

Особливості змін рівнів Ki-67 та APRIL у сироватці крові жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні з артеріальною гіпертензією

Я. В. Земляний^{id} A,C,D,E,F, Н. А. Земляна^{id} A,B,C,D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити рівні маркерів проліферації Ki-67 та APRIL у сироватці крові жінок із гіперплазією ендометрія (ГЕ) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) та їх кореляцію з клініко-анамнестичними, морфофункціональними параметрами ендометрія.

Матеріали і методи. До дослідження залучили 75 жінок із гіперплазією ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 7» ЗМП. Пацієнок поділили на дві групи залежно від наявності АГ: 44 жінки з АГ (середній вік – $36,40 \pm 1,56$ року), 31 жінка без АГ (середній вік – $34,20 \pm 1,34$ року). У дослідженні взяли участь пацієнтки з простою та комплексною гіперплазією ендометрія без атиpii. Групи співставні за віком пацієнок і морфологічною характеристикою гіперплазії. До групи контролю залучили 20 практично здорових жінок, у яких не виявлено патології репродуктивної системи та екстрагенітальної патології. Усім пацієнткам виконали ультразвукове дослідження (MyLab50, Esaote, Італія), відеогістероскопію (Karl Storz, Німеччина). Рівні Ki-67 та APRIL у сироватці крові визначено методом ІФА (Elabscience, США). Артеріальний тиск вимірювали за рекомендаціями ESC (2024). Статистичний аналіз виконано у Statistica for Windows 13; відмінності визначали як вірогідні при $p < 0,05$.

Результати. У групі жінок із гіперплазією ендометрія та супутньою АГ переважали пацієнтки з I ступенем АГ – 47,7 %, II ступенем – 40,9 %, з III ступенем – 11,4 %. Рівень Ki-67 у сироватці крові достовірно підвищеним і в жінок з ГЕ та АГ, і в обстежених без АГ порівняно з контролем ($p < 0,05$); у пацієнок з ГЕ та АГ цей показник значно вищий ($p < 0,05$). Рівень APRIL такж достовірно підвищений в обох групах жінок з ГЕ порівняно з контролем ($p < 0,05$), однак різниці між групами, що сформовані залежно від наявності АГ, не виявлено. Кореляційний аналіз показав вірогідний позитивний зв'язок рівня Ki-67 із тривалістю анамнезу гіперпластичних процесів ($+0,41$; $p < 0,05$), товщиною М-ехо ($+0,52$; $p < 0,05$) та систолічним артеріальним тиском ($+0,56$; $p < 0,05$). Рівень APRIL корелював із віком ($+0,42$; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ($+0,44$; $p < 0,05$).

Висновки. Рівні APRIL підвищені при гіперплазії ендометрія незалежно від наявності артеріальної гіпертензії. Найвищий рівень Ki-67 встановлено у пацієнок із гіперплазією ендометрія та супутньою АГ. Рівень Ki-67 достовірно корелював із товщиною М-ехо, систолічним тиском і тривалістю анамнезу; рівень APRIL – із віком та тривалістю гіперпластичних процесів.

Ключові слова:

гіперплазія ендометрія, артеріальна гіпертензія, маркери проліферації, Ki-67, APRIL, морфофункціональні параметри ендометрія.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 6(153).
С. 483-486

Features of serum Ki-67 and APRIL level alterations in women with endometrial hyperplasia combined with arterial hypertension

Ya. V. Zemlianyi, N. A. Zemliana

Aim. To assess serum levels of the proliferation markers Ki-67 and APRIL in women with endometrial hyperplasia (EH) combined with arterial hypertension (AH), and their correlation with clinical, medical history, and morphofunctional parameters of the endometrium.

Materials and methods. The study included 75 women with EH and simple or complex endometrial hyperplasia without atypia who received treatment at the Gynecology Department of Municipal Non-Commercial Enterprise "City Hospital No. 7" of Zaporizhzhia City Council. Patients were divided into two groups based on the presence of AH: 44 women with AH (mean age 36.40 ± 1.56 years) and 31 women without AH (mean age 34.20 ± 1.34 years). The groups were comparable by age and morphological characteristics of

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є складною проблемою сучасної гінекології, оскільки це захворювання характеризується рецидивним перебігом, високим ризиком злоякісної трансформації та складністю діагностики. Частка ГЕ у структурі гінекологічної патології становить від 20 % до 45 %, що підтверджує значне медико-соціальне значення цієї проблеми [1].

Згідно з результатами сучасних досліджень, підтверджено зв'язок між гіперпластичними процесами ендометрія та артеріальною гіпертензією (АГ) [2,3]. Серед факторів, які асоціюються з розвитком ГЕ, виявлено АГ, поряд з іншими метаболічними порушеннями, як-от діабетом та ожирінням [3]. АГ асоціюється з підвищеним ризиком ендометріального раку незалежно від індексу маси тіла [2].

Ці дані підтверджують необхідність комплексного підходу до лікування пацієнток із ГЕ, враховуючи наявність АГ, для прогнозування перебігу і призначення оптимального лікування.

Одна з ключових особливостей ГЕ – активний ріст і підвищена проліферація залозистого епітелію, що супроводжується дисбалансом між стромальними та епітеліальними клітинами [4,5]. Встановлено, що ангіогенез, імуносупресія та високий рівень проліферації відіграють важливу роль у патогенезі цієї патології [6].

Підвищена проліферативна активність ендометрію є важливим фактором ризику злоякісної трансформації [7]. Так, експресія маркера проліферації Ki-67 значно вища при ГЕ порівняно з нормальним ендометрієм, що підтверджує передраковий характер цього стану [8]. У результаті досліджень встановлено, що експресія Ki-67 збільшується з прогресуванням від нормального ендометрію до гіперплазії та карциноми, а отже цей прогностичний маркер є значущим [9].

Серед перспективних молекулярних маркерів увагу привертає APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) – мембранний білок, експресія якого підвищується в пухлинах різної локалізації. Дослідження показали збільшення рівня APRIL у прогресії від нормального ендометрію до гіперплазії, що підтверджує його потенційну роль у проліферативних процесах [10]. Втім, механізм його впливу на розвиток ГЕ та ризику малігнізації потребують продовження дослідження.

Використання маркерів проліферації Ki-67 і APRIL – перспективний напрям у ранній діагностиці та прогнозуванні рецидивів ГЕ [6]. Наступні дослідження цих біомаркерів допоможуть розробити ефективніші методи виявлення жінок із високим ризиком злоякісної трансформації та оптимізувати тактику лікування.

Мета роботи

Оцінити рівні маркерів проліферації Ki-67 та APRIL у сироватці крові жінок із ГЕ в поєднанні з АГ та їх кореляцію з клініко-анамнестичними та морфофункціональними параметрами ендометрія.

Матеріали та методи дослідження

Обстежили 75 жінок із гіперплазією ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська

лікарня № 7» Запорізької міської ради. Пацієнток поділили на групи залежно від наявності супутньої АГ. До першої групи залучили 44 жінок із гіперплазією ендометрія з супутньою АГ (середній вік – $36,40 \pm 1,56$ року), до другої – 31 пацієнтку з гіперплазією ендометрія без супутньої АГ (середній вік – $34,20 \pm 1,34$ року). До групи контролю залучили 20 практично здорових жінок, у яких не виявлено патології репродуктивної системи та екстрагенітальної патології. Групи дослідження не відрізнялися за віком пацієнток і морфологічною характеристикою ГЕ.

Усі пацієнтки дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті; згідно з висновком, дослідження відповідало чинним вимогам щодо морально-етичних норм: правилам ICH / GCP, Гельсінській декларації (1964 року), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини (протокол від 15 травня 2025 року № 6).

Усім пацієнткам, які брали участь у дослідженні, виконано ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esote», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», Німеччина). Рівні Ki-67 та APRIL у сироватці крові визначено методом ІФА з використанням реагентів Elabscience (США). Вимірювали артеріальний тиск і визначали АГ за стандартною клінічною методикою відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) 2024 року [11].

Клініко-анамнестичні характеристики включали вік, індекс маси тіла, тривалість менструального циклу, наявність хронічних соматичних захворювань (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози), гінекологічний анамнез (наявність менораг

середнього) або Me (25; 75 %) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від типу розподілу. Для оцінювання вірогідності відмінностей використано подвійний t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Для груп із нерівномірним розподілом застосовано непараметричні критерії Манна-Вітні та Вілкоксона. Кореляції між параметрами обраховано за допомогою аналізу Пірсона та Спірмена.

Результати

Розподіл пацієнток залежно від ступенів АГ наведено у таблиці 1. Встановлено, що серед обстежених переважали пацієнтки з I ступенем АГ – 21 (47,7 %); АГ II ступеня діагностовано в 18 (40,9 %) жінок, III ступеня – 5 (11,4 %) випадків.

У результаті аналізу рівня Ki-67 у сироватці крові (табл. 2) виявлено його підвищення у хворих на ГЕ в поєднанні з АГ ($p < 0,05$) та пацієнтів з ГЕ без супутньої АГ ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Разом із тим, жінки з ГЕ та АГ мали достовірно вищий рівень Ki-67 ($p < 0,05$) у сироватці крові порівняно пацієнтками з ГЕ без комордінтої АГ.

Проаналізувавши рівень APRIL у сироватці крові, встановили вірогідне ($p < 0,05$) його підвищення порівняно з групою контролю в обох групах пацієнток із ГЕ – і з супутньою АГ, і без неї. Втім, достовірних відмінностей за цим показником між групами жінок з ГЕ та АГ, з ГЕ без АГ не виявлено.

З-поміж клініко-анамнестичних показників у жінок з АГ достовірно ($p < 0,05$) частіше діагностували надлишкову масу тіла (індекс маси тіла – $>25 \text{ кг/м}^2$), дисменорею, а також фіксували підвищену частоту маткових кровотеч – ациклічних менометрорагій (у 65,9 % випадків проти 38,7 % у групі без АГ).

Кореляційний аналіз маркерів проліферації та клініко-анамнестичних даних у жінок із ГЕ та АГ дав змогу встановити достовірний позитивний зв'язок між рівнем Ki-67 у сироватці крові та тривалістю анамнезу гіперпластичних процесів ендометрію ($+0,41$; $p < 0,05$) (табл. 3). Щодо рівня APRIL, то у сироватці крові виявлено вірогідну позитивну кореляцію з віком пацієнток ($+0,42$; $p < 0,05$) і тривалістю гіперпластичних процесів ендометрію в анамнезі ($+0,44$; $p < 0,05$). Серед морфофункціональних показників ендометрія виявлено позитивний кореляційний зв'язок рівня Ki-67 у сироватці крові та товщиною М-ехо ендометрія ($+0,52$; $p < 0,05$). Рівень APRIL у сироватці крові не мав достовірної асоціації з М-ехо ендометрія в пацієнток із ГЕ та супутньою АГ.

Обговорення

У результаті дослідження встановлено, що рівень Ki-67 у сироватці найвищий у групі жінок із ГЕ та АГ. Підвищення рівня Ki-67 у сироватці крові пацієнток із гіперплазією ендометрія порівняно з показником здорових жінок можна пояснити більшою проліферативною активністю при гіперпластичних процесах ендометрія [12]. За результатами дослідження, рівень Ki-67 у сироватці крові асоціюється з тривалістю анамнезу гіперплазії ендометрія та товщиною М-ехо ендометрія.

Результати дослідження підтверджують, що рівень Ki-67 у сироватці крові може бути індикатором проліфе-

Таблиця 1. Розподіл пацієнток за ступенем АГ, n (%)

Ступінь АГ	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Кількість	21 (47,7 %)	18 (40,9 %)	5 (11,4 %)

Таблиця 2. Рівні маркерів проліферації APRIL та Ki-67 у пацієнток із гіперплазією ендометрія залежно від наявності АГ, Me (25; 75 %)

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю, n = 20	Гіперплазія ендометрія з АГ, n = 44	Гіперплазія ендометрія без АГ, n = 31
APRIL, pg/ml	34,32 (5,27; 44,67)	58,91 (18,36; 77,28)*	64,68 (25,41; 69,54)*
Ki-67, ng/ml	31,73 (22,78; 48,81)	62,36 (28,75; 71,54)*	82,34 (41,72; 113,43)*, #

*: достовірні відмінності порівняно з групою ГЕ без АГ ($p < 0,05$); #: вірогідні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Кореляція рівнів Ki-67 та APRIL у сироватці крові з клініко-анамнестичними та морфофункціональними даними

АГ також асоціюється з хронічним запаленням, тому потенційний взаємозв'язок між рівнем APRIL та АГ потребує продовження вивчення.

Отже, APRIL можна визначити як інформативний неінвазивний маркер для діагностики гіперплазії ендометрія. Однак його роль у прогнозуванні перебігу ГЕ на фоні супутньої АГ залишається невизначеною і потребує продовження дослідження.

Висновки

1. Порівняно з групою контролю рівень APRIL у сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) підвищувався в обох групах пацієнтів з ГЕ – і з супутньою АГ, і без неї.

2. Рівень Ki-67 у сироватці крові вірогідно ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів із гіперплазією ендометрія, що поєднана з супутньою АГ, порівняно з контрольною групою та групою обстежених із гіперплазією ендометрія без АГ.

3. Встановлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний кореляційний зв'язок рівня Ki-67 у сироватці крові з товщиною М-ехо в ендометрії (+0,52), систолічним артеріальним тиском (+0,41) та тривалістю гіперпластичних процесів ендометрія (+0,56) в анамнезі.

4. Встановлено достовірну ($p < 0,05$) позитивну кореляцію між рівнем APRIL у сироватці крові та віком хворих (+0,42), тривалістю гіперпластичних процесів ендометрію в анамнезі (+0,44).

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні прогностичної значущості концентрації APRIL і Ki-67 у сироватці крові щодо виникнення ускладнень гіперпластичних процесів ендометрія.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.05.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2025

Схвалено до друку / Accepted: 08.09.2025

Відомості про авторів:

Земляний Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6494-6570

Земляна Н. А., PhD, асистент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4037-4341

Information about the authors:

Zemlianyi Ya. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zemliana N. A., MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Khan AT, Morrison JC, Singh M. Endometrial hyperplasia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693>
- Habeshian TS, Peeri NC, De Vivo I, Schouten LJ, Shu XO, Cote ML, et al. Hypertension and Risk of Endometrial Cancer: A Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2024 Jun 3;33(6):788-795. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-23-1444](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-1444)
- Wang L, Wei W, Cai M. A Review of the Risk Factors Associated with Endometrial Hyperplasia During Perimenopause. *Int J Womens Health.* 2024;16:1475-82. doi: [10.2147/IJWH.S481509](https://doi.org/10.2147/IJWH.S481509)
- Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böess I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-21. doi: [10.1007/s00404-021-06380-5](https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5)
- Su J, She L, Fan Y, Wang H, Zhang Q, Zhang J, et al. Model Predicting the Risk of Endometrial Hyperplasia Developing into Endometrial Cancer. *J Inflamm Res.* 2024;17:6159-71. doi: [10.2147/JIR.S471620](https://doi.org/10.2147/JIR.S471620)
- Somani A, Nimbargi R, Patil A, Patil A, Bharadwaj R. BCL2 and Ki-67 expression in endometrial hyperplastic disorders. *J Pathol Microbiol.* 2024;10(3):38-44. Available from: