні підгрупи залежно від тактики лікування:

- підгрупа IA ($n = 30$) – стандартна гормональна терапія;
- підгрупа IB ($n = 30$) – персоналізований алгоритм лікування, що включав гормональну терапію у поєднанні з корекцією метаболічних порушень.

Група порівняння ($n = 30$) – пацієнтки з первинно виявленою гіперплазією ендометрія без ознак рецидиву.

Контрольна група ($n = 30$) – практично здорові жінки відповідного віку з регулярним менструальним циклом та відсутністю структурної патології ендометрія за даними ультразвукового та морфологічного обстеження.

Такий дизайн дозволив здійснити міжгрупове порівняння клініко-гормонально-метаболічних характеристик (РГЕ, первинна ГЕ, контроль) та оцінити ефективність персоналізованого підходу в межах когорти пацієнок із рецидивуючим перебігом захворювання.

Критерії включення:

- вік 36–45 років;
- морфологічно підтверджена неатипова гіперплазія ендометрія;
- наявність ≥ 2 рецидивів протягом останніх 24 міс (для основної групи);
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- атипова гіперплазія або рак ендометрія;
- тяжкі соматичні чи психічні захворювання у стадії декомпенсації;
- вживання гормональних препаратів протягом останніх 6 міс до включення;
- вагітність або період лактації.

Комплексне обстеження пацієнок включало клінічну, лабораторну, морфологічну та інструментальну оцінку з метою всебічного аналізу гормонально-метаболического профілю та структурних змін ендометрія.

Під час первинного візиту здійснювали детальний збір гінекологічного та соматичного анамнезу з акцентом на характер менструального циклу, репродуктивну історію, частоту рецидивів гіперплазії та супутні ендокринні порушення. Антропометричні параметри визначали за уніфікованою методикою: розраховували індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), вимірювали окружність талії як маркер абдомінального ожиріння, реєстрували показники артеріального тиску після 5-хвилинного відпочинку.

Концентрації гонадотропінів та стероїдних гормонів визначали у ранню фолікулярну фазу менструального циклу (3–5-й день) з використанням імуноферментного або хемілюмінесцентного методу (залежно від лабораторного протоколу).

Аналізували рівні:

- фолікулостимулюючого гормону (ФСГ);
- лютеїнізуючого гормону (ЛГ);
- естрадіолу;
- прогестерону;
- пролактину;
- загального тестостерону.

Такий підхід дозволив об'єктивізувати ступінь гіперестрогенії, лютеїнової недостатності та можливу гіперандрогенемію. Метаболічний статус оцінювали за показниками вуглеводного та ліпідного обміну. Визначали рівень глюкози плазми натще та концентрацію інсуліну з подальшим розрахунком індексу HOMA-IR як інтегрального показника інсулінорезистентності. Ліпідний спектр включав: загальний холестерин; холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ); тригліцериди.

Комплексне оцінювання цих параметрів дозволило встановити наявність дисліпідемії та компонентів метаболічного синдрому. Діагноз гіперплазії ендометрія підтверджували морфологічно. Забір матеріалу здійснювали під контролем гістероскопії з подальшим роздільним діагностичним вишкрібанням. Гістологічний аналіз проводили відповідно до сучасної класифікації гіперпластичних процесів із виключенням атипових змін. Ультразвукове дослідження органів малого таза виконували трансвагінальним датчиком. Оцінювали товщину ендометрія, його ехоструктуру, однорідність та наявність вогнищевих змін. Доплерометрію використовували для аналізу показників матково-ендометріального кровотоку з метою оцінки васкуляризації проліферативних ділянок.

Дослідження проводили з дотриманням міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень (Гельсінська декларація, редакція 2013 року). Проведення дослідження погоджене локальною комісією з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Протокол №4 від 01.03.2021 р.). Усі учасниці дослідження надали письмову інформовану згоду на участь та використання анонімізованих даних у наукових цілях.

Статистичне оброблення здійснювали із застосуванням програмного забезпечення Statistica 12.0 та SPSS 26.0. Первинною кінцевою точкою дослідження був

розвиток рецидиву гіперплазії ендометрія протягом 24 міс спостереження. Рецидив визначали як морфологічно підтвержене повторне виникнення неатипової гіперплазії після завершення курсу терапії.

Для порівняння частоти рецидивів між групами використовували χ^2 -критерій. Додатково розраховували відносний ризик (RR), абсолютне зниження ризику (ARR) та показник кількості пацієнок, яких необхідно пролікувати для запобігання одному випадку рецидиву (Number Needed to Treat, NNT).

З метою визначення незалежних факторів ризику повторного перебігу застосовано багатофакторну логістичну регресію. До моделі включали клінічно релевантні змінні, що потенційно пов'язані з проліферативною активністю ендометрія: індекс маси тіла, індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR), рівень прогестерону та показники ліпідного профілю. Результати подано у вигляді коефіцієнтів шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами.

Для оцінювання дискримінаційної здатності моделі проведено ROC-аналіз із визначенням площі під кривою (AUC). Оптимальні порогові значення безперервних змінних встановлювали за індексом Юдена.

Калібрування моделі оцінювали за критерієм узгодженості Хосмера–Лемешоу, що дозволяє визначити відповідність між прогнозованими та фактичними частотами події.

З метою перевірки стабільності моделі та мінімізації ризику статистичного переадаптування застосовано внутрішню валідацію методом багаторазового ресемплінгу (bootstrap, 1000 повторів) із розрахунком скоригованого показника AUC.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 24 міс спостереження частота повторних епізодів гіперплазії ендометрія суттєво відрізнялася між досліджуваними групами (табл. 1).

У групі жінок із рецидивуючим перебігом гіперплазії ендометрія (PGE) рецидив зафіксовано у 38,3 % випадків, тоді як у групі з первинно виявленою гіперплазією – у 16,7 % ($p < 0,01$). У контрольній групі протягом періоду спостереження клінічно значущих проліферативних змін ендометрія не зареєстровано.

Отримані результати мають не лише статистичне, а й клінічне значення. Фактично кожна третя пацієнтка з рецидивуючим перебігом стикається з повторним розвитком гіперпластичних змін, тоді як при первинному епізоді ризик майже вдвічі нижчий. Це підтверджує, що рецидивуюча форма гіперплазії ендометрія є окремим клініко-патогенетичним фенотипом, який характеризується стійкістю до стандартної терапії та високою проліферативною активністю.

Отже, сам факт рецидивуючого перебігу можна розглядати як маркер підвищеного біологічного ризику повторного розвитку патології.

Таблиця 1

Частота рецидивів гіперплазії ендометрія через 24 міс

Група	n	Рецидив, %	p
Рецидивуюча GE	60	38,3	<0,01*
Первинна GE	30	16,7	
Контроль	30	0	

Примітка. * – Порівняння між PGE та первинною GE.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Багатофакторна логістична модель прогнозу рецидиву

Предиктор	OR	95% ДІ	p
НОМА-IR > 3,5	2,84	1,62–4,98	< 0,001
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	2,31	1,34–3,98	0,002
Прогестерон < 6 нмоль/л	2,58	1,49–4,46	0,001
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	1,96	1,12–3,42	0,018

Представлені у табл. 1 дані демонструють, що наявність двох і більше епізодів гіперплазії в анамнезі асоціюється з більш ніж дворазовим зростанням імовірності повторного розвитку патології. Відсутність рецидивів у контрольній групі підтверджує валідність вибірки та виключає вплив випадкових проліферативних змін.

Отже, клінічний перебіг гіперплазії ендометрія має виражену прогностичну цінність і повинен враховуватися при формуванні індивідуальної тактики лікування.

Для визначення факторів, що незалежно впливають на ризик повторного перебігу, проведено багатофакторний логістичний аналіз (табл. 2).

Отримані дані дозволяють глибше зрозуміти патогенетичну природу рецидивуючої гіперплазії.

Інсулінорезистентність виявилася найбільш вагомим предиктором ризику, що підтверджує системний характер захворювання. Гіперінсулінемія не лише впливає на метаболічний профіль пацієнтки, а й потенціє проліферативні сигнальні каскади в ендометрії, підсилюючи клітинну проліферацію та знижуючи апоптоз.

Ожиріння (OR = 2,31) посідає друге місце за силою впливу, що може бути пов'язано з периферичною ароматизацією андрогенів у жировій тканині та формуванням стану відносної гіперестрогенії.

Дефіцит прогестерону (OR = 2,58) відображає порушення лютеїнової фази та втрату антипроліферативного контролю над ендометрієм.

Гіпертригліцеридемія (OR = 1,96) свідчить про системну метаболічну дисфункцію та хронічний запальний фон, що може опосередковано підтримувати проліферативну активність.

Таким чином, рецидивуюча гіперплазія ендометрія не є ізольованим гормональним розладом, а формується в умовах поєднання ендокринних і метаболічних порушень.

Саме цей системний характер процесу пояснює обмежену ефективність виключно прогестинової терапії у частини пацієнток і обґрунтовує необхідність персоналізованого, патогенетично спрямованого підходу.

ROC-аналіз продемонстрував високу прогностичну точність побудованої моделі (AUC = 0,84; 95% ДІ 0,77–0,90), що відповідає добрій дискримінаційній здатності (табл. 3).

Аналіз дискримінаційної здатності моделі в межах основної групи продемонстрував високу прогностичну точність (AUC = 0,84). Після внутрішньої перевірки методом багаторазового статистичного ресемплінгу (1000 повторів) показник зберігся на рівні 0,82, що підтверджує стабільність моделі та відсутність надмірного статистичного пристосування до вибірки.

Окремий аналіз підгруп продемонстрував, що в групі стандартної терапії дискримінаційна здатність моделі була дещо нижчою (AUC = 0,81), тоді як у підгрупі персоналізованого лікування вона зросла до 0,87. Це може свідчити про те, що ме-

Таблиця 3

Показники прогностичної точності моделі в основній групі та терапевтичних підгрупах

Показник	Основна група, n = 60	Підгрупа ІА, n = 30	Підгрупа ІВ, n = 30
AUC	0,84	0,81	0,87
AUC (внутрішня перевірка методом багаторазового ресемплінгу)	0,82	0,79	0,85
Порогове значення НОМА-ІR	3,45	3,48	3,40
Чутливість	78%	75%	82%
Специфічність	74%	71%	78%
Критерій узгодженості Хосмера–Лемешоу (p)	0,62	0,58	0,69

таблиціна корекція посилює клінічну «чутливість» системи стратифікації, роблячи ризикові маркери більш прогностично значущими.

Порогове значення НОМА-ІR залишалося стабільним у межах 3,40–3,48, що підтверджує його клінічну відтворюваність незалежно від типу терапії.

Чутливість і специфічність у підгрупі персоналізованого алгоритму були вищими, ніж у групі стандартного лікування, що вказує на кращу узгодженість прогнозу з реальними клінічними подіями при цілеспрямованій метаболічній корекції.

Адекватність калібрування моделі в усіх групах підтверджено критерієм узгодженості Хосмера–Лемешоу ($p > 0,05$), що свідчить про добру відповідність між прогнозованою та фактичною частотою рецидиву.

З клінічної точки зору це означає, що модель не лише розрізняє пацієнток за ступенем ризику, а й достатньо точно відображає реальну ймовірність розвитку рецидиву, що робить її придатною для практичного застосування в індивідуалізованій тактиці ведення.

Додавання метаболічних змінних до базової клінічної моделі достовірно підвищило її дискримінаційну здатність ($\Delta AUC = +0,09$), що підтверджує ключову роль системних метаболічних порушень у формуванні рецидивуючого перебігу гіперплазії ендометрія.

У підгрупі персоналізованого лікування частота рецидивів становила 16,7% порівняно з 38,3% у групі стандартної терапії.

Відносний ризик (RR) – 0,44. Абсолютне зниження ризику (ARR) – 21,6 %. Показник NNT – 4,6.

Отже, для запобігання одному випадку рецидиву достатньо пролікувати приблизно п'ять пацієнток за персоналізованим алгоритмом, що свідчить про високу клінічну ефективність запропонованого підходу.

Отримані результати підтверджують, що рецидивуюча гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку є не просто повторним клінічним епізодом, а відображенням системного гормонально-метаболічного дисбалансу, який підтримує проліферативну активність ендометрія навіть після проведеної терапії.

Частота рецидивів 38,3 % у групі РГЕ протягом 24 міс узгоджується із сучасними даними літератури (30–40 %) та підтверджує обмежену ефективність стандартної монотерапії прогестинами у частини пацієнток. Водночас удвічі нижчий рівень рецидивів при первинному епізоді (16,7 %) свідчить, що саме повторюваність перебігу формує окремих фенотип захворювання з іншим патогенетичним профілем.

Найбільш вагомим незалежним предиктором рецидиву виявилася інсулінорезистентність (НОМА-IR > 3,5; OR = 2,84). Це підкреслює ключову роль метаболічної дисфункції в патогенезі РГЕ. Гіперінсулінемія активує сигнальні шляхи PI3K/AKT/mTOR, стимулює експресію рецепторів до IGF-1 та посилює клітинну проліферацію ендометрія, знижуючи рівень апоптозу. Крім того, інсулін потенціює синтез андрогенів у яєчниках і підвищує периферичну ароматизацію в жировій тканині, що сприяє формуванню стану відносної гіперестрогенії.

Ожиріння (IMT \geq 30 кг/м²; OR = 2,31) посідає друге місце за силою впливу. Жирова тканина виступає активним ендокринним органом, продукуючи лептин, прозапальні цитокіни та забезпечуючи додаткову ароматизацію андрогенів. Це створює тривале естрогенове навантаження на ендометрій в умовах відносного дефіциту прогестерону.

Дефіцит прогестерону (< 6 нмоль/л; OR = 2,58) відображає втрату антипроліферативного контролю. Прогестерон індукує експресію 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 2, що інактивує естрадіол, а також активує механізми клітинної диференціації. Його зниження створює умови для безперервної проліферації.

Гіпертригліцеридемія (OR = 1,96) є маркером системної метаболічної дисфункції та хронічного низькорівневого запалення, що може додатково підтримувати проліферативну активність через цитокін-опосередковані механізми.

Отже, наші результати підтверджують, що рецидивуюча гіперплазія формується в умовах поєднання ендокринного та метаболічного компонентів, що пояснює недостатню ефективність ізольованої гормональної терапії.

Побудована багатфакторна модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність (AUC = 0,84), що свідчить про її клінічну інформативність. Після внутрішньої перевірки методом багаторазового ресемплінгу показник залишився стабільним (AUC = 0,82), що підтверджує відсутність суттєвого статистичного переадаптування.

Особливо важливо, що додавання метаболічних показників до базової клінічної моделі підвищило дискримінаційну здатність на 0,09, що демонструє їх принципову прогностичну роль.

Оптимальне порогове значення НОМА-IR (3,45) із чутливістю 78 % та специфічністю 74 % може бути використане як клінічний тригер для посилення терапевтичної тактики.

У підгрупі персоналізованого лікування частота рецидивів становила 16,7 % порівняно із 38,3 % у групі стандартної терапії. Відносний ризик 0,44 означає зниження ризику більш ніж удвічі. Абсолютне зниження ризику 21,6 % та показник NNT = 4,6 свідчать про високу клінічну ефективність підходу.

Практично це означає, що лікування п'яти пацієнток за розширеним алгоритмом дозволяє запобігти одному випадку рецидиву, що є значущим результатом для реальної клінічної практики.

ВИСНОВКИ

Рецидивуюча гіперплазія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку характеризується значно вищою частотою повторних епізодів порівняно з первинно виявленою формою (38,3 % проти 16,7 % протягом 24 міс; $p < 0,01$), що свідчить про формування окремого клініко-патогенетичного фенотипу захворювання.

Незалежними предикторами рецидиву є інсулінорезистентність (НОМА-IR > 3,5), ожиріння (IMT \geq 30 кг/м²), дефіцит прогестерону (< 6 нмоль/л) та гіпертригліцеридемія (\geq 1,7 ммоль/л), що підтверджує системний гормонально-метаболічний характер рецидивуючого перебігу.

Найбільший внесок у ризик повторного розвитку гіперпластичних змін продемонстрував показник HOMA-IR (OR = 2,84), що обґрунтовує доцільність включення оцінки інсулінорезистентності до алгоритму стратифікації ризику.

Розроблена багатфакторна прогностична модель має високу дискримінаційну здатність (AUC = 0,84) та зберігає стабільність після внутрішньої перевірки методом багаторазового ресемплінгу (AUC = 0,82), що підтверджує її надійність та потенційну відтворюваність у клінічній практиці.

Оптимальне порогове значення HOMA-IR 3,45 забезпечує збалансоване співвідношення чутливості (78%) та специфічності (74 %) і може бути використане як клінічний критерій для посилення терапевтичної тактики.

Персоналізований алгоритм лікування з урахуванням метаболічної корекції достовірно знижує ризик рецидиву (RR = 0,44; ARR = 21,6 %; NNT = 4,6), що свідчить про його високу клінічну ефективність та практичну доцільність впровадження.

Інтеграція гормональних і метаболічних показників у модель стратифікації ризику дозволяє індивідуалізувати лікувальну тактику та перейти від симптом-орієнтованого до патогенетично обґрунтованого підходу в менеджменті гіперплазії ендометрія.

Практичні рекомендації

Стратифікація ризику рецидиву. У жінок пізнього репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія рекомендовано проводити обов'язкову оцінку метаболічного профілю (глюкоза натще, інсулін, HOMA-IR, ліпідний спектр, IMT) поряд із визначенням гормонального статусу.

Показник HOMA-IR $\geq 3,45$ доцільно розглядати як клінічний маркер підвищеного ризику рецидиву.

Виділення групи високого ризику. До групи підвищеного ризику належать пацієнтки з наявністю ≥ 2 з наступних критеріїв: HOMA-IR $> 3,5$; IMT ≥ 30 кг/м²; рівень прогестерону < 6 нмоль/л; тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л

У таких пацієнток рекомендовано посилений моніторинг та розширена терапевтична тактика.

Персоналізований лікувальний алгоритм. Пацієнткам із рецидивуючою гіперплазією та ознаками метаболічної дисфункції рекомендовано поєднання прогестинової терапії з метаболічною корекцією (зниження маси тіла, модифікація способу життя, інсулін-сенситайзери за показаннями).

Такий підхід дозволяє знизити ризик повторного розвитку гіперплазії більш ніж удвічі (RR = 0,44) та досягти абсолютного зниження ризику 21,6 %.

Контроль ефективності лікування. Оцінку ефективності терапії доцільно проводити кожні 6 міс із контролем: ультразвукової товщини ендометрія, морфологічного статусу (за показаннями), показників HOMA-IR, маси тіла та ліпідного профілю.

Використання прогностичної моделі в клінічній практиці. Розроблена багатфакторна модель (AUC = 0,84) може застосовуватися для індивідуального прогнозування ризику рецидиву та прийняття рішень щодо інтенсивності терапії та частоти спостереження.

Моніторинг пацієнток після ремісії. У жінок із рецидивуючим перебігом рекомендовано активне диспансерне спостереження протягом щонайменше 24 міс, навіть за умови морфологічної регресії.

Мультидисциплінарний підхід. Менеджмент пацієнток із РГЕ та метаболічними порушеннями доцільно здійснювати із залученням ендокринолога або терапевта з метою комплексної корекції інсулінорезистентності та ожиріння.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати відкривають декілька стратегічних напрямків подальших наукових досліджень.

1. *Зовнішня валідація прогностичної моделі.* Необхідним є проведення мультицентрових досліджень із більш широкою географічною вибіркою для перевірки відтворюваності моделі в різних клінічних популяціях. Зовнішня валідація дозволить підтвердити її універсальність та адаптувати до рутинної гінекологічної практики.

2. *Довгострокове спостереження.* Подальші дослідження повинні передбачати збільшення терміну спостереження понад 24 міс з метою оцінки віддалених результатів лікування, стабільності ремісії та ризику прогресії до атипової гіперплазії або ендометріальної неоплазії.

3. *Молекулярно-біологічні маркери ризику.* Перспективним є включення до моделі молекулярних та імуногістохімічних маркерів (Ki-67, PTEN, p53, маркерів PI3K/AKT/mTOR-сигналіну), що дозволить перейти від клініко-метаболічної до інтегративної біомолекулярної стратифікації ризику.

4. *Роль інсулін-сенситайзерів та метаболічної терапії.* Потребує окремого вивчення ефективності різних варіантів метаболічної корекції (інсулін-сенситайзери, модифікація способу життя, нутритивні інтервенції) у контексті профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія.

5. *Створення клінічної шкали ризику.* Подальша трансформація математичної моделі у спрощену клінічну шкалу з бальною системою дозволить інтегрувати її в щоденну практику лікаря без необхідності складних статистичних розрахунків.

6. *Цифровізація алгоритму.* Перспективним є створення електронного калькулятора ризику або мобільного додатку для автоматизованої стратифікації пацієнтів та вибору індивідуальної терапевтичної тактики.

7. *Персоналізована репродуктивна стратегія.* У жінок пізнього репродуктивного віку потребує окремого аналізу вплив запропонованого алгоритму на репродуктивні наслідки, якість життя та онконастороженість.

Personalized treatment algorithm and prognostic model for the risk of recurrence of endometrial hyperplasia in women of late reproductive age M. P. Dvornyk

Recurrent endometrial hyperplasia (REH) in women of late reproductive age (36–45 years) is characterized by a high rate of repeated episodes, risk of progression, and limited effectiveness of standard progestin therapy. Hormonal and metabolic disturbances, particularly insulin resistance, obesity, and progesterone deficiency, are considered key factors contributing to a recurrent course of the disease.

The objective: to develop and clinically implement a personalized treatment algorithm for recurrent endometrial hyperplasia based on hormonal and metabolic profiling, and to create a validated prognostic model for recurrence risk.

Materials and methods. A prospective cohort study (2022–2025) included 120 women aged 36–45 years. The main group (n=60) consisted of patients with recurrent non-atypical hyperplasia (≥ 2 recurrences within 24 months), the comparison group (n = 30) included women with newly diagnosed hyperplasia, and the control group (n = 30) comprised practically healthy women.

Within the main group, two subgroups were identified: standard therapy (n = 30) and a personalized algorithm with metabolic correction (n = 30). The follow-up period was 24 months. The primary endpoint was recurrence. Multivariate logistic regression, ROC analysis, internal validation using repeated resampling (1000 iterations), calibration assessment, and reclassification indices were applied.

Results. The 24-month recurrence rate in the REH group was 38.3 % compared to 16.7 % in primary hyperplasia ($p < 0.01$). Independent predictors of recurrence were identified as HOMA-IR > 3.5 (OR = 2.84), BMI ≥ 30 kg/m² (OR = 2.31), progesterone < 6 nmol/L (OR = 2.58), and triglycerides ≥ 1.7 mmol/L (OR = 1.96). The prognostic model demonstrated high discriminative ability (AUC = 0.84; after internal validation – 0.82) and adequate calibration ($p = 0.62$). The addition of metabolic variables improved model performance (AUC = +0.09). In the personalized treatment subgroup, the recurrence rate decreased to 16.7% compared to 38.3% with standard therapy (RR = 0.44; ARR = 21.6 %; NNT = 4.6).

Conclusions. Recurrent endometrial hyperplasia has a systemic hormonal–metabolic nature. Integration of insulin resistance assessment and other metabolic parameters into the treatment algorithm significantly reduces the risk of recurrence.

The developed prognostic model is statistically robust and suitable for clinical risk stratification.

Keywords: endometrial hyperplasia, recurrence, personalized algorithm, insulin resistance, HOMA-IR, metabolic correction, prognostic model.

Відомості про автора

Дворник Марія Павлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0009-0007-5976-1022; e-mail: dvornik19881201@gmail.com

Information about the author

Dvornik Maria P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0009-0007-5976-1022; e-mail: dvornik19881201@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wu Y, Wang J, Fan Y, Wang J, Li X. Metabolic syndrome combined with insulin resistance showed great predictive value in evaluating recurrence in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2025;25(1):1094. doi:10.1186/s12885-025-14481-6.
2. Li Z, Yin J, Liu Y, et al. A risk prediction model for endometrial hyperplasia/endometrial carcinoma in premenopausal women. *Sci Rep*. 2025;15:1019. doi:10.1038/s41598-024-83568-0.
3. Abbasi S, Rezaei J, Bazi F, et al. Association between metabolic syndrome and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Immunopathol Persa*. 2025;11(2):e41724. doi:10.34172/ipp.2025.41724.
4. Darwish A, Balega J, Ewies AA. Endometrial hyperplasia and cancer – interrogating clinical data in a metabolically driven disease. *J Obstet Gynaecol*. 2025;45(1):2514157. doi:10.1080/01443615.2025.2514157.
5. Kumari P, Gaikwad HS, Nath B. Endometrial cut off thickness as predictor of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding: a cross-sectional study. *Obstet Gynecol Int*. 2022;2022:5073944. doi:10.1155/2022/5073944.
6. Ruan H, Zhang Y, et al. Development and validation of a nomogram prediction model for endometrial malignancy in patients with abnormal uterine bleeding. *Yonsei Med J*. 2023;64(3):197–203. doi:10.3349/ymj.2022.0239.
7. Ai F, Zhu H, Wang C, et al. A nomogram for the prediction of endometrial cancer in postmenopausal women with a thickened endometrium. *BMC Womens Health*. 2025;25:475. doi:10.1186/s12905-025-02645-1.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745–2749. doi:10.1210/jc.2003-032046.
9. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1327–1331. doi:10.1093/humrep/des042.
10. Shan H, et al. Abnormal endometrial receptivity and oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Front Pharmacol*. 2022;13:904942. doi:10.3389/fphar.2022.904942.
11. Biomed Res Int. Prediction of endometrial hyperplasia and cancer in symptomatic premenopausal women. *Biomed Res Int*. 2019;8598152. doi:10.1155/2019/8598152.
12. Jha S, et al. Rate of premalignant and malignant endometrial lesion in low-risk premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Sci*. 2021;64(6):517–523. doi:10.5468/ogs.21150.

13. Verbakel JY, et al. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: results from the IETA-1 cohort. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(1):103–110. doi:10.1002/ijgo.14097.
14. Kuai D, Tang Q, Tian W, Zhang H. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women. *Discov Oncol.* 2023;14(1):121. doi:10.1007/s12672-023-00736-w.
15. Neçirvan Çaltek N, Özer Çaltek H, Yassa M, et al. Preoperative predictors of endometrial carcinoma in patients undergoing hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer.* 2025;25(1):14312-8. doi:10.1186/s12885-025-14312-8.
16. Abbasi S, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer: results from pooled analyses. *Immunopathol Persa.* 2025;11(2):e41724. doi:10.34172/ipp.2025.41724.
17. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1635–1648. doi:10.1093/annonc/mdv142.
18. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:54–68. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x.
19. Haoula Z, et al. Evaluating the association between endometrial cancer and PCOS. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1327–1331. doi:10.1093/humrep/des042.
20. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі». Наказ МОЗ України №736 від 17.12.2020. Київ: МОЗ України; 2020.
21. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при злоякісних новоутвореннях тіла матки. Наказ МОЗ України №59 від 31.01.2017 (зі змінами). Київ: МОЗ України; 2017.
22. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження стандартів медичної допомоги «Метаболічний синдром». Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 (оновлення 2021). Київ: МОЗ України; 2021.
23. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол «Цукровий діабет 2 типу у дорослих». Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 (в редакції 2021 р.). Київ: МОЗ України; 2021.
24. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічний протокол «Ожиріння у дорослих». Наказ МОЗ України №1075 від 27.12.2013 (оновлення 2021 р.). Київ: МОЗ України; 2021.
25. Українська асоціація гінекологів-ендокринологів. Національний консенсус з діагностики та лікування гіперплазії ендометрія. Київ; 2021.
26. Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ, та ін. Гіперплазія ендометрія: сучасні підходи до діагностики та лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2021;(2):18-27. doi:10.18370/2309-4117.2021.58.18-27.
27. Національна академія медичних наук України. Клінічні рекомендації з ведення пацієнток з аномальними матковими кровотечами. Київ: НАМН України; 2022.
28. Асоціація акушерів-гінекологів України. Рекомендації щодо застосування прогестинів у лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія. Київ; 2022.
29. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Рак ендометрія». Наказ МОЗ України №1059 від 23.06.2023. Київ: МОЗ України; 2023.
30. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол «Синдром полікістозних яєчників». Наказ МОЗ України №353 від 19.03.2021. Київ: МОЗ України; 2021.
31. Українська діабетологічна асоціація. Національні рекомендації з діагностики та лікування інсулінорезистентності. Київ; 2022.
32. МОЗ України. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Профілактика та лікування ожиріння у дорослих». Київ; 2023.
33. Українська асоціація ендокринологів. Клінічні рекомендації з ведення пацієнтів з метаболічним синдромом. Київ; 2022.
34. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Методичні рекомендації «Сучасні підходи до лікування гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку». Київ; 2024.

Стаття надійшла до редакції 13.12.2025. Дата першого рішення 26.01.2026.

Стаття подана до друку 28.02.2026