

Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток

Р.И. Габидуллина^{✉1}, Г.А. Смирнова², Ф.Р. Нухбала¹, Е.В. Валева¹, Ю.И. Орлова¹, А.А. Шакиров¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

[✉]ru.gabidullina

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска исследований в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library и eLIBRARY.

Результаты. Основными факторами риска возникновения гиперпластических процессов эндометрия и их малигнизации в настоящее время являются возраст и ожирение. Приведены современная классификация гиперплазии эндометрия Всемирной организации здравоохранения (2014 г.) и альтернативная классификация атипичной гиперплазии эндометрия EIN (Endometrial intraepithelial neoplasia – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Освещены вопросы диагностики гиперпластических процессов эндометрия. Согласно современным международным стандартам только гистологическая оценка эндометрия позволяет с уверенностью выставить диагноз «гиперплазия эндометрия». Для улучшения визуализации полипов эндометрия рекомендовано трансвагинальное ультразвуковое исследование дополнить доплеровским исследованием или внутриматочным контрастированием. Представлена тактика ведения пациенток в зависимости от гистологического диагноза в соответствии с современными международными рекомендациями. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия заключается в нивелировании факторов риска их возникновения, в частности модификации массы тела.

Заключение. В обзоре представлен рациональный подход к профилактике, диагностике и лечению гиперпластических процессов эндометрия, включая гормональную терапию и хирургические методы.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, факторы риска, классификация, терапия, прогестины.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. Гинекология. 2019; 21 (6): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472

Review

Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management

Rushanya I. Gabidullina^{✉1}, Gulnaz A. Smirnova², Fikret R. Nuhbala¹, Elena V. Valeeva¹, Yulia I. Orlova¹, Arseniy A. Shakirov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

[✉]ru.gabidullina

Abstract

Aim. To study the current state of the problem of endometrial hyperplastic processes.

Materials and methods. The article presents a review of the literature on the search results of research in the electronic resources MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and eLIBRARY.

Results. The main risk factors for endometrial hyperplastic processes and their malignancy are currently age and obesity. A modern classification of WHO endometrial hyperplasia (2014) and an alternative classification of atypical endometrial hyperplasia EIN are presented. The issues of diagnosis of endometrial hyperplastic processes are covered. According to modern international standards, only the histological assessment of the endometrium allows us to confidently set the diagnosis of endometrial hyperplasia. To improve the visualization of endometrial polyps, a transvaginal ultrasound study should be supplemented with a Doppler study or intrauterine contrasting. Presented tactics of patient management, depending on the histological diagnosis in accordance with modern international recommendations. Prevention of endometrial hyperplastic processes consists in leveling the risk factors for their occurrence, in particular the modification of body weight.

Conclusion. This review offers a rational approach to prevention, diagnosis, and treatment of endometrial hyperplastic processes, including hormone therapy and surgical methods.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyp, risk factors, classification, therapy, progestins.

For citation: Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nuhbala F.R. et al. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. Gynecology. 2019; 21 (6): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472

Введение

Одним из актуальных вопросов современной онкогинекологии является рак эндометрия (РЭ). Это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах. За период с 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших РЭ в России составил 16,4% [1]. По разным данным, от 25 до 80% случаев РЭ развивается на фоне доброкачественных и предраковых изменений эндометрия, которые в отечественной литературе объединяют термином «гиперпластические (пролиферативные) процессы эндометрия». К гиперпластическим процессам эндометрия относят гиперплазию и полипы эндометрия. Средняя длительность периода от диагностики гиперплазии эндометрия до диагностики злокачественного процесса в среднем составляет 6,7 года [2]. В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра включены: же-

лезистая гиперплазия эндометрия (N85.0), аденоматозная гиперплазия эндометрия (N85.1), полип тела матки (N84.0), аденоматозный полип (D28.0).

Ятрогенная стимуляция эндометрия, вызванная длительным приемом заместительной терапии эстрогенами или тамоксифена [1, 3, 4], длительная ановуляция в перименопаузе либо при синдроме поликистозных яичников [3–6], эстрогенпродуцирующие опухоли яичников, синдром Линча, отсутствие родов в анамнезе, раннее менархе, поздняя менопауза [5, 7] – вот неполный перечень состояний, способных привести к нарушению апоптозной регуляции клеток эндометрия и возникновению гиперпластических процессов и РЭ. Кроме того, увеличение продолжительности жизни женщин и нарастающая пандемия ожирения в мире являются значимыми факторами риска развития патологии эндометрия [8]. Заболеваемость РЭ очень низка в воз-

расте до 50 лет, и особенно до 40 лет, но значительно возрастает с увеличением возраста женщин. Так, по результатам национального исследования в Шотландии заболеваемость РЭ составила 6–8 на 100 тыс. женщин в год в возрасте после 50 лет [9]. Для России эта проблема также актуальна, поскольку средняя ожидаемая продолжительность жизни женщин в 2016 г. составляла 77 лет [10].

Также растет число людей, страдающих ожирением. С 1980 по 2014 г. эта цифра увеличилась более чем вдвое [8]. Женщины с индексом массы тела (ИМТ) >40 имеют 13-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия с атипией и 23-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия без атипии. Метаанализ 8 исследований, включавший в общей сложности 1058 случаев РЭ и 4765 случаев контроля, показал, что при ИМТ >25, риск РЭ увеличивается в 4 раза, при ИМТ >40 – в 20 [11].

Ожирение ведет к несбалансированной эстрогенной стимуляции клеток эндометрия. Происходит это с участием различных механизмов: увеличения периферического превращения андростендиона в эстрон в жировых депо; снижения циркулирующих половых гормонсвязывающих глобулинов; увеличения скорости ановуляции [3]. В итоге суммарное количество эстрогенов в крови увеличивается, а прогестерона для защиты эндометрия вырабатывается недостаточно. Поэтому эстрогены начинают стимулировать клетки эндометрия, приводя к его избыточной пролиферации. Это ведет к появлению сначала гиперпластических процессов эндометрия, таких как гиперплазия и полипы эндометрия, а затем и РЭ [5, 12].

Метаболический синдром, часто сопутствующий ожирению, также вносит свой вклад в рост количества пролиферативных процессов эндометрия. Согласно недавним исследованиям, гипертензия и сахарный диабет (СД) 2-го типа – самостоятельные факторы риска возникновения пролиферативных заболеваний эндометрия [7, 11, 12]. СД в связке с артериальной гипертензией увеличивают риск малигнизации полипов эндометрия в сравнении с женщинами без диабета и гипертензии. Такой вывод следует из результатов метаанализа с участием 7796 женщин, опубликованного в 2016 г. [13].

Гиперплазия эндометрия определяется как несимметричная пролиферация желез эндометрия с увеличением железистого компонента по отношению к строме по сравнению с пролиферативным эндометрием. Обусловлена она несбалансированной эстрогенной стимуляцией эндометрия в условиях недостаточного влияния прогестерона [6]. Гиперплазия эндометрия наиболее часто встречается у женщин в возрасте 50–54 лет, особенно при ИМТ >30. Средний возраст составляет 52 года, что на 9 лет ниже среднего возраста для РЭ [14].

Полипы эндометрия представляют собой патологические выросты эндометрия, состоящие из скопления желез эндометрия и окруженные его стромой. Характерной особенностью полипа является сосудистая ножка [12]. Полипы эндометрия могут быть карциноматозными (редко), атрофическими и гиперпластическими [15]. Малигнизируется обычно до 4,8% полипов эндометрия. Риск малигнизации полипов увеличивается с возрастом и достигает в постменопаузе 12,9% [12].

Правильная клиническая оценка гиперплазии эндометрия осложняется использованием различных систем классификации. В идеальном варианте патологическая диагностика поражений эндометрия должна была бы использовать критерии и терминологию, которые четко различали бы клинико-патологические образования и позволяли клиницисту выбрать правильную тактику ведения пациенток. В действительности же многочисленные попытки реклассификации ретроспективно собранных данных привели к появлению обширного лексикона патологических изменений эндометрия. В течение длительного времени наи-

более распространенной оставалась Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1975 г. В эту классификацию Б.И. Железновым внесены дополнения, которые касались доброкачественной гиперплазии эндометрия и позволили выделить железистую (железисто-кистозную) гиперплазию, гиперплазию с секреторным превращением, гиперплазию базального слоя. В 1994 г. ВОЗ принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой гиперплазия эндометрия делилась на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяли простую гиперплазию и сложную (комплексную). Однако указанные гистопатологические классификационные системы продемонстрировали широкую и переменную степень диагностической воспроизводимости, что усложнило задачу создания стандартизированных процедур ведения пациенток [14].

Попытки создать более объективную систему описания патологических изменений эндометрия и стройную систему классификации, аналогичную заболеваниям шейки матки, привели к возникновению в 2000 г. альтернативной системы классификации атипической гиперплазии эндометрия EIN (Endometrial intraepithelial neoplasia – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Это предраковое поражение эндометрия, характеризующееся увеличением объема железистой скученности (объем желез становится больше, чем объем стромы), наличием цитологических атипических изменений и размером данного поражения более 1 мм [14]. Объективные критерии EIN основаны на компьютерном морфометрическом анализе соотношения желез к строме, периметра желез и диаметра ядер. Производится расчет прогностического показателя D-score [16]. Однако в клинической практике данная классификация с учетом высоких требований к постановке диагноза, необходимости компьютерной морфометрии широкого применения не нашла.

В 2014 г. ВОЗ введена новая упрощенная бинарная классификация гиперплазии эндометрия, согласно которой ее разделяют на гиперплазию без атипии и с атипией (синоним – EIN). Атипическая гиперплазия эндометрия рассматривается как предрак. В ряде исследований показано, что EIN и гиперплазия эндометрия с атипией имеют одинаковую чувствительность и негативную прогностическую ценность в отношении сосуществующего РЭ [5, 14]. Тем не менее мнения ведущих мировых сообществ акушеров-гинекологов о том, какой классификации гиперплазии эндометрия следует придерживаться, разделились. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) совместно с Обществом гинекологических онкологов (SGO) рекомендуют пользоваться системой EIN в диагностике предраковых гиперплазий эндометрия [16]. В 2016 г. опубликованы совместные рекомендации двух комитетов: Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE), в которых рекомендовано придерживаться классификации ВОЗ 2014 г. [5]. В рутинной работе патологоанатомических отделений проводить молекулярное исследование не представляется возможным, что очень затрудняет применение термина EIN в гистологическом заключении. В связи с этим в классификации ВОЗ 2014 г. термины «атипическая гиперплазия» и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» объединены в одну группу как синонимы.

Гиперплазия эндометрия без атипии встречается у 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста. На самом деле заболеваемость выше с учетом значительного числа бессимптомных недиагностированных женщин [17]. В 80% случаев данный вид гиперплазии может подвергаться спонтанному регрессу, в 3–10% прогрессирует в атипичные формы и в 1–5% – в РЭ [18]. При атипической гипер-

плазии эндометрия малигнизация наблюдается в 25–59% случаев [4].

Настороженность врачей акушеров-гинекологов должен вызывать тот факт, что пролиферативные заболевания эндометрия могут одновременно сосуществовать друг с другом и РЭ [19]. До 23,8% полипов эндометрия имеют внутри себя гиперплазию эндометрия без атипии, а 1–3% – гиперплазию эндометрия с атипией [20]. У 42% женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия с атипией», полученным при пайпель-биопсии эндометрия, после гистерэктомии при гистологическом исследовании матки выявлена карцинома эндометрия, при этом в 65% случаев рак ограничен эндометрием, а в остальных был инвазивным, причем 10,6% женщин имели инвазию больше 50% миометрия [6]. При ретроспективном анализе историй болезни 8368 южнокорейских женщин, перенесших гистерэктомию в течение 30 дней после гистероскопической полипэктомии, у 1,11% пациенток с полипом эндометрия одновременно выявлен РЭ [21].

Диагностические критерии

Диагностика пролиферативных процессов эндометрия проводится на основании жалоб, данных ультразвукового исследования органов малого таза с обязательной гистологической верификацией. Существует недостаточно данных о положительной роли компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике гиперплазии эндометрия, и поэтому их рутинное исследование не рекомендовано (RCOG). Специфических проявлений, характерных для пролиферативных процессов эндометрия в целом и для каждой из нозологических единиц в отдельности, не существует.

К наиболее частым клиническим проявлениям следует отнести наличие аномальных маточных кровотечений (АМК), полипам эндометрия также могут сопутствовать бесплодие и абдоминальная боль [12]. Диагностика гиперплазии эндометрия требует обязательного проведения гистологического исследования. Диагноз гиперплазии эндометрия – это гистологический диагноз. Забор биоптата должен осуществляться путем амбулаторной биопсии эндометрия либо, если биопсию эндометрия провести невозможно либо она неинформативна, – путем диагностической гистероскопии (RCOG). Показанием к биопсии эндометрия является АМК в пери- и постменопаузе. Также биопсия эндометрия может быть проведена у женщин с АМК любого возраста при наличии одного или более факторов риска, таких как хроническая ановуляция, СД, бесплодие, ожирение, монотерапия эстрогенами, прием тамоксифена, семейный анамнез РЭ, рака яичников, колоректального рака [22].

Диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия показана при полипах эндометрия или других локальных поражениях эндометрия (RCOG). При наличии недиагностированного РЭ растяжение полости матки жидкой средой при гистероскопии может привести к распространению раковых клеток в брюшную полость. Однако нет данных, свидетельствующих об ухудшении прогноза в этом случае. Поэтому подозрение на РЭ не должно приводить к отмене диагностической гистероскопии [7]. Наоборот, если у женщины повторяются эпизоды кровотечения, а по результатам гистологического исследования эндометрия, полученного любым слепым методом биопсии – пайпель или раздельным диагностическим выскабливанием, патологии не выявлено, рекомендуется диагностическая гистероскопия с прицельной биопсией. Методы слепой биопсии позволяют достоверно идентифицировать РЭ, когда он поражает около 50% поверхности слизистой матки, поэтому при продолжающемся кровотечении требуются методы визуализации эндометрия [9].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) для диагностики гиперплазии эндометрия может приме-

няться у женщин в пре- и постменопаузе. В пременопаузе роль ТВУЗИ ограничивается выявлением структурных аномалий эндометрия. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL, 2012) проведение цветного или энергетического доплеровского исследования в дополнение к ТВУЗИ увеличивает возможность диагностики полипов эндометрия (уровень В), добавление внутриматочного контраста к сонографии (с 3D-визуализацией или без) улучшает визуализацию полипов эндометрия (уровень В) [23, 24].

У женщин репродуктивного возраста не определена толщина эндометрия, специфичная для гиперплазии или РЭ. Известно только, что толщина эндометрия меньше 8 мм никогда не сопровождалась патологией эндометрия [25]. Также толщина эндометрия 7 мм у женщин с синдромом поликистозных яичников никогда не сопровождалась явлениями гиперплазии эндометрия [5].

В постменопаузальном периоде онкологическую настороженность должно вызывать увеличение толщины эндометрия более 5 мм, по некоторым данным, более 3–4 мм, при наличии у женщин кровотечения из половых путей. Метаанализ толщины эндометрия у 5892 женщин с постменопаузальным кровотечением в 35 исследованиях показал, что при толщине эндометрия 5 мм и более в 95% случаев идентифицирован РЭ. Наоборот, в этой же популяции женщины с толщиной эндометрия менее 4 мм имели только 1% вероятности рака. Эти результаты одинаково актуальны для женщин, использующих и не использующих менопаузальную гормональную терапию [20].

В настоящее время отсутствует консенсус в отношении значимости и эффективности случайного определения толщины эндометрия более 4 мм при ТВУЗИ у женщин в постменопаузе без кровотечения или по-другому у асимптомных женщин. Данные проспективного исследования показали, что у женщин с толщиной М-эхо более 4 мм без постменопаузального кровотечения при гистологическом исследовании атипичная гиперплазия и РЭ выявлены лишь у 4,9%, а полипы – у 24,7%. В отличие от женщин с постменопаузальными кровотечениями, у которых эндометрий толщиной 4 мм и менее рассматривается как низкий риск гиперплазии и РЭ, у женщин в постменопаузе без кровотечения порог, который отделяет нормальный эндометрий от патологического, не унифицирован [26].

Принципы терапии

Лечение гиперпластических процессов эндометрия проводится с учетом наличия атипии клеток эндометрия, возраста, клинической картины, сопутствующей экстрагенитальной и/или гинекологической патологии; репродуктивных планов, приверженности лечению.

Тактика терапии при полипах эндометрия зависит от его размеров. Известно, что до 27% полипов небольшого размера (до 10,7 мм) подвергается спонтанному регрессу в течение года [14, 27]. Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов (AAGL, 2012) при обнаружении маленького бессимптомного полипа эндометрия после беседы с пациенткой рекомендует консервативную тактику с регулярным наблюдением (уровень доказательности А) [12, 23]. АМК или абдоминальная боль, а также наличие репродуктивных планов являются показаниями к гистероскопии с полипэктомией [12]. Проведение противоречивой терапии не требуется.

Гистероскопическая полипэктомия является «золотым стандартом» лечения полипов эндометрия [23]. Проводится она с использованием механических и электрохирургических инструментов и считается одинаково безопасной и приемлемой как при проведении в амбулаторных условиях с местной анестезией, так и при использовании общего наркоза [27].

Гистероскопическая полипэктомия, независимо от размеров полипа эндометрия, увеличивает на 43–80% частоту

наступления беременности у субфертильных женщин при отсутствии других причин бесплодия, кроме полипа эндометрия [23]. Наиболее часто беременности наблюдаются у женщин после удаления полипов, расположенных в области трубного угла матки. К тому же полипы этой локализации чаще малигнизируются [12]. В случае если планируется экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, гистероскопическую полипэктомию следует проводить в менструальном цикле (МЦ), предшествующем протоколу [28].

При выявлении гиперплазии эндометрия необходимо нивелировать факторы риска, ведущие к ее возникновению и прогрессированию. Учитывая, что у 70–80% пациенток наблюдается самостоятельная регрессия гиперплазии эндометрия без атипии, при отсутствии симптомов и факторов риска пациентке могут быть предложены наблюдение и контроль за состоянием эндометрия посредством биопсии эндометрия без назначения медикаментозной терапии. Гистологический контроль проводится через 6 мес, при сохранении гиперплазии назначается терапия гестагенами, при отрицательном результате и отсутствии симптомов – повторная биопсия еще через 6 мес и снятие с учета. При этом женщина должна быть проинформирована о том, что риск прогрессирования гиперплазии без атипии в рак составляет менее 5% за 20 лет. При лечении гестагенами наблюдается более высокая скорость регресса гиперплазии эндометрия без атипии. Также гестагены могут применяться в качестве симптоматической терапии при наличии АМК [5].

Назначают гестагены перорально в непрерывном режиме либо внутриматочную гомональную левоноргестрел-рилизинг-систему (levonorgestrel) на срок не менее 6 мес. Перорально применяют медроксипрогестерона ацетат (medroxyprogesterone) в дозировке 10–20 мг/сут или норэтистерон (norethisterone) 10–15 мг/сут. В случае отсутствия побочных эффектов от терапии рекомендовано продолжить терапию на более длительный срок. Назначение гестагенов во II фазе МЦ имеет меньшую эффективность. На фоне медикаментозной терапии обязательным является проведение диагностической амбулаторной биопсии эндометрия с гистологическим исследованием как минимум двукратно с интервалом в 6 мес. Двукратный отрицательный результат в течение года свидетельствует о стойком регрессе заболевания [5].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) по результатам эпидемиологических исследований также оказывают влияние на состояние эндометрия. В больших популяционных исследованиях доказан защитный эффект КОК на эндометрий, который обеспечивает снижение риска развития РЭ на 40–60% у пациенток, применяющих КОК. В развитых странах около 400 тыс. случаев РЭ в возрасте до 75 лет предотвращены за последние 50 лет (1965–2014 гг.) с помощью оральных контрацептивов, в том числе 200 тыс. в последнее десятилетие (2005–2014 гг.) [29].

Роль КОК в лечении гиперплазии эндометрия у молодых женщин, женщин в перименопаузе, в том числе нуждающихся в контрацепции, заслуживает изучения. Расширение вариантов эффективного лечения позволит адаптировать его к потребностям пациенток и индивидуализировать тактику их ведения.

По данным D. Africander и соавт., антипролиферативный эффект КОК доказан и не уступает таковому у прогестагенов [30].

В крупном исследовании Y. Wang и соавт. (2019 г.) впервые произведена оценка КОК как препаратов 1-й линии в лечении женщин с гиперплазией эндометрия без атипии. В исследовании приняли участие 309 молодых пациенток, 216 из которых принимали КОК, а 93 – прогестины. Ремиссия гиперплазии эндометрия на фоне лечения оральными контрацептивами достигнута в 93,52% случаев, а на

фоне прогестинов – в 86,02%. Шансы достижения нормальной гистологии эндометрия при использовании КОК оказались на 2,35 выше, чем после аналогичной продолжительности лечения прогестином. Кроме того, выявлено улучшение профиля кровотечений у пациенток, применявших КОК [31].

D. Cibula и соавт. связывают защитный эффект КОК на эндометрий с подавляющим действием прогестинов, опосредованным через рецепторы прогестерона [32]. K. Lu и соавт., изучая биомаркеры, выявили изменения эндометрия под воздействием КОК, выражавшееся в значительном ингибировании пролиферации (Ki67), статистически значимом снижении экспрессии EIG121, IGF-1, sFRP-1 и sFRP4, участвующих в сигнальных путях пролиферации эндометрия, и подавление активности сурвивина – ингибитора апоптоза. Авторы предложили молекулярный механизм гормональной супрессии пролиферации эндометрия и показали соответствие влияния прогестерона и КОК на эндометрий за счет доминантного прогестинового эффекта комбинированного препарата [33].

С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее сильными прогестинами следует признать норгестимат (norgestimum), левоноргестрел, дезогестрел (desogestrel) и гестоден (gestodene), которые представляют гестагенный компонент КОК II и III поколения. Синтетические прогестины III поколения – дезогестрел и гестоден – обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами I и II поколения. Кроме того, имея высокую биодоступность при минимальной андрогенной активности, дезогестрел и гестоден могут рассматриваться как прогестины выбора при назначении КОК больным с гиперпластическими процессами эндометрия [34].

Препаратом выбора при гиперплазии эндометрия может служить Линдинет 30. Терапевтический эффект его в основном обусловлен прогестагенным компонентом – гестоденом (75 мг), который обладает выраженным трансформирующим эффектом на гиперплазированный эндометрий. По сравнению с другими гестагенами этот препарат при небольшой дозировке гестагена обеспечивает максимальный клинический эффект [35]. Применение комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и гестоден, по результатам биопсии эндометрия показало, что после 6 циклов у 44–46% женщин при гистологическом исследовании эндометрий классифицируется как «атрофический». В исследовании M. Merz и J. Grunert подавление пролиферации эндометрия наблюдалось у 2/3 женщин после 13 циклов лечения, т.е. через 1 год использования. При этом продемонстрирован очень хороший профиль безопасности. К достоинствам этой комбинации также следует отнести хороший контроль МЦ [36].

Под влиянием препарата Линдинет 30 эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла, происходит преждевременная секреторная трансформация желез, и развиваются регрессивные изменения эндометрия, касающиеся в основном железистого компонента [37].

А.И. Давыдов и соавт. провели сравнительное изучение эффективности терапии ГЭ только прогестагенами (норэтистерон, 10 мг/сут) в течение 6 мес и сочетанного применения прогестагена (3 мес норэтистерон, 10 мг/сут) и КОК [3 мес Линдинет 30 (ОАО «Гедон Рихтер») – этинилэстрадиол (0,03 мг) + гестоден (0,075 мг)] у 38 пациенток. По результатам аспирационной биопсии эндометрия, проведенной через 6 мес, во всех наблюдениях диагностирован полный регресс гиперпластического процесса. Авторы пришли к выводу, что при впервые выявленной гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста после

3-месячного приема норэтистерона целесообразно использовать комбинированное гормональное средство, содержащее диеногест, еще в течение 3 мес с пролонгацией при необходимости дальнейшего предохранения от нежелательной беременности [38].

Необходимо отметить, что в целом КОК, содержащие гестоден, в настоящее время считаются безопасным, эффективным и хорошо переносимым способом контрацепции [39].

При атипичической гиперплазии эндометрия показана тотальная гистерэктомия вследствие высокого риска малигнизации. В постменопаузе экстирпацию матки рекомендуют сочетать с двусторонней сальпингоооариэктомией. В репродуктивном периоде вопрос об удалении придатков решается индивидуально, но сальпингэктомия с целью профилактики рака яичников должна быть обсуждена с пациенткой. Консервативное лечение возможно только у женщин, еще не осуществивших свои репродуктивные планы или имеющих соматические заболевания, которые являются противопоказанием для радикальной операции. В качестве терапии 1-й линии рекомендуется левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, в качестве 2-й линии – пероральные гестагены. При этом биопсия эндометрия должна проводиться каждые 3 мес до получения 2 последовательных отрицательных результатов, далее индивидуально [5]. ACOG и SGO рекомендуют следующие схемы медикаментозной терапии: медроксипрогестерона ацетат 10–20 мг/сут непрерывно или циклически 12–14 дней в месяц, Депо-Провера (medroxyprogesterone) 150 мг внутримышечно каждые 3 мес, микронизированный вагинальный прогестерон (progesterone) 100–200 мг/сут непрерывно или циклически 12–14 дней в месяц, мегестрола ацетат (megestrolum) 40–200 мг/сут непрерывно. Однако в настоящее время ни дозировка, ни режим, ни продолжительность в этом случае не стандартизированы [7]. Вопрос об удалении матки должен стоять постоянно. При завершении репродуктивных планов или улучшении соматического здоровья при экстрагенитальных заболеваниях рекомендуется тотальная гистерэктомия. Частота рецидивов атипичической гиперплазии эндометрия после консервативного лечения составляет от 26 до 62% [40].

Во всех случаях гиперплазии эндометрия, независимо от того, есть атипия клеток или нет, проводить абляцию эндометрия не рекомендуется, поскольку добиться полного удаления клеток эндометрия не представляется возможным. В то же время образовавшиеся после абляции внутриматочные синехии могут препятствовать биопсии и гистологическому исследованию эндометрия.

Профилактика пролиферативных процессов эндометрия не является специфической и сводится к нивелированию факторов риска развития гиперплазии и РЭ, в первую очередь ожирения. Терапия ожирения, включающая в себя нормализацию пищевого поведения, увеличение физической активности, прием специальных лекарственных препаратов и бариатрическую хирургию, приводит к уменьшению массы жировой ткани, служащей местом ароматизации андрогенов, образующихся в жировой ткани. Это приводит к постепенному исчезновению гиперэстрогении и вследствие этого – к нормализации состояния эндометрия. В метаанализе 3 исследований с участием 890 110 женщин с ожирением, синдромом поликистозных яичников и гиперплазией эндометрия выявлено, что применение бариатрической хирургии для лечения ожирения снижает риск РЭ в сравнении с контрольной группой [11]. Использование женщинами КОК на 50% уменьшает риск карциномы эндометрия. Этот защитный эффект сохраняется в течение десятилетий после прекращения их приема [15]. Также прием КОК предотвращает и оказывает лечебный эффект при гиперплазии эндометрия [6]. Превентивных мер образования полипов эндометрия в литературе не приводится [40].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак тела матки». 2018; с. 6.
[Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Uterine body cancer". 2018; p. 6 (in Russian).]
2. Подгорная А.С. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы. Гомель: РНПЦ РМ и ЭЧ, 2017.
[Podgornaya A.S. Endometrial proliferative processes: current state of the problem. Gomel: RNPTs RM i ECh, 2017 (in Russian).]
3. Charalampakis V, Tahrani A, Helmy A et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 220–6.
4. Clement NS, Oliver TR, Shiwan H et al. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. *BMJ Open* 2016; 6 (8): e013385.
5. Royal College of Obstetrician and gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-Top Guideline No.67. RCOG/BSGE Joint Guideline – February 2016.
6. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (5): 562–71.
7. Burton ER, Sorosky JL. Recognition and Therapeutic Options for Malignancy of the Cervix and Uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; 44 (2): 195–206.
8. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377 (1): 13–27.
9. Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. *Perm J* 2014; 18 (1): 55–70.
10. Будилова Е., Лагутин М. Гендерные тренды продолжительности жизни в России и мире. Амст на крыше. Демографич. журн. 2018; 7: 12–7.
[Budilova E., Lagutin M. Gendernye trendy prodolzhitel'nosti zhizni v Rossii i mire. Aist na kryshe. Demografich. zhurn. 2018; 7: 12–7 (in Russian).]
11. Wise MR, Jordan V, Lagas A et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (6): 689–97.
12. Tanos V, Berry KE, Seikkula J et al. The management of polyps in female reproductive organ. *Int J Surg* 2017; 43: 7–16.
13. Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C et al. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational studies. *Menopause* 2016; 23 (6): 691–7.
14. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017; 16 (3): 107–11.
15. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (4): 479–96.
16. Travaglino A, Raffone A, Saccone G et al. Endometrial hyperplasia and risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology* 2019; 74 (5): 678–87.
17. Reed SD, Newton KM, Clinton L et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 678.e1–678.e6.
18. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63 (1): 39–44.
19. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 222: 171–5.
20. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280 (17): 1510–7.
21. Yuk JS, Shin JY, Moon HS, Lee JH. The incidence of unexpected uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic myomectomy or polypectomy: A national population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 (224): 12–6.
22. Renaud MC, Le T. SOGC-GOC-SCC policy and practice guidelines committee, special contributors. Epidemiology and investigations for suspected cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (4): 380–1.
23. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (1): 3–10.
24. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bijl de Vaate AJM et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. Issue 5: CD011126.
25. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32 (6): 588–92.
26. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (8): 1146–9.

27. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 (40): 89–104.
28. Новикова О.В., Лозовая Ю.А. Показатели фертильности при рецидивах атипичной гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии». Обнинск, 2015. [Novikova O.V., Lozovaia Yu.A. Fertility indicators in relapses of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer after independent hormone therapy. International Scientific and Practical Conference "Reproductive Technologies in Oncology". Obninsk, 2015 (in Russian).]
29. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
30. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76 (7): 636–52.
31. Wang Y, Nisenblatt V, Tao L et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol* 2019; 30 (3): e49.
32. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (6): 631–50.
33. Lu KH, Loose DS, Yates MS et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6 (8): 774–81.
34. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные возможности гормональной коррекции и профилактики. *Гинекология*. 2013; 15 (2): 8–12. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Giperplasticheskie protsessy endometriia v premenopauze: sovremennye vozmozhnosti gormonal'noi korrektsii i profilaktiki. *Gynecology*. 2013; 15 (2): 8–12 (in Russian).]
35. Kuhl H. New gestagens – advantages and disadvantages. *Ther Umsch* 2001; 58 (9): 527–33.
36. Merz M, Grunert J. Effects of an ethinyl estradiol/gestodene transdermal contraceptive patch on the endometrium: a single-center, uncontrolled study. *Womens Health (Lond)* 2014; 10 (1): 37–43.
37. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 5–8. [Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Contraceptive and medical possibilities of estrogen-hestagenic preparations. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 5–8 (in Russian).]
38. Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стрижаков А.Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2018; 17 (4): 11–24. [Davydov A.I., Novruzova N.H., Strizhakov A.N. Giperplazii endometriya: analiz klassifikatsii VOZ 2014 i protokola RCOG & BSGE s pozicij sobstvennykh rezul'tatov. *Vopr. ginekolog., akush. i perinatol.* 2018; 17 (4): 11–24 (in Russian).]
39. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: A review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception* 2014; 89 (4): 242–52.
40. Nappi G, Di Spiezio Sardo A. State-of-the-art Hysteroscopic Approaches to Pathologies of the Genital Tract. *Tuttlingen: Endo Press*, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

Смирнова Гульназ Акрамовна – врач-гинеколог ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: s89274281088@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

Нухбала Фикрет Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Орлова Юлия Игоревна – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: juliaorlova18@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-9763>

Шакиров Арсений Ахнафович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: arseniy.shakirov@kazangmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9883-6989>

Rushanya I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

Gulnaz A. Smirnova – gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: s89274281088@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

Fikret R. Nuhabala – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

Elena V. Valeeva – Research Assistant, Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Yulia I. Orlova – Student, Kazan State Medical University. E-mail: juliaorlova18@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-9763>

Arseniy A. Shakirov – Student, Kazan State Medical University. E-mail: arseniy.shakirov@kazangmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9883-6989>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019