

# ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ЧТО НОВОГО?

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание клиницистов и исследователей к проблеме гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) обусловлено не только неуклонным ростом частоты данной патологии (в развитых странах в год регистрируется более 200 тысяч новых случаев), но и высоким риском ее злокачественной трансформации при отсутствии лечения. Так, высокая частота рака эндометрия (РЭ) в мире, в том числе и в Украине, где данная патология стабильно занимает 3-е место среди злокачественных новообразований у женщин (рис. 1), обосновывает актуальность данной проблемы [2, 6, 8–10, 18].

По данным зарубежных исследователей, рост развития РЭ в пери- и постменопаузе (от 50 до 100 случаев в год в западных странах) в 80% является результатом малигнизации гиперпластических процессов, пик развития которых приходится именно на поздний репродуктивный возраст (рис. 2). При этом частота и сроки малигнизации колеблются в широких пределах (от 0,25 до 50%) и в значительной мере зависят от вида гиперплазии эндометрия (ГЭ) [2, 8, 21].

Увеличение за последние 20 лет частоты РЭ, вероятно, также связано с ростом распространенности таких факторов риска, как: возраст старше 35 лет, отсутствие беременностей, поздняя менопауза, раннее менархе, заболевания желчного пузыря, аутоиммунные процессы, ожирение, курение, семейный анамнез рака эндометрия, яичников, толстого кишечника, ожирение и диабет II типа. В последние годы синдром поликистозных яичников также рассматривается как заболевание, повышающее риск РЭ [6, 9, 23]. Следовательно, клиницистам необходимо обратить особое внимание на дополнительное обследование и тщательное наблюдение женщин групп повышенного риска с осложненным соматическим и онкологическим анамнезом.

Именно поэтому разработка современного консенсуса по диагностике и адекватной терапии гиперплазии эндометрия (ГЭ) является залогом успешной профилактики РЭ.



### Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

ORCID: 0000-0002-5498-4143

### Л.В. КАЛУГИНА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

ORCID: 0000-0003-2263-6627

### Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакты:

Татарчук Татьяна Феофановна  
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,  
отделение эндокринной гинекологии  
04050, Киев, П. Майбороды, 8  
тел.: +38 (044) 483 80 87;  
+38 (044) 272 10 72  
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.7-13>

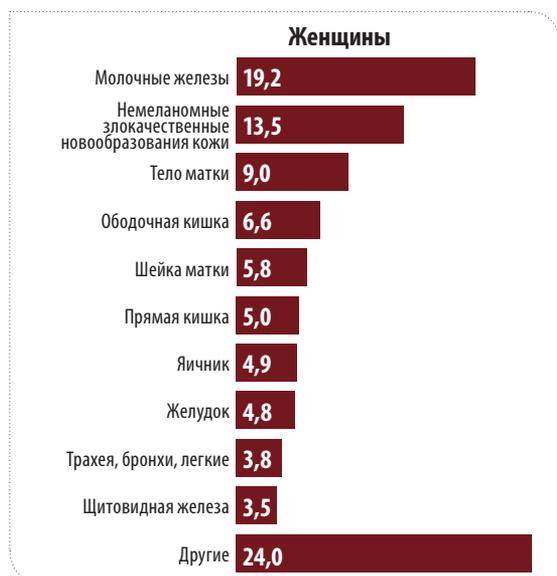


РИСУНОК 1. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ОСНОВНЫХ 10 НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ КАНЦЕР-РЕЕСТРА УКРАИНЫ ЗА 2013 г. (%)

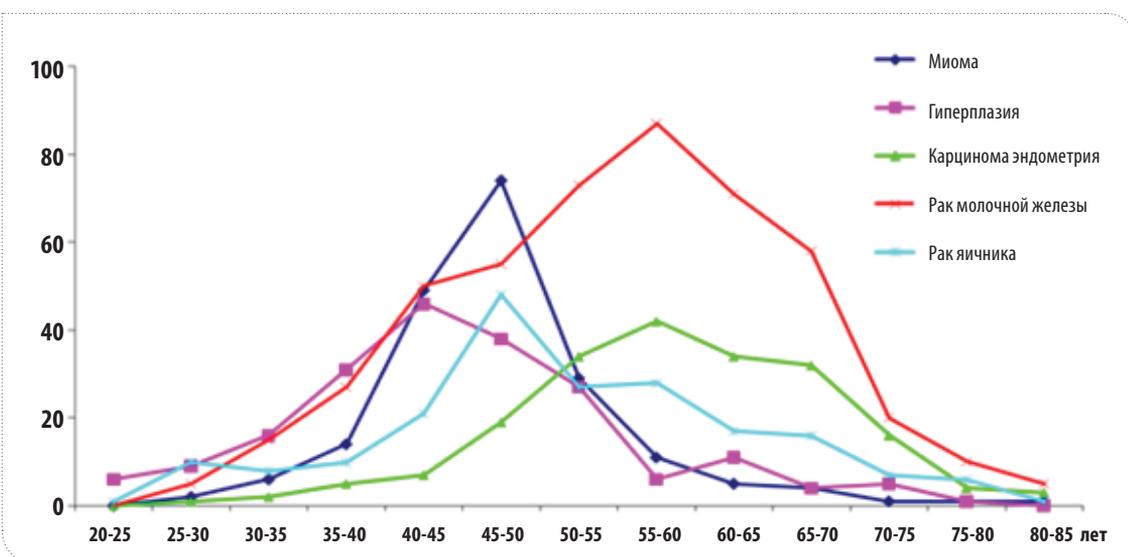


РИСУНОК 2. ЧАСТОТА СЛУЧАЕВ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ВИДОВ РАКА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ (%) [10]

**КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА**

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

- ☞ простую и комплексную неатипические ГЭ;
- ☞ простую и комплексную атипические ГЭ;
- ☞ аденокарциному (схема 1).

В соответствии с упомянутой классификацией, диагностическим критерием предраковых состояний эндометрия является наличие цитологической атипии [2, 5]. Признаки клеточной атипии могут отмечаться на фоне как простой, так и комплексной гиперплазии. Основными недостатками данной классификации является описательный характер изменений и, как следствие, низкая воспроизводимость гистологических заключений и прогностическая ценность.

Многочисленные исследования последних десятилетий доказали, что простая и комплексная неатипические ГЭ являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипическая ГЭ представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. С учетом этого был предложен термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN), которую следует рассматривать как предрак (табл. 1). В соответствии с

основанной на таком подходе EIN-классификацией также выделяют простую и комплексную неатипические ГЭ, интерпретирующиеся как эндометриальная гиперплазия (Endometrial Hyperplasia, EH), которая является результатом эстрогенной стимуляции и, следовательно, хорошо поддается гормональной терапии [2, 4, 17].

В основу EIN-номенклатуры были положены следующие принципы:

- ☞ предраки должны быть выделены в отдельную диагностическую категорию, отличающуюся от заболеваний, которые могут быть связаны с доброкачественным эффектом воздействия гормонов;
- ☞ термин EIN предложен на основании доказательств того, что предраки эндометрия являются моноклональными и, следовательно, неопластическими, часто сочетаясь с другими предраками женских половых органов;
- ☞ диагностика предрака эндометрия осуществляется путем введения гистологических диагностических критериев EIN;
- ☞ эндометрий, в котором отсутствуют изменения, определяемые как диагностические критерии EIN, и при этом отмечены вторичные признаки, обусловленные гиперэстрогенным влиянием, оценивается как эндометриальная гиперплазия;
- ☞ неопределенные случаи останутся в любой системе классификации.



СХЕМА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (ВОЗ, 1994)

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ [17]

ВОЗ номенклатура (1994)	EIN номенклатура	Функциональная категория	Лечение
Простая неатипическая гиперплазия	EH (эндометриальная гиперплазия)	Эффект относительной или абсолютной гиперэстрогении	Гормональная терапия
Сложная (комплексная) гиперплазия (аденоматоз без атипии)			
Простая атипическая гиперплазия	EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)	Предрак	Гормональное или хирургическое лечение
Сложная (комплексная) атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией)			
Аденокарцинома	Аденокарцинома	Рак	Зависит от стадии

Гистологическими признаками интраэпителиальной неоплазии является железистое переполнение, т. е. уменьшение объемного соотношения стромы желез (при EIN объем железистого компонента составляет более 55%) (рис. 3).

Соответственно, первым ключевым диагностическим признаком EIN является фокальное изменение желез (величина фокуса должна быть не менее 1 мм в диаметре), при этом в пределах зоны неоплазии строма составляет менее 45% от общей площади измененной ткани. Второй признак – атипия эпителия неопластических желез (любые цитологические отличия эпителия желез неопластического фокуса от эпителия «эндометриального фона») [7, 17].

Таким образом, адекватная клиническая трактовка результатов гистологического исследования эндометрия чрезвычайно важна не только для оценки потенциального онкориска, но и как метод опосредованного определения гормонального гомеостаза и реакции органов-мишеней.

В последнее время с внедрением в практику возможностей современных генетических исследований появились многочисленные публикации, касающиеся связи патогенеза гиперпролиферативного процесса гениталий с микросателлитной нестабильностью генома. На сегодня установлено, что одним из характерных геномных нарушений при РЭ является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – следствие инактивации генов системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair genes), в частности, MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1, что свидетельствует о высокой вероятности возникновения трансформирующих мутаций во всем геноме [1–4]. Так, в случае микросателлитной нестабильности в опухоли эндометрия отмечают большую вероятность ее возникновения в других тканях, склонных к развитию этого геномного нарушения. Микросателлитная нестабильность может быть обнаружена не только в опухоли, но и в крови, что может представлять клинический интерес как для определения групп риска (рака эндометрия, толстой кишки и др.), так и, возможно, для ранней диагностики указанных злокачественных заболеваний [3]. Выявлено, что каждая третья комплексная или атипичная гиперплазия у женщин младше 40 лет является результатом микросателлитной нестабильности, и это 100% шанс прогрессирования в инвазивную эндометриоидную карциному, в отличие от микросателлитностабильных гиперплазий (MSS), которые имеют низкий уровень прогрессии и высокий уровень регрессии на фоне эндо- или экзогенной прогестероновой стимуляции [1–3]. На сегодня эти данные еще не получили широкого практи-



ТРИМЕСТ

Новая классификация гиперплазии эндометрия, предложенная ВОЗ в 2014 году, выделяет две диагностические категории: ГЭ без атипии и ГЭ с атипией

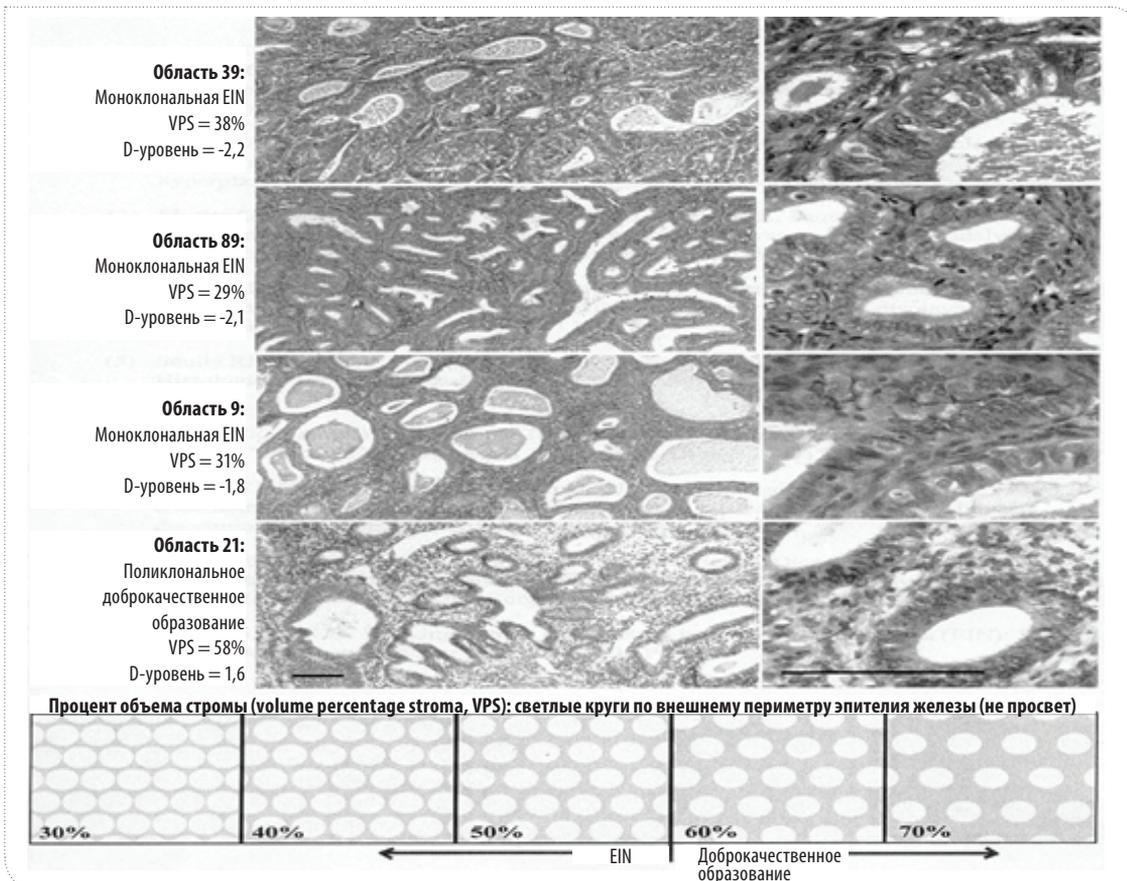


РИСУНОК 3. ЖЕЛЕЗИСТО-СТРОМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ [16]

ческого применения, однако ввиду наличия тесной связи перспектив лечения и возможности малигнизации ГЭ не исключено, что с повсеместным внедрением определения генетической нестабильности врачебная тактика будет зависеть от результатов упомянутого обследования (табл. 2).

Исследование генетических особенностей развития злокачественных новообразований матки показало частую мутацию гена-супрессора опухолей PTEN (PTEN tumor-suppressor gene). Его инактивация является наиболее распространенным генетическим дефектом при эндометриальных карциномах и обнаруживается с частотой до 83% случаев опухолей. Способность гена-супрессора опухолей PTEN регулировать β-катенин (многофункциональный протонкобелок, повышение транскрипционной функции которого вызывает активацию циклинзависимых киназ, пролиферацию клеток, инактивирует апоптоз) была описана в последнее время при аденокарциноме эндометрия [7, 11, 15]. Накопление свободного β-катенина является ранним, и, возможно, инициирующим событием канцерогенеза.

Описана высокая частота сочетания KRAS мутаций (42,8%) с MSI позитивным фенотипом у пациенток с карциномой эндометрия, что делает обнаружение этих изменений важным диагностическим предиктором малигнизации гиперпластических процессов эндометрия. Наличие мутации в гене KRAS сопровождается резистентностью к таргетным препаратам, поэтому с 2009 года оценка статуса KRAS обязательна перед назначением анти-EGFR антител [11].

Дальнейшее накопление экспериментальных и клинических данных позволило выработать единые подходы к классификации, что, безусловно, улучшит качество диагностики и лечения этой категории больных. В 2014 году была предложена новая классификация гиперплазии эндометрия, которая включила не только ранее описанные категории (EIN), но и результаты генетических исследований, что позволило рассматривать патологию в свете современного понимания молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия [12, 20]. Выделение только двух категорий ГЭ (без атипии и с атипией) значительно упростит терминологию и понимание проблемы для клинициста (табл. 3).

Для своевременного выявления и правильной клинической интерпретации морфологических изменений эндометрия, а также установления их гормонозависимости и адекватного дифференцированного лечения гиперпластического процесса чрезвычайно важна этапность и применение современных высокоинформативных методик [4, 5, 20]. В ранней доклинической диагностике ГПЭ для определения показаний к гистологическому исследованию не утратила своей актуальности ультразвуковая диагностика, преимущественно трансвагинальная эхография с проведением доплерографических и доплерометрических исследований эндометрия, количественной оценки его кровоснабжения, что требует отдельного изложения в наших дальнейших публикациях.

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГПЭ**

Наиболее приемлемые современные подходы к диагностике и лечению ГПЭ, на наш взгляд, изложены в рекомендациях Американского колледжа акушерства и гинекологии (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Общества гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) от 2015 г. [9].

Основные положения:

- Забор материала для исследования предпочтительно производить при гистероскопии с последующим проведением отдельного диагностического выскабливания, поскольку патолого-гистологическому исследованию подлежат и подозрительные участки, и весь эндометрий.
- Данных об эффективности консервативной терапии эндометриальной интраэпителиальной неоплазии с помощью гестагенов недостаточно, поэтому консервативное лечение данной патологии проводится, только если пациентка настаивает на сохранении фертильности или есть противопоказания к оперативному лечению.
- При терапии гестагенами гистологический контроль рекомендовано проводить каждые 3–6 месяцев, на 7–10 день после кровотечения отмены, хотя на сегодня нет доказательств хорошего качества об оптимальном режиме контроля эффективности такой терапии.

ТАБЛИЦА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

MSS (микросателлитная стабильность)	MSI (микросателлитная нестабильность)
Лечение гестагенами и агонистами гонадотропного рилизинг-гормона согласно протоколу оценки эффективности лечения Да ↓ Продолжить лечение	Нет ↓ Пересмотреть тактику
	Приоритет отдается хирургическому лечению (учитывая 100% прогрессирование в эндометриоидную карциному)

ТАБЛИЦА 3. НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ, ПРЕДЛОЖЕННАЯ ВОЗ В 2014 ГОДУ [12]

Новый термин	Синонимы	Генетические изменения	Соприсутствие инвазивного РЭ	Риск прогрессирования в инвазивный РЭ
ГЭ без атипии (E0)	Доброкачественная ГЭ, простая неатипическая ГЭ, комплексная неатипическая ГЭ, простая ГЭ без атипии, комплексная ГЭ без атипии	Низкий уровень соматических мутаций в отдельно расположенных железах, не окрашивается гематоксилин-эозином	< 1%	Относительный риск 1,01–1,03
ГЭ с атипией (E1)	Комплексная атипическая ГЭ, простая атипическая ГЭ, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия	Многие из генетических изменений, типичных для РЭ: микросателлитная нестабильность, инактивация PAX2, мутация PTEN, KRAS и CTNNB1 (β-катенин)	От 25–33% [24] До 59% [8]	Относительный риск 14–45

В случае эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (EIN) недопустимы суправагинальная гистерэктомия, морцелляция, абляция эндометрия.

На сегодняшний день тактика ведения пациенток с ГПЭ детерминирована приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги», согласно которому лечение ГЭ включает I этап – удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием. Ключевым моментом в выборе дальнейшей лечебной тактики является наличие атипии клеток эндометрия. Также учитывается симптоматика, возраст, сопутствующая гинекологическая патология, наличие репродуктивных планов, возможность оперативного вмешательства (противопоказания из-за соматической патологии), комплаенс в случае консервативной терапии.

Следует отметить, что в связи с давностью пересмотра (2004 г.) действующего клинического протокола некоторые его позиции не соответствуют современным рекомендациям. В новую версию медицинского стандарта оказания помощи при ГЭ (унифицированный клинический протокол) мультидисциплинарной рабочей группой (утверждена приказом МЗ Украины от 19.02.2015) будут включены рекомендации ACOG и SGO от 2015 года, согласно которым пациенткам с ГЭ без атипии на II этапе проводится консервативная терапия гестагенами (пероральные гестагены, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система [ЛНГ-ВМС]), также допустима резектоскопическая абляция эндометрия. III этап включает нормализацию соотношения эстрогены/прогестерон, поскольку только оптимальное соотношение концентраций этих гормонов в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла обеспечивает полноценную пролиферацию и секреторную трансформацию эндометрия, устранение факторов риска (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников и др.) (табл. 4).

На протяжении длительного периода времени для лечения простой неатипической ГЭ с успехом применяют гестагены. Их действие направлено на: подавление митотической активности эндо- и миометрия, что приводит к увеличению продукции эстрадиол-конвертирующих энзи-

мов; угнетение инкорпорации тимидина клетками эндо- и миометрия и снижение их чувствительности к эстрогенам; снижение синтеза матричных металлопротеиназ – ферментов, обеспечивающих процессы ремоделирования в эндометрии; угнетение активности инсулиноподобного фактора роста 1 путем повышения продукции связывающего его протеина; повышение активности тромбоспондина 1 – экстраклеточного медиатора, угнетающего ангиогенез в эндометрии; угнетение эстроген-медирированной транскрипции онкогенов [2, 6, 13]. Таким образом, в связи с продолжительностью терапии (от 6 до 12 месяцев для пероральных препаратов) перед клиницистом стоит вопрос о выборе конкретного препарата с высокой железистой супрессией эндометрия и низкой токсичностью.

В этом контексте в лечении ГЭ без атипии представляет интерес применение линестренола (Оргаметрил® производства Organon для «Шеринг-Плау Сентрал Ист АБ», Нидерланды/Швейцария). Как синтетический прогестаген для перорального применения препарат образует комплекс со специфическими цитоплазматическими рецепторами, связываясь с хроматином клеток-мишеней, изменяет синтетические процессы в клетке, оказывает выраженное прогестагенное действие на эндометрий. При приеме внутрь быстро всасывается, подвергаясь последующему превращению в фармакологически активный норэтистерон, который и оказывает свое биологическое воздействие на эндометрий.

Недавнее исследование сравнительной эффективности микронизированного прогестерона и линестренола при лечении простой ГЭ без атипии у 60 пациенток показало более высокую частоту атрофии эндометрия при трехмесячном приеме линестренола как в репродуктивном возрасте (83,3%), так и у пациенток старше 45 лет (87,5%) против 60,0% и 53,3% случаев соответственно в группе сравнения [22]. Также линестренол продемонстрировал более высокие показатели по подавлению пролиферации в эндометрии (56,0%) в сопоставлении с медроксипрогестерона ацетатом (36,7%) и норэтистероном (37,0%) в сравнительном рандомизированном проспективном исследовании 82 пациенток с ГЭ без атипии [19].

ТАБЛИЦА 4. ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ (ACOG И SGO, 2015) [9, 23]

Метод	Преимущества	Ограничения
Пероральные прогестины (уровень доказательности VI)	Доступность Доказательная база и опыт использования при всех формах ГЭ	Системные эффекты Непереносимость, особенно при патологии печени Необходимость длительного применения Влияние на сопутствующую гинекологическую патологию (миома матки) Кровомазания
ЛНГ-ВМС (уровень доказательности VI)	Доказательная база и опыт использования при ГЭ без атипии Отсутствие системных эффектов Хороший контроль цикла Контрацептивный эффект В большинстве случаев отсутствие отрицательного влияния на сопутствующую гинекологическую патологию (миома матки)	Ограничения в использовании при сильной деформации полости матки и патологии шейки
Резектоскопическая абляция эндометрия (уровень доказательности DII)	Быстрый эффект Высокая эффективность в отношении аномальных маточных кровотечений	Отсутствие стандарта контроля полноты абляции Противопоказана при атипии

ТАБЛИЦА 5. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЭ С АТИПИЕЙ (ACOG И SGO, 2015) [9, 23]

Лечение	Дозы и длительность терапии
Медроксипрогестерона ацетат	10–12 мг непрерывно или циклически
Медроксипрогестерона депо	150 мг внутримышечно каждые 3 месяца
Пероральные прогестины	100–200 мг непрерывно или циклически 12–14 дней
Мегестрола ацетат	40–200 мг в день
ЛНГ-ВМС	1–5 лет

Вышеперечисленные результаты рандомизированных проспективных исследований, высокая супрессия эндометрия, а также низкая токсичность и его хорошая переносимость позволили широко рекомендовать применение оргометрила в лечении не только менометроррагий, гиперпролиферативных процессов эндометрия, но и отдельных случаев карциномы эндометрия.

Медикаментозная терапия с гистологическим контролем допустима только у пациенток с репродуктивными планами или при наличии противопоказаний к оперативному лечению. В то же время подчеркивается, что гестагенный препарат для консервативного лечения данной патологии до сих пор не определен. В рекомендациях приводятся схемы наиболее используемых препаратов для лечения EIN (табл. 5).

Основным методом лечения ГЭ с атипией, согласно новым рекомендациям ACOG и SGO, является тотальная гистерэктомия с/без придатков, позволяющая полностью исключить возможность рецидива.

Таким образом, в медикаментозной терапии ГЭ с атипией, согласно данным доказательной медицины, остается множество контраверсных позиций. Так, несмотря на накопленный огромный исследовательский опыт [8, 16, 23, 24], отсутствуют стандартизированные дозы и схе-

мы, нет доказательств хорошего качества, оптимальной длительности и режима (непрерывный/циклический) терапии гестагенами и оптимальной продолжительности наблюдения после излечения, стандартов частоты гистологического контроля, а также стандарта для гистологического контроля регрессии ГЭ с атипией.

### ВЫВОД

Резюмируя вышеизложенное, считаем целесообразным еще раз подчеркнуть необходимость тщательного наблюдения за пациентками всех возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия с использованием современных возможностей диагностики, исследованием морфологического состояния и генетических особенностей полученного материала, что вместе с формированием рационального современного подхода к терапии, безусловно, является резервом снижения частоты онкологической патологии эндометрия.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дубініна, В.Г. Прогнозування і рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія: автореф. дис. . . д. мед. н. : 14.01.01 – акушерство та гінекологія / В. Г. Дубініна. — К. : МОЗ Укр. Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 2007. — 36 с.  
Dubinina, V.G. Prognosis and early diagnosis of endometrial cancer. Abstract for the MD degree. Kyiv (2007).
- Запорожан, В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. — 2012. — № 1(3). — С. 5–12.  
Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G., Kosei, N.V. "Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes." Reproductive Endocrinology, 1(3) (2012): 5–12.
- Карташов, С.М. Результаты лечения и микросателлитная нестабильность у больных раком эндометрия разных возрастных групп / С.М. Карташов, Е.М. Олешко, Р.И. Мусаев // Клиническая онкология. — 2013. — № 1(9).  
Kartashov, S.M., Oleshko, E.M., Musayev, R.I. "Results of treatment and microsatellite instability in patients with endometrial cancer in different age groups." Clinical Oncology, 1(9) (2013).
- Нельсон, А.Л. Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система: первая линия терапии при тяжелом менструальном кровотечении / А.Л. Нельсон // Здоровье женщины. — 2011. — № 2 (58). — С. 24–32.  
Nelson, A.L. "Levonorgestrel-releasing intrauterine system: first line therapy for heavy menstrual bleeding." Women's Health, 2(58) (2011): 24–32.
- Сапрыкина, Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения / Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова // Лечебное дело. — 2011. — № 3. — С. 4–10.

- Saprykina, L.V., Dobrokhotova, Y.E., Litvinova, N.A. "Endometrial hyperplastic processes: issues of etiology and pathogenesis, clinics, diagnosis, treatment." Medical Business, 3(2011): 4–10.
- Татарчук, Т.Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, К.О. Корінна // Ліки та життя. — 2005. — № 1. — С. 100–101.  
Tatarchuk, T.F., Burlaka, O.V., Korinna, K.O. "Drug therapy of endometrium hyperproliferative processes." Medicine and Life, 1(2005): 100–101.
- Abushahin, N., Pang, S., Li, J. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. In: Intraepithelial Neoplasia, ed. by Dr. Supriya Srivastava. InTech (2012): 206–240.
- Antonsen, S.L., Ulrich, L., Hogdall, C. "Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers." Gynecol Oncol, 125(2012): 124–128.
- ACOG Committee Opinion No. 631. "Endometrial intraepithelial neoplasia." Obstet Gynecol, 125(2015): 1272–1278.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2015. Toronto. Canadian Cancer Society (2015).
- Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S. "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of Oncology, 24(Suppl. 6) (2013): 33–38.
- Emons, G., Beckmann, M.W., Schmidt, D., Mallmann, P. "New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias." Geburtshilfe Frauenheilkd, 75(2) (2015): 135–136.
- Gallos, I.D. "Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: systematic review and metaanalysis." Am J Obstet Gynecol, 203(6) (2010).

14. Dallenbach-Hellweg, G., Schmidt, D., Dallenbach, F. Atlas of Endometrial Histopathology (2009): 245 p.
15. Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A.D., et al., Cancer Genome Atlas Research Network. "Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma." *Nature*, 497(2013): 67–73.
16. Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 01.06.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen\_diagnostik\_therapie\_EC.pdf], last accessed Nov 6, 2015.
17. Mutter, G.L. "Histopathology of Genetically Defined Endometrial Precancers." *Int J Gynecol Pathol*, 4(19) (2000): 302–308.
18. Owings, R.A., Quick, C.M. "Endometrial intraepithelial neoplasia." *Arch Pathol Lab Med*, 138(2014): 484–491.
19. Ozdegirmenci, O., Kayikcioglu, F., Bozkurt, U., et al. "Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia." *Gynecol Obstet Invest*, 72(1) (2011): 10–14.
20. Stephan, J.M., Hansen, J., Samuelson, M., McDonald, M., et al. "Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer." *Gynecol Oncol*, 133(2014): 499–505.
21. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A. "Cancer statistics 2014." *CA Cancer J Clin*, 64(2014): 9–29.
22. Tasci, Y., Gokcag Polat, O., Ozdogan, S., et al. "Comparison of the efficacy of micronized progesterone and lynestrenol in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia." *Arch Gynecol Obstet*, 1(290) (2014): 83–86.
23. Trimble, C.L., Method, M., Leitao, M., et al. "Management of endometrial precancers." *Obstet Gynecol*, 120(2012): 1160–1175.
24. Zaino, R., Carinelli, S.G., Ellenson, L.H. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. Lyon. WHO Press (2014): 125–126. 

### ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ЧТО НОВОГО?

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., профессор, член-кор. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

**Л.В. Калугина**, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

**Т.Н. Тутченко**, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

Согласно распространенной сегодня классификации ВОЗ (1994), выделяют простую и комплексную неатипическую гиперплазию эндометрия; простую и комплексную атипическую гиперплазию эндометрия; аденокарциному.

В многочисленных исследованиях последних десятилетий было доказано, что простая и комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, а атипическая гиперплазия эндометрия – это прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. С учетом этого был предложен термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN), которую следует рассматривать как предрак. Основанная на таком подходе EIN-классификация также выделяет простую и комплексную неатипическую гиперплазию эндометрия, интерпретирующиеся как эндометриальная гиперплазия (endometrial hyperplasia), которая является результатом эстрогенной стимуляции и, следовательно, хорошо поддается гормональной терапии.

В плане диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия наиболее приемлемыми являются рекомендации Американского колледжа акушерства и гинекологии (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Общества гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) от 2015 года:

- предпочтительны забор материала при гистероскопии, раздельное диагностическое выскабливание (гистологическому исследованию подлежат подозрительные участки и весь эндометрий);
- недостаточно данных об эффективности терапии гестагенами и режиме наблюдения эндометриальной интраэпителиальной неоплазии;
- при терапии гестагенами необходим гистологический контроль каждые 3–6 месяцев, на 7–10 день после кровотечения отмены;
- при эндометриальной интраэпителиальной неоплазии недопустимы суправагинальная гистерэктомия, морцелляция, абляция эндометрия.

В Украине лечение гиперплазии эндометрия урегулировано приказом МЗ от 31.12.2004 г. № 676, который включает I этап – удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием.

Согласно рекомендациям ACOG и SGO, при гиперплазии эндометрия без атипии на II этапе проводится консервативная терапия гестагенами, также допустима резектоскопическая абляция эндометрия. III этап включает нормализацию соотношения эстрогены/прогестерон. В соответствии с этими рекомендациями, основным методом лечения гиперплазии эндометрия с атипией является тотальная гистерэктомия с/без придатков.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия.

### ГИПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: ЩО НОВОГО?

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

**Л.В. Калугіна**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

**Т.М. Тутченко**, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

Згідно з поширеною сьогодні класифікацією ВОЗ (1994), виділяють просту і комплексну неатипову гіперплазію ендометрія; просту і комплексну атипову гіперплазію ендометрія; аденокарциному.

У численних дослідженнях останніх десятиліть було доведено, що проста та комплексна неатипові гіперплазії ендометрія є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, а атипова гіперплазія ендометрія – це прогресуюче моноклональне мутацийне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. З урахуванням цього був запропонований термін «ендометриальна інтраепітеліальна неоплазія» (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN), яку слід розглядати як предрак. Заснована на такому підході EIN-класифікація також виділяє просту і комплексну неатипові гіперплазії ендометрія, що інтерпретуються як ендометриальна гіперплазія (endometrial hyperplasia), яка є результатом естрогенної стимуляції і, відтак, добре піддається гормональній терапії.

У плані діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія найбільш прийнятими є рекомендації Американського коледжу акушерства і гінекології (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) і Товариства гінекологічної онкології (Society of Gynecologic Oncology, SGO) від 2015 року:

- переважними є забір матеріалу при гистероскопії, роздільне діагностичне вишкрібання (гістологічному дослідженню підлягають підозрілі ділянки і весь ендометрій);
- недостатньо даних про ефективність терапії гестагенами і щодо режиму спостереження ендометриальної інтраепітеліальної неоплазії;
- при терапії гестагенами необхідний гістологічний контроль кожні 3–6 місяців, на 7–10 день після кровотечі відміни;
- при ендометриальній інтраепітеліальній неоплазії неприпустимі суправагінальна гістеректомія, морцеляція, абляція ендометрія.

В Україні лікування гіперплазії ендометрія урегульовано наказом МОЗ від 31.12.2004 р. № 676, який включає I етап – видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням. Згідно з рекомендаціями ACOG і SGO, при гіперплазії ендометрія без атипії на II етапі проводиться консервативна терапія гестагенами, також припустима резектоскопічна абляція ендометрія. III етап включає нормалізацію співвідношення естрогені/прогестерон. У відповідності до цих рекомендацій, основним методом лікування гіперплазії ендометрія з атипією є тотальна гістеректомія з/без придатків.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, ендометриальна інтраепітеліальна неоплазія.

### HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM: WHAT'S NEW?

**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**L.V. Kalugina**, MD, leading researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**T.M. Tutchenko**, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

According to the extended today WHO classification (1994) there are simple and complex endometrial hyperplasia non-atypical; simple and complex atypical endometrial hyperplasia; adenocarcinoma.

In numerous studies of the last decades it has been proven that the simple and complex non-atypical endometrial hyperplasia are the result of absolute or relative hyperestrogenism, and atypical endometrial hyperplasia is a progressive monoclonal mutational damage with the independent hormonal effects of local growth. With this in mind, it has been proposed the term "endometrial intraepithelial neoplasia" (EIN), which should be viewed as precancer. Based on this approach, EIN-classification also provides a simple and complex non-atypical endometrial hyperplasia interpreted as endometrial hyperplasia (endometrial hyperplasia), which is the result of estrogenic stimulation and, therefore, lends itself well to hormone therapy.

In terms of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes the most appropriate are recommendations of the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) and the Society of Gynecologic Oncology (SGO) at 2015:

- preferred fencig material at hysteroscopy, separate diagnostic curettage (suspicious areas and all endometrium must be histological examined);
- there are insufficient data on the efficacy of progestin therapy and monitoring the endometrial intraepithelial neoplasia;
- in the progestin treatment it is need histological control every 3–6 months, 7–10 days after withdrawal bleeding;
- supravaginal hysterectomy, morcellation, endometrial ablation are unacceptable in the case of endometrial intraepithelial neoplasia.

In Ukraine, the treatment of endometrial hyperplasia regulated by the order of the Ministry of Health of Ukraine of 31.12.2004 № 676, which includes I stage – the removal of endometrial changes, followed by a morphological study. According to the recommendations of ACOG and SGO, the II stage of treatment of endometrial hyperplasia without atypia includes conservative therapy with progestins also permissible resectoscope endometrial ablation. Stage III involves the normalization of estrogen/progesterone ratio. The main method of treatment of endometrial hyperplasia with atypia, according to the ACOG and SGO recommendations, is total hysterectomy with/without adnexal.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia.