

ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ВОПРОСОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОТВЕТОВ

ВВЕДЕНИЕ

Философ Платон сохранил для нас слова Гераклита: «все движется и ничего не стоит, уподобляя сущее течению реки, дважды в одну и ту же реку войти невозможно». Так и в современном научном мире изменилось отношение ко многим диагностическим, лечебным и профилактическим методам лечения ряда гинекологических заболеваний, но при этом сохранились ценности, проверенные временем. Не являются исключением и гиперпластические процессы в эндометрии.

Диагноз «гиперплазия эндометрия» (ГЭ) – это гистологический диагноз с использованием диагностических критериев, в основе которых лежит оценка баланса железистого и стромального компонентов эндометрия, а также отсутствие или наличие атипических эпителиальных клеток. При гиперпластических процессах нарушается природное соотношение процессов пролиферации и апоптоза. Согласно протоколу, утвержденному приказом Минздрава Украины от 31.12.2004 г. № 676, ГЭ определяется как доброкачественная патология слизистой оболочки матки, которая характеризуется прогрессирующими клиничко-морфологическими проявлениями от простой и комплексной до атипических предраковых состояний эндометрия и развивается на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении (сейчас мы понимаем, что это не основные механизмы ее развития, особенно с наличием атипии).

Факторы риска ГЭ:

- возраст старше 35 лет;
- отсутствие беременности в анамнезе;
- нерегулярный цикл, связанный с ановуляторным бесплодием;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- поздняя менопауза;
- метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение;
- нарушение функции щитовидной железы;
- курение;
- неблагоприятный семейный анамнез в отношении рака яичника, матки и кишечника.

К причинам возникновения ГЭ относят:

- патологию гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, которая приводит к нарушению выработки и метаболизма половых гормонов;
- гиперплазию коры надпочечников;
- гиперэстрогению за счет усиленного превращения андростендиола в эстрогены;

- хронический эндометрит;
- неправильное применение эстрогенов и многое другое.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЭ

Сведения о механизмах развития пролиферативных процессов в эндометрии до сих пор, к сожалению, остаются фрагментарными и недостаточно систематизированными.

Главными патогенетическими звеньями в развитии ГЭ могут быть:

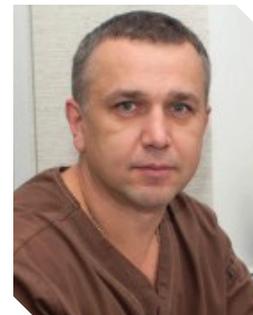
- ановуляция и дефицит прогестерона;
- нарушение процессов пролиферации, регенерации и апоптоза;
- воспалительные реакции в эндометрии, матке, трубах, яичниках и брюшной полости;
- нарушение функции рецепторного аппарата эндометрия (это может быть причиной резистентности к терапии прогестинами);
- генетические повреждения (мутации) [1].

В результате эндометрий по-другому отвечает на гормональное воздействие, что играет большую роль в терапии патологического процесса.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения чаще всего является причиной возникновения гиперплазии без атипии, которая очень «чувствительна» к действию гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), прогестины).

Причины гиперэстрогении:

- содержание свободных эстрогенов в плазме крови увеличивается в результате снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС);
- при гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирении, т. е. при наличии метаболических нарушений, содержание ГСПС в крови снижается;
- снижение уровня ГСПС является, с одной стороны, фактором, способствующим повышению биодоступности эстрадиола, с другой – показателем, отражающим наличие и тяжесть метаболических нарушений;
- у женщин с яичниковой гиперандрогенией, при которой характерно снижение уровня ГСПС, повышается содержание свободных стероидов, как андрогенов, так и эстрогенов. В связи с этим СПКЯ на фоне повышенной массы тела или ожирения является фактором риска гиперплазии или атипии эндометрия;



А.Н. ГРИГОРЕНКО

д. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

ORCID: 0000-0002-8843-9995

А.Б. ГОРДИЙЧУК

к. мед. н.

ORCID: 0000-0001-8588-7525

Контакты:

Григоренко Андрей Николаевич
Клиника «Инномед»,
центр эндохирургии
21029, Винница,
Хмельницкое шоссе, 96
тел.: +38(0432) 50 80 50
e-mail: info@innomed.com.ua



Хронічний ендометрит становить особу групу ризику по виникненню гіперпластических процесів. Особу увагу необхідно уделити жінкам з замершою вагітністю або самопроізвольним її перериванням, оскільки такі стани завжди пов'язані з хронічним ендометритом незалежно від основної причини зупинки гестації

- у жінок з ожирінням підвищується синтез естрадіола в жировій тканині на фоні зниження синтезу ГСПС печінкою;
- внегонадний синтез естрогенів і внегонадна модуляція рецепторів естрогенів (наприклад, ГЭ в перименопаузі на фоні системної гіпоестрогенемії);
- зменшення синтезу прогестерону во вторую фазу менструального циклу (МЦ) [2, 3].

Генетическі зміни – це основна причина гіперплазії з атипією і не завжди являється основним результатом гіперестрогенії. Генотна неустойчивість змінює клітинну реакцію в відпові на пошкодження, що може привести до перетворення ГЭ в злоякісний процес [4]. По тому атипічну ГЭ розглядають як прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження в епітеліальних клітках з незалежним від системного гормонального впливу локальним ростом [5].

Сильним пусковим механізмом в розвитку ГЭ також може бути пролактин. Істочник синтезу пролактину – гіпофіз, однак в наше час відомо, що цей гормон локально синтезують клітки міомы матки і епітелій молочної залози [6].

Вивчення ролі прогестерону в патології ендометрія і репродуктивних органів – це ключ до рішення складних завдань в ліченні і профілактиці не тільки гіперпластических процесів ендометрія, но і всіх проліферативних процесів (ендометріоз, міомы матки).

Возможно, определение «недостаточность лютеиновой фазы» когда-то будет заменено другим в связи с появлением данных, показывающих сложность развития данного процесса. Речь о том, что без нормального влияния эстрогенов невозможен адекватный синтез прогестерона во вторую фазу МЦ. В свою очередь, недостаточность синтеза прогестерона невозможна без нарушений синтеза эстрадиола. Эстрогены обеспечивают процессы пролиферации эндометрия, одновременно индуцируя синтез рецепторов прогестерона [7]. Недостаточная экспрессия рецепторов прогестерона является следствием неадекватно содержания эстрогенов.

Без полноценного влияния гормонов (эстрогенов и прогестерона) не будет физиологической трансформации эндометрия. На фоне недостатка эстрогенов или изменения рецепторной чувствительности может наблюдаться «морфологическая незрелость» эндометрия даже при достаточной продукции прогестерона. По тому важне не тільки рівень стероїдів в організмі, но і збереження всіх шляхів реалізації гормонального ефекта [8, 9].

Гіперпластическі процеси в ендометрії можуть бути результатом патологічної регенерації і хронічного запального процесу [10]. Патологія регенерації проявляється синдромом регенераторно-пластическої недостаточності. Результатом даного процесу може бути як атрофія, так і гіперплазія і нерівномірний ендометрій [11]. Запальний процес знаходиться під жорстким гормональним контролем, як і процеси проліферації, апоптозу і регенерації [12, 13]. Це зрештогу пов'язано з тим, що фізіологічний МЦ має гормонально-іммунологічну регуляцію. В фізіологічних умовах чітка координація активності імуніцитів і їх медіаторів в ендометрії дуже важна, по тому порушення цих механізмів грає важливу роль в патогенезі проліферативних захворювань матки, для яких характерно порушення імунного відпові. Синдром регенераторно-пластическої недостаточності розвивається из-за неспособності імунної системи ефективно регулювати процеси деградації ендометрія, а згодом його регенерації і репарації во время менструації. Це і пояснює причину кровотечень у жінок з патологією ендометрія [13].

Таким образом, хронічний ендометрит становить особу групу ризику по виникненню гіперпластических процесів, так як складно діагностується і лічиться. В зв'язі з цим особу увагу необхідно уделити жінкам з замершою вагітністю або самопроізвольним її перериванням, оскільки такі стани завжди пов'язані з хронічним ендометритом незалежно від основної причини зупинки гестації (Ітоги ХVІІІ конгресу Міжнародної федерації акушерів-гінекологів, Куала-Лумпур, 2006).

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

ГЭ – це гістологічний діагноз. Незважаючи на довгу історію вивчення цієї патології, середі морфологів і гінекологів до сих пор не є єдиного мніня щодо критеріїв оцінки вираженості проліферативних змін ендометрія, і, відповідно, відсутствует єдина універсальна клініко-морфологічна класифікація ГЭ. Класифікація ГЭ визначає особливості патогенезу, морфології і «чутливості» до ліченні і профілактики рецидивів гіперпластических процесів ендометрія. Таким образом, класифікація ГЭ – це не просто систематизація, а ключ до діагностики, ліченні і профілактики.

Согласно протоколу, утвержденному приказом Минздрава Украины от 31.12.2004 г. № 676, в Украине действует классификация ВОЗ 1994 года и Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (рис. 1).

В настоящее время морфологи также используют и другие термины – например, очаговая, активная ГЭ и др., что создает определенные трудности при выборе метода лечения.

Очаговая железистая ГЭ появляется только в виде очагов. Особое внимание клинициста необходимо, если очаги ГЭ находятся в области дна и углов матки, где клетки эндометрия подвержены наибольшей трансформации. Трансформация эндометрия вне углов матки и ее дна – это обычная локализация простой очаговой железистой ГЭ (классификация ВОЗ, 1994), а изменения в области дна и углов матки – это обычно кистозная форма очаговой железистой гиперплазии.

Знание о возможном развитии очаговой ГЭ имеет особое значение для клиницистов, так как акцентирует их внимание во время диагностики на тщательном ультразвуковом осмотре матки в области дна и углов, проведении эхогистерографии, а также подтверждает нецелесообразность выскабливания полости матки (эти участки недоступны для кюретажа) и указывает на необходимость проведения гистероскопии.

Активная железистая ГЭ определяется значительным количеством митозов в эпителии желез и стромальных клетках (признак сильной эстрогенной активности).

Согласно классификации, разработанной и утвержденной ВОЗ (1994), выделяют:

- простую и комплексную неатипические ГЭ;
- простую и комплексную атипические ГЭ;
- аденокарциному.

В основе деления атипической ГЭ на простую и комплексную лежит выраженность изменений железистого компонента.

Согласно наблюдениям специалистов, чаще всего встречается простая ГЭ без атипии. В этом случае отсутствуют клетки, которые изменили свою структуру и в дальнейшем могут спровоцировать появление опухолей. Простую ГЭ также рассматривают как функциональное и одновременно патологическое состояние. Она может быть естествен-

ным ответом эндометрия на гормональный дисбаланс: абсолютную или относительную гиперэстрогению в разные периоды жизни, сопровождающуюся ановуляцией. Эти состояния у женщин чаще всего возникают в возрасте 30–35 лет в связи с истощением овуляторного резерва. Поэтому простая ГЭ без атипии имеет очень низкий риск малигнизации, и в большинстве случаев (до 80%) может отмечаться естественная регрессия [14–16].

При комплексной ГЭ меняется структура эндометрия: определяется сложная архитектура желез за счет их пролиферации, увеличения, железам становится «тесно» и они располагаются в виде папиллярных разрастаний (формируются внутрижелезистые выросты в виде подушек или участков вида «железы в железе»), увеличивается соотношение железистого и стромального компонентов с преобладанием железистого.

Согласно новым взглядам, простая и сложная ГЭ без атипии – это гормональнозависимые состояния, в то время как атипическая ГЭ, возможно, представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках, локальный рост которых не зависит напрямую от системного гормонального влияния [5].

Как следует из вышеизложенного, в некоторых случаях тяжело провести параллели и соответствия между классификацией ВОЗ 1994 года и классификацией МКБ-10, что отражается на выборе тактики лечения. На наш взгляд, в упомянутой классификации ВОЗ есть существенные недостатки, которые проявились за многие годы ее использования и являются причиной дискуссии в постановке диагноза, лечения и профилактики:

- зависимость результата от субъективного мнения морфолога, его опыта и качества предоставленного материала (соскоб, полученный в результате диагностического выскабливания, имеет очень низкую информативность в сравнении с пайпель-биопсией или с образцами, полученными в результате гистероскопии – идеальный вариант);
- большинство признаков, характеризующих простую и комплексную ГЭ, являются скорее качественными, нежели количественными, что нередко вносит элемент субъективизма в интерпретацию полученных данных;

Вопросы для дискуссии:

- Заключение патоморфолога по классификации ВОЗ 1994 зависят от его субъективного мнения, иногда тяжело провести грань между простой и сложной гиперплазией
- Сомнительная прогностическая ценность из-за субъективизма заключения
- Соскоб, полученный в результате диагностического выскабливания, имеет очень низкую информативность в сравнении с пайпель-биопсией или с образцами, полученными в результате гистероскопии (идеальный вариант)

Действующая классификация ВОЗ (1994):

- Простая неатипическая ГЭ
- Сложная (комплексная) ГЭ (аденоматоз без атипии)
- Простая атипическая ГЭ
- Сложная (комплексная) атипическая ГЭ
- Аденокарцинома

МКБ-10:

- N 85.0 Железистая
- N 85.1 Аденоматозная

Преимущества:

- Эта классификация основана на результатах генетических исследований
- Нет терминологической путаницы
- Удобна для прогноза, дальнейшей тактики лечения и профилактики

Предложенная классификация ВОЗ (2014):

- Гиперплазия без атипии
- Гиперплазия с атипией

Рисунок 1. Спорные контраверсионные вопросы классификации ГЭ

• деление ГЭ (с атипией и без атипии) на простую и комплексную (атипическая гиперплазия практически никогда не бывает простой, так как атипические клетки не могут находиться изолированно в железистом эпителии без вовлечения стромы);

• несоответствие терминологии и морфологических данных в классификации ВОЗ 1994 года и МКБ-10, что затрудняет выбор тактики лечения.

Итак, в сложившихся условиях перед клиницистом и морфологом стоит сложная задача – не пропустить атипическую ГЭ, которая является фоновым предраковым состоянием и требует особого подхода в лечении (так как в меньшей степени реагирует на гормональную терапию в сравнении с неатипической).

Именно поэтому, из-за повышенной онконастороженности и разных механизмов развития атипической и неатипической ГЭ, в 2005 году была предложена классификация Endometrial Collaborative Group (ECG), которая ввела в клиническую практику понятие «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN) как предраковое состояние эндометрия (табл. 1).

Таблица 1. Классификации ГЭ ВОЗ и ECG [17, 18]

| Классификация ВОЗ, 1994 | Классификация ECG, 2005 |
|-------------------------------|--|
| Простая гиперплазия | Гиперплазия эндометрия |
| Сложная гиперплазия | |
| Простая гиперплазия с атипией | Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN) |

Ключевым гистологическим признаком EIN является уменьшение содержания стромы на единицу объема ткани (меньше 55%) по сравнению с эпителиальным (железистым) компонентом с признаками клеточной атипии, что позволяет характеризовать такие изменения как предраковое состояние эндометрия. В настоящее время EIN рассматривается как вариант атипической гиперплазии, особенностью которой является образование очагов более 2 мм в диаметре (с величиной фокуса не менее 1 мм в диаметре) с преобладанием паренхимы над стромой, выраженной атипией клеток скученных желез и потерей экспрессии PTEN (гена-супрессора опухолей, PTEN tumorsuppressorgene) [19]. Дифференциальная диагностика между гиперплазией и истинной EIN имеет важное клиническое значение вследствие различия степени риска малигнизации, это также помогает назначить адекватную терапию и избежать недостаточно эффективного или чрезмерно радикального лечения [1].

С 2000 года знания о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия продолжали накапливаться, учитывая тот факт, что появление атипических клеток связано с генетическими мутационными повреждениями. Поэтому в 2014 году появилась новая международная классификация, в основе которой лежит выявление атипических клеток современными молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими методами. Совместную классификацию разработали Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) и ВОЗ, устранив путаницу в использовании терминов «гиперплазия эндометрия» и «эндометриальная неоплазия» [20].

Итак, согласно классификации 2014 года выделяют только две категории ГЭ – с атипией и без атипии. Вместе с тем внедрение данной классификации в Украине невозможно без привлечения морфологов и выработки единой стратегии в диагностике.

ДИАГНОСТИКА ГЭ

Ультразвуковая диагностика (УЗД)

Тщательный анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют только сделать предположение насчет диагноза, для подтверждения которого в большинстве случаев требуется дополнительное обследование.

Основным методом скрининга ГЭ является трансвагинальное УЗИ (только в режимах 3/4D сканирования) с импульсной доплерометрией, энергетическим картированием. Именно проведение УЗИ на аппаратах экспертного класса позволяет получить информацию о пространственной локализации образований (особенно при сочетанной патологии – миома и ГЭ, эндометриоз и ГЭ). Следующий шаг в диагностике, когда УЗИ не может дать ответы на все вопросы – МРТ или КТ [21]. С особым вниманием необходимо рассматривать область дна матки и место выхода труб, где чаще всего локализуется очаговая ГЭ.

УЗ-признаки для морфологического исследования эндометрия (уровень доказательности А):

1. В перименопаузе и репродуктивном возрасте:
 - увеличение толщины эндометрия более чем на 16 мм или признаки нарушения структуры эндометрия;
 - эндометриально-маточное соотношение > 0,33.
2. В постменопаузе:
 - увеличение толщины эндометрия более чем на 5 мм или признаки нарушения структуры эндометрия;
 - эндометриально-маточное соотношение > 0,15.

Эхогистерография

Эхогистерография – это проведение трансвагинального УЗИ и введение в полость матки 5–15 мл стерильного физиологического раствора для улучшения визуализации стенок матки. Эхогистерография позволяет провести дифференциальную диагностику между полипами эндометрия и небольшими субмукозными миоматозными узлами [22]. Чувствительность и специфичность этого метода является более высокой в сравнении с трансвагинальным УЗИ для определения патологии эндометрия, особенно локальных поражений (полипы эндометрия и субмукозная миома матки) (уровень доказательности А). Эхогистерография также позволяет уточнить локализацию миоматозного узла при его межмышечно-подслизистом или подслизистом расположении, в связи с чем МРТ может не понадобиться. Систематический обзор исследований, посвященных оценке состояния матки у женщин со сниженной фертильностью, доказал преимущества этого метода перед трансвагинальным 2D-УЗИ, при этом чувствительность метода была близка к таковой при гистероскопии в отношении выявления полипов эндометрия и субмукозной миомы матки [23].

Диагностическое выскабливание полости матки

Установлено, что диагностическое выскабливание полости матки является агрессивным методом и может представлять собой фактор прогрессирования рака эндометрия (РЭ) [24]. Диагностическое выскабливание не отвечает принципам абластики, т. е. процедура должна выполняться с минимальным механическим воздействием на опухоль и окружающие ткани, чтобы профилактировать диссеминацию раковых клеток ниже базальной мембраны, по кровеносным и лимфатическим сосудам в результате их травматизации. В результате диагностического выскабливания невозможно в полном объеме получить материал для морфологического исследования, поскольку это «слепая» процедура, без четкой визуализации эндометрия (раздробленные частички эндометрия без подлежащей стромы), при этом невозможно взять материал из труднодоступных мест в области труб и дна матки. В странах Западной Европы удалось за последние 20 лет снизить показатели смертности от РЭ, одна из причин – это введение в практику гистероскопии и биопсии эндометрия и отказ от диагностического выскабливания полости матки [24].

Гистероскопия

Основная цель гистероскопии – получение ткани эндометрия с целью диагностирования или исключения рака либо предраковых состояний эндометрия. Гистероскопия всегда выполняется при ГЭ вместо диагностического выскабливания полости матки.

Альтернативой гистероскопии может быть офисная (амбулаторная) гистероскопия [25], а в некоторых случаях – пайпель-биопсия. Офисная гистероскопия имеет как преимущества (местное обезболивание, выполняется в амбулаторных условиях), так и недостатки (особенно у женщин в постменопаузе, когда получают меньше образцов ткани, что повышает риски пропустить злокачественные заболевания) [26]. Офисная биопсия эндометрия должна заменить ранее широко применявшуюся процедуру – расширение шейки матки и выскабливание эндометрия в качестве первоначального метода обследования (уровень доказательности В).

Очень часто очаговая гиперплазия, которая сопровождается аномальным маточным кровотечением (АМК), при УЗИ может быть незаметна. Поэтому необходимо помнить о показаниях для проведения биопсии (гистероскопии) эндометрия у женщин с АМК (рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады):

- ❖ возраст старше 40 лет;
- ❖ наличие факторов риска РЭ (ожирение, сахарный диабет, отсутствие родов или СПКЯ в анамнезе, наследственный неполипозный рак толстой кишки у близких родственников);
- ❖ безуспешность медикаментозной терапии;
- ❖ выраженные межменструальные кровотечения у женщин с пролонгированными циклами (подозрение на ановуляцию) [27].

Также гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием эндометрия и шейки матки показана при персистирующих или обильных АМК, особенно когда при УЗИ выявляется тонкий эндометрий, нет никаких локаль-

ных поражений или получен доброкачественный гистологический ответ при проведении амбулаторной биопсии [28]. Это связано с высоким риском недиагностированной гиперплазии или РЭ.

Пайпель-биопсия

Пайпель-биопсия эндометрия – более современный вариант аспирации слизистой оболочки и содержимого полости матки, при этом используется малотравматичный инструмент в виде гибкой отсасывающей трубочки (пайпеля). Пайпель-биопсия менее информативна, чем гистероскопия, так как материал получают не прицельно, а в результате аспирации (этот метод используется только для контроля лечения на фоне или после гормональной терапии).

Расставляя акценты (диагностика)

- ❖ Во время диагностического поиска при ГЭ в любом возрасте должна присутствовать онконастороженность (анамнез, метаболические нарушения, группы риска и прочее), особенно при АМК без явных признаков гиперплазии во время УЗ-сканирования.
- ❖ В начале обследования рекомендуется использовать трансвагинальное УЗИ в режимах 3/4D сканирования с доплерометрией (определение толщины эндометрия, кровотока и дополнительных образований).
- ❖ С целью дифференциальной диагностики полипов эндометрия и подслизистых миоматозных узлов небольшого размера проводится эхогистерография. Это особенно актуально в эпоху органосохраняющих методик лечения миомы матки.
- ❖ Офисная биопсия эндометрия выполняется во всех случаях, когда это возможно (исключения – подозрение на рак, рецидивирующие и обильные АМК, постменопауза, группы риска по РЭ).
- ❖ Гистероскопия имеет преимущества перед офисной гистероскопией в связи с большим количеством материала для морфологического исследования (обеспечивает прямую визуализацию полости матки и локальных поражений эндометрия). Гистероскопия показана у пациенток с кровотечением в постменопаузе.
- ❖ Если результаты обследования неясны, АМК продолжается или возникает у женщины в постменопаузе, проводится повторное трансвагинальное УЗИ и выполняется гистероскопия, если она не была проведена ранее.
- ❖ Биопсия эндометрия даже в отсутствие кровотечения проводится у женщин с высоким риском РЭ.
- ❖ У женщин, получавших монотерапию эстрогенами в течение нескольких лет, сохраняется повышенный риск РЭ после прекращения лечения, поэтому они нуждаются в продолжительном наблюдении.
- ❖ Пайпель-биопсия используется только для контроля лечения на фоне или после гормональной терапии.

Молекулярные, генетические, иммуногистохимические методы диагностики

Во всем мире при гиперпластических процессах эндометрия уделяют огромное влияние поиску более безопасных методов своевременного обнаружения РЭ на ранних

стадиях. В частности, эксперты Международного института противораковых исследований считают, что при опухолях эндометрия I типа MPT помогает избежать ненужных диагностических вмешательств в 50% случаев и быстрее составить правильный алгоритм лечения [29].

Применение широкого спектра морфометрических, гистохимических и иммуноморфологических методов диагностики позволяет более точно верифицировать сложные в морфологическом плане гиперпластические процессы эндометрия, свести к минимуму количество диагностических ошибок.

Цитологические особенности в гиперплазированном эндометрии проявляются на 2–2,5 года раньше, чем формируются явные признаки малигнизации, поэтому поиск новых методов диагностики имеет большое значение в снижении смертности от РЭ.

Перспективным направлением в диагностике ГЭ, а также в дифференциальной диагностике ГЭ с атипией и без нее и аденокарциномой может быть:

- определение PTEN-генов и мутаций в генах KRAS и/или β-катенина;
- определение мутаций в генах TP53 и Her-2/neu [30].

Инактивация PTEN является наиболее распространенным генетическим дефектом при эндометриальных карциномах и обнаруживается с частотой до 83% случаев опухолей. Способность гена-супрессора опухолей PTEN регулировать белок β-катенин (при избыточном количестве инактивирует апоптоз) выявляется при аденокарциноме эндометрия. Накопление свободного β-катенина является ранним, и, возможно, инициирующим событием канцерогенеза [31].

KRAS-мутации не являются строго специфичными для патологии эндометрия и определяются при раке толстого кишечника. Их можно определять не только в биопсийном материале, но и в крови пациентов, что удобно для клинического применения. Сейчас определение KRAS-мутаций необходимо перед назначением химиотерапии при колоректальном раке (с 2009 года оценка статуса KRAS обязательна перед назначением анти-EGFR антител) [31, 32].

Практическое применение определения генетических маркеров может состоять в следующем. Известно, что эндометриальные карциномы подразделяют на две широкие категории: I тип – эстрогенозависимые аденокарциномы с эндометриоидной морфологией; II тип – эстрогенонезависимые аденокарциномы с папиллярной или только клеточной структурой. Эти типы различаются по молекулярному профилю. В аденокарциномах I типа инактивация PTEN-генов совместно с дефектами генов, отвечающих за репарацию ДНК или мутации в генах KRAS и/или β-катенина, вызывают большинство изменений, которые обуславливают прогрессию гиперплазии, EIN и дальнейшее развитие карциномы. В аденокарциномах II типа выявляются мутации в генах TP53 и Her-2/neu, и эти карциномы часто возникают на фоне атрофированного эндометрия.

Прогноз о характере инвазивного роста, гематогенной или лимфогенной диссеминации с последующим метастазированием может быть сделан за счет сверхэкспрессии ряда

транскрипционных факторов, таких как RUNX1 ETV5/ERM.

Итак, онкологи постоянно ищут эффективные методы диагностики опухолевидных образований и методы, которые позволяют увеличить эффективность лечения. К сожалению, доступные и существующие генетические методы позволяют только спрогнозировать лечение у женщин лишь с некоторой онкологической патологией. Эти генетические методы не могут быть использованы как высокоспецифические для ранней диагностики опухолей, с определением четкой их локализации, так как многие опухоли имеют схожее гистологическое строение.

Например, в литературе описаны случаи определения микросателлитной нестабильности генома (microsatellite instability, MSI) у женщин с онкологической патологией эндометрия (карцинома эндометрия), есть также небольшое количество работ по определению MSI в группах риска по ее возникновению [33–36].

MSI – микросателлитная геномная нестабильность, геномное нарушение, при котором определяются изменения в повторяющихся последовательностях ДНК, так называемых микросателлитах, т. е. это – дефект репарации неспаренных оснований ДНК. MSI отражает различные повреждения в генах-супрессорах опухолей: MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2.

Женщин, имеющих положительный результат анализа на MSI, выделяют в группу MSI + фенотип.

Эти данные не получили широкого применения для ранней диагностики и при атипичической ГЭ, поскольку положительный MSI (MSI + фенотип) может отмечаться при уже развившейся карциноме эндометрия или при раке толстого кишечника (т. е. метод не специфичен, а характерен для опухолей эпителиального происхождения). Сейчас практическая ценность данного анализа в большей степени касается женщин с наличием опухоли толстого кишечника или карциномы эндометрия с целью прогноза развития заболевания, прогнозирования лечения и выбора определенных препаратов для химиотерапии. MSI + фенотип очень часто сочетается с KRAS-мутациями (42,8%) у пациенток с карциномой эндометрия, вследствие чего обнаружение этих изменений является важным диагностическим предиктором малигнизации гиперпластических процессов эндометрия.

В будущем, когда будут доступны генетические методы диагностики, решится много проблем в лечении и профилактике. Выявление множественных генных мутаций может служить маркером наследственной формы ГЭ и предрасположенности к ее малигнизации при атипичической гиперплазии и EIN. Основная трудность в массовой генной диагностике заключается в том, что это дорогостоящий и трудоемкий процесс, результаты которого также зависят от возраста, поскольку с годами у человека увеличивается количество генетических нарушений. Кроме того, пока не выявлены специфические генные мутации для патологии эндометрия (многие схожие генные мутации отмечаются при опухолях разной локализации, особенно эпителиального происхождения).

Для диагностики и прогноза лечения ГЭ было предложено определение иммуногистохимическим методом экспрессии к α-рецепторам эстрогена и прогестерону и

маркеров пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия, p16, а так же PCNA (антиген пролиферирующих клеток). Относительным недостатком PCNA является его медленный катаболизм после завершения S-фазы клеточного цикла, в которой происходит репликация ДНК, поэтому он менее информативен в тканях с быстрым обновлением, например, эндометрии [37].

К сожалению, при определении Ki-67 не исключена возможность получения ложнопозитивных результатов. Во-первых, это связано с тем, что экспрессия Ki-67 начинается в конце G₁-фазы (пресинтетической) клеточного цикла и достигает максимума в его митотическую фазу, т. е. интенсивность ядерного окрашивания может быть весьма вариабельной. Кроме того, иммунореактивность Ki-67 во многом зависит от давности фиксации образцов, условий их хранения и методов демаскировки антигена (т. е. от «чистоты» лабораторных методик) и от различных методических подходов в оценке данного параметра [37].

Во-вторых, при оценке результатов с определением Ki-67 в эндометрии, который циклически отторгается, не исключены субъективный подход и вариабельность, поскольку вопрос относительно его процентного содержания (т. е. количества позитивных клеток, при котором ткань следует считать Ki-67-позитивной) является дискуссионным [38]. Некоторые авторы рассчитывают не индекс мечения, а интенсивность окраски клеток с вычислением коэффициента экспрессии на основе полуколичественного морфометрического метода. При циклически отторгающемся эндометрии возможна неравномерность распределения пролиферирующих клеток, что влияет на степень окраски, и этот факт необходимо учитывать при количественной оценке пролиферативной активности, особенно стромальных клеток. В связи с этим необходима высокая стандартизация микромирования и окрашивания срезов при проведении иммуногистохимического анализа, а также использование фотоденситометрических приборов для объективной оценки интенсивности окрашивания. Полуколичественный метод определения интенсивности окрашивания тех или иных структур всегда носит выраженный субъективный характер.

Полученные противоречивые данные об экспрессии маркеров пролиферации – PCNA и Ki-67 – в клетках эндометрия при разных формах гиперплазий связаны как с методикой их определения, так и с новыми особенностями патогенеза ГЭ. Наряду с сообщениями о возрастании пролиферативной активности клеток эндометрия при типичной и атипичной гиперплазии, многие исследователи отмечают снижение экспрессии PCNA и Ki-67 как при типичной, так и при атипичной гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием в стадии пролиферации. Другие авторы при использовании метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) не выявили достоверных различий в экспрессии маркеров пролиферации между простой, комплексной и атипичной ГЭ. Результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют о повышении уровня экспрессии Ki-67 и снижении экспрессии опухолевого супрессора PTEN при атипичной гиперплазии по отношению к простой и комплексной ГЭ. При оценке пролиферативной активнос-

ти эпителиальных и стромальных клеток эндометрия при различных вариантах его гиперплазии и EIN установлено, что экспрессия маркера Ki-67 в эпителии желез выше, чем в строме. Исключение составляет простая ГЭ, где наблюдается высокая экспрессия этого антигена в строме. Полученные данные о снижении экспрессии маркеров пролиферации клеток эндометрия при типичной и атипичной гиперплазии в значительной мере противоречат традиционному пониманию генеза гиперпластических процессов, при которых избыточный рост желез рассматривается как следствие усиленной пролиферации эпителиоцитов [37].

Дополнительные трудности при иммуногистохимической диагностике возникают при сочетании ГЭ и аденомиоза или наличии аденомиоза на ранних стадиях, когда трудно провести дифференциальную гистологическую диагностику между двумя этими состояниями.

Усовершенствование данного метода, возможно, и будет перспективным направлением в диагностике ГЭ.

В качестве диагностических и прогностических маркеров также используют белки, связанные с клеточным циклом – cyclin D1, cyclin E, p21/WAF1 и др., онкогены (c-ErbB-2), продукты генов-супрессоров (pRb, p53), антиапоптотические белки (Bcl-2), адгезивные молекулы (CD44s), маркеры ангиогенеза (VEGF), протеолитические ферменты (катепсин D), белки теплового шока (hsp27), матриксные металлопротеиназы (ММТ), но это все пока не систематизировано, а четкие клинические рекомендации отсутствуют.

В последнее время в изучении молекулярных профилей ГЭ, аденомиоза и аденокарциномы эндометрия и разработке прогностических критериев течения этих заболеваний наметился комплексный подход, основанный на оценке выраженности экспрессии ряда генов, кодирующих как белки, участвующие в процессе пролиферации и дифференцировки клеток, так и белки, индуцирующие или ингибирующие апоптоз. Наиболее часто в этом аспекте анализируют экспрессию и корреляционные связи продуктов генов Ki-67, PCNA, генов-супрессоров опухолей p53 и pRb, онкогена c-erbB-2, антиапоптотического белка Bcl-2, рецепторов половых стероидных гормонов. В частности, установлено, что ГЭ (типичная и атипичная) и эндометриальная аденокарцинома характеризуются различной выраженностью пролиферации и апоптоза клеток, которые оцениваются как по экспрессии маркерных белков, так и визуально. Как правило, более высокий уровень пролиферативной активности сочетается с более высоким уровнем апоптотической гибели клеток [37].

Хронический эндометрит также можно выявить с помощью иммуногистохимического определения плазматических клеток (CD 138) – информативного диагностического метода при морфологическом исследовании эндометрия во время гистероскопии или биопсии эндометрия, особенно при полипах или полипозе. Стромальный инфильтрат и плазматические клетки в эндометрии – самый специфичный и чувствительный признак при хроническом эндометрите [39]. При этом необходимо помнить, что постановка диагноза «Хронический эндометрит» возможна только при комплексном подходе: замершая беременность, невынашивание в анамнезе, морфологические изменения и плазма-

тические клетки (CD 138). Наличие только плазматических клеток без других факторов и в незначительном количестве не является признаком хронического эндометрита. Плазматические клетки обнаруживают при АМК, не связанных с эндометритом, а также у 5–10% женщин без признаков инфекции, АМК и хронического эндометрита [40].

Расставляя акценты (диагностика)

Поиск оптимального сочетания неинвазивных и малоинвазивных методик для получения достаточной информации о состоянии эндометрия, выявления его начальных изменений продолжает оставаться актуальной задачей. Сложности в диагностике и прогнозе доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов в эндометрии определяются несоответствием между экспрессией ряда ключевых молекулярных маркеров, морфологической картиной и выраженностью клинических симптомов.

Дополнительные диагностические методы, позволяющие определить характер метаболических нарушений и сформировать группы риска:

- ☛ определение типа висцерального ожирения (соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедра (ОБ): ОТ/ОБ больше 1 – андронидный тип ожирения; ОТ/ОБ меньше 0,8 – гиноидный; в норме – 0,9);
- ☛ определение индекса массы тела;
- ☛ исключение патологии щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин);
- ☛ исключение акромегалии, особенно у женщин с СПКЯ и пролиферативными процессами (миома матки, кардиомиегалия, узлы щитовидной железы, выраженные головные боли, повышенная потливость с неприятным запахом, нарушение зрения) – инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С) (согласно руководству Американского общества эндокринологов, 2013);
- ☛ исключение инсулинорезистентности, сахарного диабета (гликозилированный гемоглобин, индекс НОМА);
- ☛ липидограмма;
- ☛ диагностика СПКЯ (характер МЦ, фолликулогенез, УЗД яичников, индекс свободных андрогенов, андростендион, ДЭАС, дигидротестостерон [41].

Клинические проявления ГЭ

ГЭ – это гистологический диагноз. Ее клиническими проявлениями будут изменения при УЗИ с наличием или отсутствием АМК, а также рецидивирующие или обильные АМК без видимых изменений при УЗД, АМК в менопаузе. То есть АМК является ключевым симптомом при гиперпластических процессах эндометрия.

Расставляя акценты

Своевременная диагностика с учетом факторов риска малигнизации – это ключ к успешному лечению ГЭ. Клиницист должен учитывать общеизвестные модифицируемые факторы риска развития пролиферативных заболеваний эндометрия: ожирение/избыточная масса тела, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и ановуляторное бесплодие.

ЛЕЧЕНИЕ ГЭ

Лечение пациенток с ГЭ согласно протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676, включает следующие этапы:

- ☛ I этап – удаление измененного эндометрия с дальнейшим морфологическим исследованием, детализацию дальнейшей тактики лечения проводят в зависимости от вида патологии эндометрия. Гистероскопию с выскабливанием эндометрия нельзя рассматривать в качестве надежного метода лечения ГЭ, поскольку через 6 мес. в каждом 2-м случае возможен рецидив процесса, а в каждом 10-м – прогрессирование простой ГЭ в сложную гиперплазию [1]. Поэтому гормональная терапия рассматривается как необходимый этап лечения.
- ☛ II этап – гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия с применением гестагенов и/или агонистов ГнРГ. Длительность терапии – 6 месяцев с повторным гистологическим исследованием каждые 3 месяца (при простой гиперплазии возможна гистология через 6 месяцев при отсутствии ультразвуковых критериев гиперплазии). При наличии гиперплазии через 3 месяца лечения – коррекция терапии, а при атипичической гиперплазии – лечение у гинеколога-онколога.
- ☛ 3 этап – оптимизация гормонального статуса с целью нормализации гиперэстрогемии (назначение КОК).
- ☛ 4 этап – диспансерное наблюдение на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 месяцев после оперативного лечения (УЗД органов малого таза 2 раза в год).

Согласно действующему клиническому протоколу, гормонотерапию проводят в репродуктивный период, а в периоды пери- и постменопаузы – только при неатипичических формах ГЭ. Используют следующие группы препаратов:

- ☛ Гестагены:
 - дидрогестерон – при неатипичической ГЭ в репродуктивном возрасте с 5-го по 25-й день в дозе 20–30 мг в сутки;
 - медроксипрогестерона ацетат – до 40 лет – по 200–400 мг внутримышечно 1 раз в неделю, 41–50 лет – по 400 мг внутримышечно 1 раз в неделю;
 - 12,5% 17-оксипрогестерона капронат – до 40 лет – по 500 мг внутримышечно 2 раза в неделю, 41–50 лет – по 500 мг внутримышечно 3 раза в неделю.
- ☛ Агонисты ГнРГ:
 - гозерелин – 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней;
 - бусерелин – 3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней;
 - бусерелин (спрей назальный) – 900 мг в сутки непрерывно на протяжении всего курса лечения, курс лечения – 4–6 месяцев;
 - трипторелин – 3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней.
- ☛ ЛНГ-ВМС (в данный протокол не входит, входит в зарубежные протоколы).
Показания к применению агонистов ГнРГ у женщин с ГЭ (уровень доказательности В):
- ☛ простая неатипичическая ГЭ в пери- и постменопаузе;
- ☛ рецидивирующее течение простой неатипичической ГЭ в репродуктивном возрасте после монотерапии гестагенами;
- ☛ неатипичическая комплексная ГЭ в репродуктивном возрасте и перименопаузе;

- ❖ рецидивующая комплексная неатипическая ГЭ в репродуктивном возрасте;
- ❖ простая и комплексная атипическая ГЭ в репродуктивном возрасте;
- ❖ ГЭ в сочетании с лейомиомой матки или аденомиозом.

В основе данного подхода к лечению лежит классификация ГЭ ВОЗ 1994 года, где выделяют простую и комплексную гиперплазию с атипией и без нее. Как отмечалось ранее, в настоящее время действует классификация ВОЗ 2014 года. В то же время в ней не указаны дозы прогестинов для лечения неатипической ГЭ в зависимости от возраста, нет четких разграничений в назначении агНРГ и прогестинов в репродуктивном возрасте, затруднен выбор терапии при простой и комплексной гиперплазии, так как, в основном, гинекологи получают гистологические заключения, основанные на классификации МКБ-10.

Одной из существенных проблем в лечении ГЭ также является резистентность к лечению прогестероном, особенно при сочетании ГЭ и миомы матки (возможен даже рост миомы на фоне терапии прогестероном).

Неудачи терапии прогестероном могут быть связаны со следующими факторами:

- ❖ разный вид гиперплазий без атипии и с атипией и разный патогенез их развития, соответственно, разные подходы к терапии (как правило, гормонально чувствительными являются гиперплазии без атипии);
- ❖ неправильное формирование прогестероновых рецепторов, которое развивается в результате недостатка или отсутствия влияния эстрогенов в первую и во вторую фазы МЦ. Развивающаяся дисфункция рецепторов плазматических мембран и митохондриального аппарата клеток эндометрия приводит к состоянию, когда прогестерона с одной стороны много, а с другой – недостаточно [14, 42];
- ❖ различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии [14];
- ❖ чувствительность к гормональным воздействиям во многом определяется рецепторным фенотипом эндометрия (два типа эстрогенных рецепторов – ER- α и ER- β , две изоформы прогестероновых рецепторов – PR-A и PR-B, разная локализация ER и PR в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия);
- ❖ концентрация и чувствительность ER и PR колеблется в зависимости от фазы МЦ и наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки;
- ❖ нет четких критериев для прогнозирования чувствительности рецепторов к гормонам, так как данные литературы о содержании эстрогенных и прогестероновых рецепторов при ГЭ крайне противоречивы [43].

Поэтому рекомендации ВОЗ от 2014 г. требуют усовершенствования и оптимизации в результате полученных новых данных о патогенезе и механизме развития ГЭ и действия некоторых препаратов.

Согласно последним рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Общества гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) от 2015 г. [44], лечение при ГЭ должно осуществляться следующим образом:

- ❖ менеджмент ГЭ зависит от возраста пациентки, морфологического заключения, клинических проявлений, наличия противопоказаний к тому или иному методу лечения, желания женщины и ее репродуктивных планов;
- ❖ морфологическое, гистологическое исследование, полученное в результате гистероскопии, остается первым этапом в лечении и диагностике;
- ❖ атипическая ГЭ требует специального лечения, нередко радикального хирургического. Данных об эффективности консервативной терапии атипической гиперплазии с помощью гестагенов недостаточно, поэтому консервативное лечение этой патологии проводится, только если пациентка настаивает на сохранении фертильности или есть противопоказания к оперативному лечению;
- ❖ в случае EIN не проводят суправагинальную гистерэктомию, морцелляцию, абляцию эндометрия, а только тотальную гистерэктомию с/без придатков, позволяющую полностью исключить возможность рецидива;
- ❖ необходимо расширение показаний к применению альтернативных гистерэктомии гормональных и консервативных хирургических методов лечения (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС), оперативная гистероскопия, абляция эндометрия и др.). Проводится консервативная терапия гестагенами (пероральные гестагены, ЛНГ-ВМС), при гиперплазии без атипии также допустима резектоскопическая абляция эндометрия.

Также подтверждаются данные, что в некоторых случаях отмечается резистентность к терапии прогестинами.

Так как роль воспаления и иммунной дисрегуляции в патогенезе хронического эндометрита, ГЭ, АМК находят все больше доказательств, своевременные меры профилактики и лечения должны быть направлены не только на выключение яичников/подавление овуляции как таковой, но и на ингибирование связанного с менструацией/кровотечением «каскада» воспалительных реакций.

Основное о препаратах

ГЭ относится к числу гормональнозависимых заболеваний, для лечения которых используют различные гормональные препараты с центральным (подавление секреции гонадотропинов и торможение стероидогенеза в яичниках) и периферическим действием (торможение процессов пролиферации эндометрия, атрофические изменения обратимого характера).

Агонисты ГНРГ

По своей структуре к натуральному ГНРГ наиболее близок трипторелин, который отличается большим сродством к рецепторам гонадолиберина по сравнению с другими агНРГ [45]. Трипторелин снижает синтез эстрогенов за счет центрального и периферического механизмов. Агонисты ГНРГ подавляют процессы пролиферации (снижение экспрессии Ki-67) и снижают экспрессию всех основных факторов роста и их рецепторов: трансформирующего, эпидермального, инсулиноподобного, фактора роста фибробластов [46, 47] и сосудистого эндотелиального фактора роста. Полагают, что агНРГ подавляют активность ароматаз в клетках, тем самым уменьшая локальное образование эстрадиола, а также могут

– Иммуногистохимический метод определения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону
– Оценка пролиферативной активности по экспрессии Ki-67

Материал для исследования: биоптат эндометрия (лучше всего при гистероскопии)

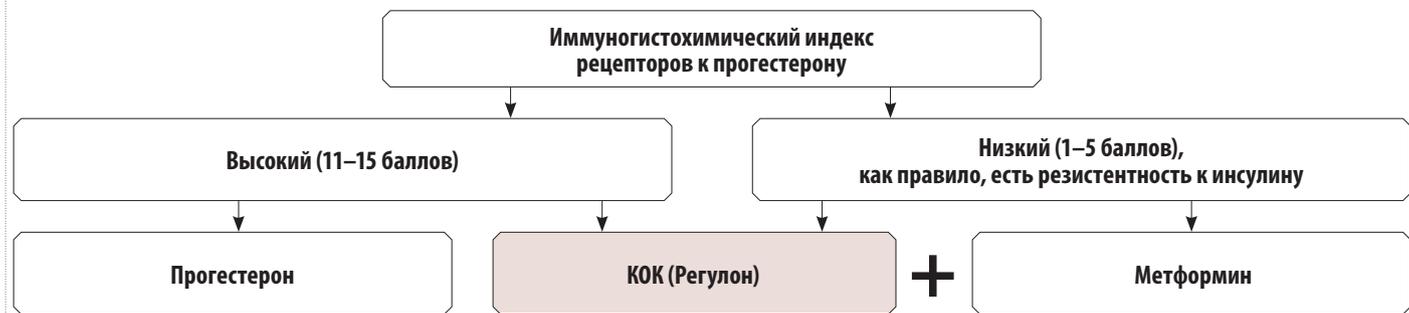


Рисунок 2. Возможности прогноза резистентности к прогестерону

вызывать десенситизацию или подавление синтеза рецепторов к ГНРГ, не только оказывая прямой антипролиферативный эффект, но и предотвращая процессы малигнизации эндометрия [48]. Агонисты ГНРГ особенно эффективны при рецидивирующем течении заболевания, в пременопаузальный период, в группах риска по возникновению онкопатологии и при сочетанной патологии (являются препаратами старта). Они применяются для лечения атипической ГЭ у женщин, желающих сохранить матку. Вместе с тем длительное использование агНРГ приводит к развитию многих симптомов дефицита эстрогенов, таких как приливы, бессонница, сухость влагалища, снижение либидо и минеральной плотности костной ткани, поэтому эти препараты применяются в комбинации с терапией поддержки (add-back therapy).

Прогестагены

Прогестагены оказывают центральное действие, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и периферическое действие, уменьшают секрецию стероидных гормонов яичниками, непосредственно влияют на эндометрий, вызывая децидуальную трансформацию и атрофию в случае непрерывного режима терапии. Прогестагены могут осуществлять различное воздействие на миометрий: подавлять пролиферацию до атрофии, подавлять митотическую активность клеток эндометрия, вызывать секреторную или децидуальную трансформацию, а также оказывать противоположный эффект, усиливая пролиферацию за счет увеличения молекулярно-генетических нарушений деления клеток [49, 50]. Используемые для профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия прогестины имеют разные фармакологические характеристики (рис. 2) и пути введения (пероральные/таблетированные, инъекционные, ЛНГ-ВМС).

Лечебный эффект прогестагенов зависит от типа, дозы, режима назначения прогестагена и сродства к прогестероновым рецепторам (рис. 3, табл. 1–2). Важно отметить, что длительное системное применение некоторых прогестагенов в достаточно высоких дозах и непрерывном режиме, необходимое для достижения и поддержания стойкого лечебного эффекта, зачастую ограничено возникновением или усилением уже имеющихся метаболических нарушений [1].

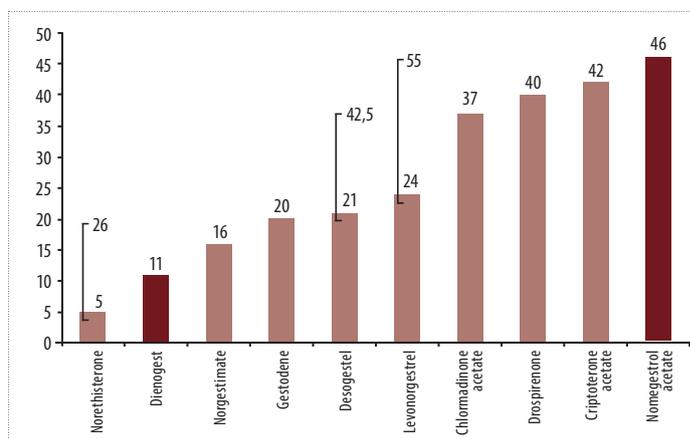


Рисунок 3. Период полувыведения различных прогестинов (в составе КОК)

Таблица 1. Прогестагенная активность современных гестагенов

| Прогестаген | Доза, необходимая для трансформации эндометрия (мг) | Доза, необходимая для подавления овуляции (мг/сут) |
|----------------------|---|--|
| Гестоден | 3 | 0,04 |
| Левоноргестрел | 4 | 0,06 |
| Хлормадинаона ацетат | 25 | 1,7 |
| Диеногест | 6 | 1,00 |
| Дезогестрел | 2 | 0,06 |
| Дроспиренон | 50 | 2 |

Таблица 2. Степень сродства к рецепторам прогестерона, %

| Прогестаген | Степень сродства к рецепторам прогестерона (%) |
|-----------------------------|--|
| Прогестерон | 40 |
| Медроксипрогестерона ацетат | 115 |
| Левоноргестрел | 120 |
| Дидрогестерон | 75 |
| 3-кетодезогестрел | 130 |
| Гестоден | 85 |
| Диеногест | 5 |

В некоторых ситуациях может развиваться резистентность к прогестерону, однако точных прогнозов в связи с этим, к сожалению, не существует. Известно только, что эндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется

повышенной продукцией эстрадиола, простагландина E2, а также резистентностью к прогестерону [51]. Существует предположение, что резистентность к прогестерону можно определять иммуногистохимическим методом за счет выявления экспрессии к α-рецепторам эстрогена и прогестерону и маркеру пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия [52]. В зависимости от полученных результатов можно составить программу лечения простой ГЭ без атипии с нарушением цикла (рис. 2).

Влияние ЛНГ-ВМС вызывает децидуальную перестройку эндометрия, атрофические изменения, сокращение менструальной кровопотери, ингибирование эстрогеновых рецепторов в железах и строме эндометрия, снижение образования простагландинов в эндометрии [1]. На фоне ЛНГ-ВМС отмечается статистически значимо более высокий терапевтический ответ у пациенток с простой и сложной ГЭ без атипии по сравнению с лечением пероральными прогестагенами: отношение шансов (ОШ) 2,51; 95% ДИ 1,14–5,53; p = 0,02 и ОШ 3,31; 95% ДИ 1,62– 6,74; p = 0,001 соответственно [53]. По сравнению с терапией прогестагенами при применении ЛНГ-ВМС реже возникала необходимость в проведении гистерэктомии (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,15–0,45; p < 0,00001). При использовании ЛНГ-ВМС были получены более высокие показатели регрессии гиперплазии эндометрия и низкие уровни гистерэктомии по сравнению с пероральными прогестагенами.

Комбинированные оральные контрацептивы

КОК достаточно широко применяются для лечения ГЭ и могут назначаться сексуально активным пациенткам репродуктивного возраста при отсутствии клеточной атипии по результатам морфологического исследования эндометрия [1]. Информация о том, что КОК способствуют пролиферативной активности эндометрия и могут быть причиной рака, была опровергнута данными доказательной медицины. Имеются убедительные данные об онкопротективных эффектах КОК (снижение риска РЭ, рака тела матки, яичников и колоректального рака подтверждены исследованиями 1979–2010 гг.) [14].

Так почему же возникают возражения относительно применения КОК при простой неатипической гиперплазии сразу после подтверждения диагноза? Это связано со страхом и предубеждениями в связи с тем, что причиной гиперплазии являются эстрогены, и врачи не хотят назначать их в составе препаратов. Монофазные КОК, наоборот, вызывают снижение уровня эстрогенов до ранней пролиферативной фазы [54]. Эстрогены в составе монофазных КОК необходимы для сокращения спиралевидных сосудов при АМК, повышения чувствительности и правильного формирования ответа прогестероновых рецепторов на экзогенный прогестерон.

В последнее время принято отходить от понятия «эффект класса» препаратов (не все препараты, входящие в один класс, имеют сходные эффекты) [1]. Это относится и к КОК, правильный выбор которых в зависимости от вида прогестина позволяет реализовать различные дополнительные благоприятные эффекты: уменьшение выраженности гиперандрогении и ее клинических проявлений,

снижение менструальной кровопотери, симптомов дисменореи и др. [16].

Дезогестрел в составе Регулона обладает сильным антиовуляторным (0,06 мг/сутки) и антипролиферативным индексами (2 мг/сутки), считаясь одним из «сильных» прогестинов по индексу Макфейда с достаточным периодом полувыведения больше 20 часов (рис. 3, табл. 1–2), что важно для нормализации процессов в эндометрии.

Это объясняет антиэстрогеновый и антипролиферативный эффекты Регулона (схема 1). Универсальность Регулона, в отличие от многофазных КОК, заключается в том, что его можно назначать на этапе гормонального гемостаза при АМК, а потом рекомендовать в пролонгированном режиме по 1 таблетке 1 раз в сутки (многофазные КОК не применяются для лечения острого АМК). Многофазные КОК целесообразно назначать при ГЭ, так как из-за механизма их действия и развития относительной гиперэстрогении возможны непрогнозируемые эффекты (схема 2).

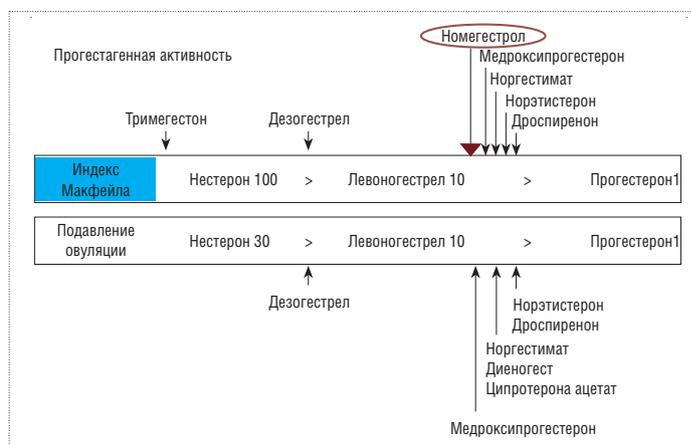


Схема 1. Сравнение прогестагенной активности гестагенов [55, 56]

В последние годы предпочтение отдается пролонгированным режимам приема КОК по сравнению со стандартным режимом 21/7, при этом для лечения простой или сложной гиперплазии без атипии, как правило, достаточно 6 циклов лечения [1]. Варианты пролонгированных режимов предполагают непрерывный прием препарата ≥ 42 дней, при этом их использование с целью лечения гиперпластических процессов эндометрия представляется более обоснованным, чем применение стандартной схемы [57]. К недостаткам пролонгированного режима следует отнести частые ациклические кровянистые выделения. Несмотря на то, что эти выделения обычно бывают скудными, пациентки нередко негативно реагируют на их появление, поэтому им следует разъяснять механизмы возникновения ациклических выделений, что повышает переносимость терапии [16].

Метод и сроки контроля эффективности лечения зависят от исходного морфологического диагноза. При сложной ГЭ без атипии рекомендуется диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии через 3 недели от начала первого менструальноподобного кровотечения. Простая гиперплазия без атипии не требует морфологического контроля: вполне достаточно клинического

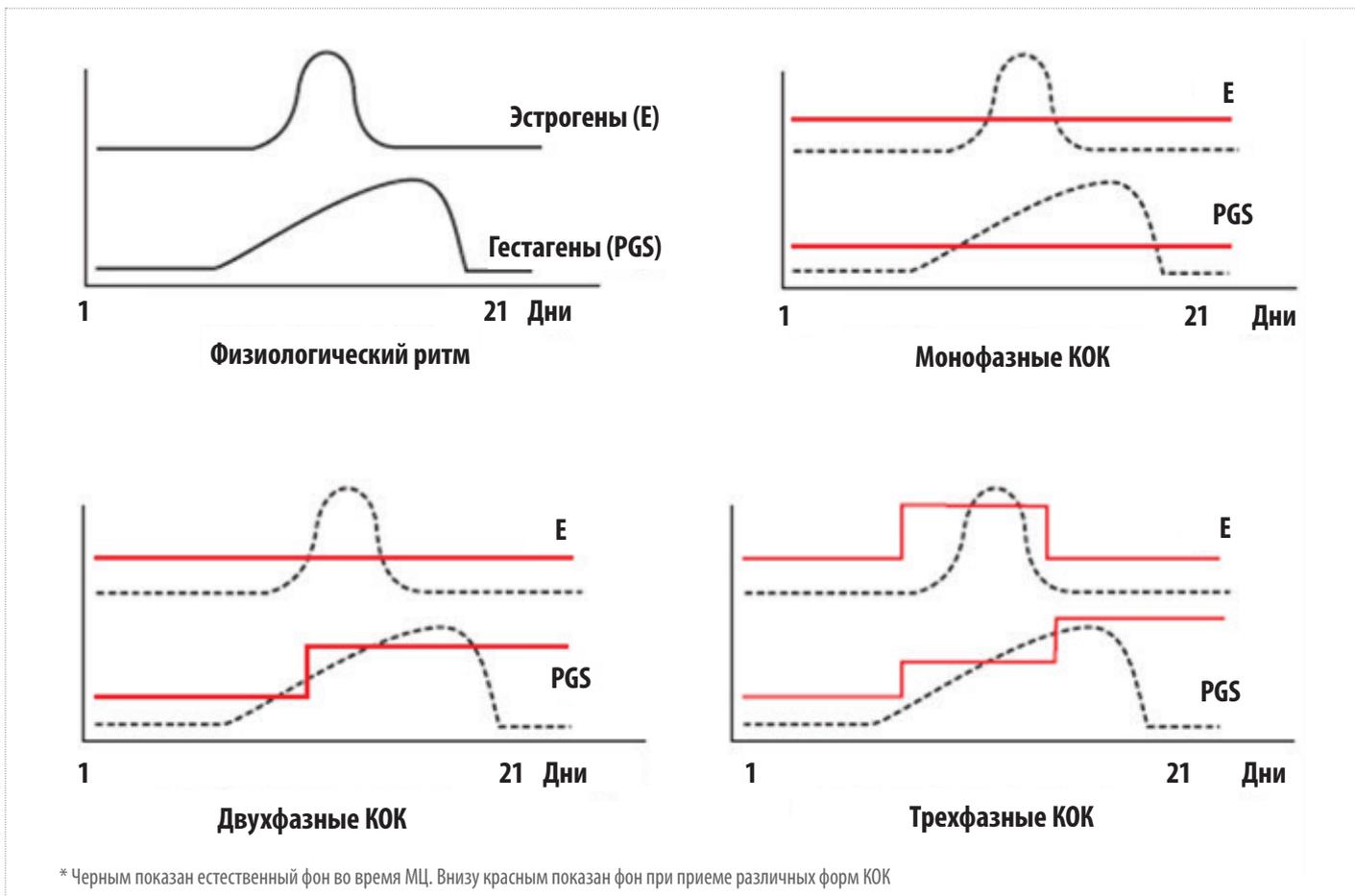


Схема 2. Изменения гормонального фона у женщин во время приема КОК

наблюдения, включающего оценку ритма менструаций и результатов трансвагинального УЗИ. Частота рецидивов простой ГЭ после приема КОК составляет от 7 до 16%. КОК – один из методов лечения простой ГЭ в репродуктивном возрасте, который при правильном подборе препарата обеспечивает контроль состояния эндометрия, хорошую переносимость и профилактический эффект.

Рецидивирующая гиперплазия

Частота рецидивов ГЭ является высокой и зависит от типа гиперплазии и адекватности проводимой терапии [58]. Для женщин пременопаузального и менопаузального возраста, особенно при наличии клеточной атипии, рецидивах ГЭ и невозможности проведения гормональной терапии (отсутствие желания и возможностей у женщин, противопоказания к терапии, группы риска по онкопатологии) гистерэктомия остается методом лечения первого выбора.

Хирургические методы лечения, абляция и резекция эндометрия

Данные методы лечения имеют свои показания и противопоказания. В первую очередь при резекции и абляции эндометрия гинеколог совместно с морфологом должны быть уверены в отсутствии РЭ и атипической ГЭ. После этих методов возможно частичное восстановление эндометрия, и технически сложно убрать гиперплазированный эндометрий в области углов матки и ее дна, где чаще всего

возможна очаговая комплексная ГЭ (по классификации ВОЗ 1994 года) или атипическая очаговая ГЭ. При неправильной диагностике на первом этапе (недостовверном морфологическом заключении) выбор данной методики является необоснованным, даже в группе женщин, которым противопоказана гормональная терапия. Поэтому выбор метода хирургического лечения зависит не только от противопоказаний к гормональной терапии, но и от точности морфологической диагностики.

Расставляя акценты

Неблагоприятным исходом при неадекватном ведении пациенток с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами в матке, особенно при их сочетании, является радикальное хирургическое лечение – гистерэктомия. Вместе с тем гистерэктомия – это также и результат несвоевременной диагностики и неправильного ведения пациенток. Например, в одном из исследований, которое было проведено в 52 клиниках США, было показано, что альтернативные методы лечения (хирургические и гормональные) были использованы недостаточно у 3397 женщин, подвергшихся гистерэктомии по поводу АМК, миомы матки, эндометриоза или тазовой боли [59]. Органо-сохраняющая терапия, особенно при сочетанной патологии матки (гиперплазия и миома, гиперплазия и аденомиоз и/или эндометриоз) важна у женщин репродуктивного возраста, чтобы сохранить репродуктивный потенциал.

Таким образом, целью лечения ГЭ является купирование симптомов (АМК, боли) и профилактика рецидивов, и самое главное – своевременное выявление сопутствующего инвазивного РЭ [60, 61].

ВЫВОД

Гиперплазия эндометрия – это заболевание, которое требует междисциплинарного подхода морфологов и гинекологов. В будущем внедрение в практику современных молекулярных и генетических методов обследования позволит

своевременно назначить терапию, которая будет эффективна. Знания о трудностях в диагностике и лечении, а именно о наличии резистентности к некоторым фармакологическим группам препаратов у ряда женщин позволяет не потерять время и пересмотреть стратегию ведения таких пациенток, чтобы в некоторых случаях избежать, а в других – наоборот, применить обоснованные хирургические методы лечения. □

Список литературы и резюме находятся по ссылке:
www.reproduct-endo.com.ua/ged_ref.pdf

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ВОПРОСОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОТВЕТОВ

А.Н. Григоренко, д. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
А.Б. Гордийчук, к. мед. н.

Гиперплазия эндометрия – это гистологический диагноз. Она относится к гормонозависимым заболеваниям, для лечения которых используют различные гормональные препараты и хирургические методы. В то же время метод и сроки контроля эффективности лечения зависят от исходного морфологического диагноза.

За последние годы произошло много изменений в классификации, диагностике и методах лечения данного заболевания. Так, в 2014 году появилась новая международная классификация, разработанная Международным агентством по изучению рака и Всемирной организацией здравоохранения, в основе которой лежит выявление атипических клеток при гиперплазии эндометрия современными молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими методами. Согласно этой классификации, выделяют только две категории гиперплазии эндометрия: с атипией и без нее. Вместе с тем внедрение данной классификации в Украине невозможно без привлечения морфологов и выработки единой стратегии в диагностике.

Целью лечения гиперплазии эндометрия является купирование симптомов (аномальное маточное кровотечение, боли) и профилактика рецидивов, и самое главное – своевременное выявление сопутствующего инвазивного рака эндометрия. Во время диагностического поиска при гиперплазии эндометрия в любом возрасте должна присутствовать онконастороженность. В настоящее время поиску более безопасных методов своевременного обнаружения ранних стадий рака эндометрия уделяется огромное внимание, однако из-за несовершенства методик все еще существуют сложности в диагностике и прогнозе доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов.

Неблагоприятным исходом при неадекватном ведении пациенток с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами матки, особенно при их сочетании, является радикальное хирургическое лечение – гистерэктомия. И только совместная работа морфологов и гинекологов, осведомленных о трудностях в диагностике и лечении, а именно о наличии резистентности к некоторым фармакологическим группам препаратов у ряда женщин, позволит не потерять время и пересмотреть стратегию ведения пациенток, чтобы в некоторых случаях избежать, а в других – наоборот, применить обоснованные хирургические методы лечения.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, лечение, онконастороженность.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ЗАПИТАЙ БІЛЬШЕ, НІЖ ВІДПОВІДЕЙ

А.М. Григоренко, д. мед. н., ассистент кафедры акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
А.Б. Гордійчук, к. мед. н.

Гіперплазія ендометрія – це гістологічний діагноз. Вона відноситься до гормонозалежних захворювань, для лікування яких використовують різні гормональні препарати і хірургічні методи. Водночас метод і терміни контролю ефективності лікування залежать від вихідного морфологічного діагнозу.

За останні роки відбулося багато змін у класифікації, діагностиці та методах лікування даного захворювання. Так, у 2014 році з'явилася нова міжнародна класифікація, розроблена Міжнародним агентством із вивчення раку і Всесвітньою організацією охорони здоров'я, в основі якої лежить виявлення атипичних клітин при гіперплазії ендометрія сучасними молекулярно-генетичними і імуногістохімічними методами. Відповідно до цієї класифікації виділяють тільки дві категорії гіперплазії ендометрія: з атипією і без неї. Разом із тим впровадження даної класифікації в Україні є неможливим без залучення морфологів і вироблення єдиної стратегії в діагностиці.

Цілью лікування гіперплазії ендометрія є купірування симптомів (аномальне маточне кровотечення, болі) і профілактика рецидивів, і саме головне – своєчасне виявлення супутнього інвазивного раку ендометрія. Во время диагностического поиска при гиперплазии эндометрия в любом возрасте должна присутствовать онконастороженность. В настоящее время поиску более безопасных методов своевременного обнаружения ранних стадий рака эндометрия уделяется огромное внимание, однако из-за несовершенства методик все еще существуют сложности в диагностике и прогнозе доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов.

Метою лікування гіперплазії ендометрія є купірування симптомів (аномальна маткова кровотеча, болі) і профілактика рецидивів, і найголовніше – своєчасне виявлення супутнього інвазивного раку ендометрія. Під час діагностичного пошуку при гіперплазії ендометрія в будь-якому віці має бути присутня онконастороженість. В даний час пошуку більш безпечних методів своєчасного виявлення ранніх стадій раку ендометрія приділяється величезна увага, проте через недосконалість методик все ще існують складнощі в діагностиці та прогнозуванні доброякісних і злроякісних проліферативних процесів.

Несприятливим результатом при неадекватному веденні пацієнток із доброякісними пухлинами та гіперпластичними процесами матки, особливо при їх поєднанні, є радикальне хірургічне лікування – гістеректомія. І тільки спільна робота морфологів та гінекологів, обізнаних щодо труднощів у діагностиці та лікуванні, а саме щодо наявності резистентності до деяких фармакологічних груп препаратів у низки жінок, дозволить не втратити час і переглянути стратегію ведення таких пацієнток, щоб в деяких випадках уникнути, а в інших – навпаки, застосувати обґрунтовані хірургічні методи лікування.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, лікування, онконастороженість.

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: THERE ARE MORE QUESTIONS THAN ANSWERS

A.N. Grygorenko, MD, assistant of Obstetrics and Gynecology Department No.2, Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University
A.B. Gordiychuk, PhD

Endometrial hyperplasia is a histological diagnosis. It refers to hormone-dependent diseases, which are treated with various hormonal drugs and surgical methods. At the same time, the method and timing of monitoring of the effectiveness of treatment depend on the initial morphological diagnosis.

In recent years, there have been many changes in the classification, diagnosis and treatment of this disease. So, in 2014, a new international classification was developed by the International Agency for Research on Cancer and the World Health Organization, based on the identification of atypical cells in endometrial hyperplasia with modern molecular genetics and immunohistochemical methods. According to this classification, only two categories of endometrial hyperplasia are distinguished: with and without atypia. At the same time, the introduction of this classification in Ukraine is impossible without the involvement of morphologists and the development of a unified diagnostics strategy.

The goal of the treatment of endometrial hyperplasia is the relief of symptoms (abnormal uterine bleeding, pain) and the prevention of relapses, and most importantly the timely detection of concomitant invasive endometrial cancer. During the diagnostic search for endometrial hyperplasia at any age, alertness for cancer must be present. Currently, the search for safer methods of timely detection of endometrial cancer early stages has been given great attention, but due to imperfect methods, there are still difficulties in diagnosing and predicting benign and malignant proliferative processes.

An unfavorable outcome in the inadequate management of patients with benign tumors and uterine hyperplastic processes, especially when combined, is radical surgical treatment – hysterectomy. And only the mutual work of morphologists and gynecologists, which are aware of the difficulties in diagnosis and treatment, namely the presence of resistance to certain pharmacological groups of drugs in a number of women, will not allowed to lose time and review the strategy of management for that patients for applying the reasonable methods of treatment.

Keywords: endometrial hyperplasia, treatment, on-care.