

Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия

Ю.Э. Доброхотова¹, Л.В. Сапрыкина¹, О.В. Чулкова²

¹ Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета

Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

В статье отражены современные представления о лечении атипической гиперплазии эндометрия. Представлены данные по использованию гормонотерапии — прогестинов и аналогов гонадотропных релизинг-гормонов. Цель использования гормонотерапии — нивелировать пролиферацию эндометриальных клеток. Абляция эндометрия и гистерорезектоскопия эффективны при лечении атипической гиперплазии эндометрия и позволяют избежать гистерэктомии.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, прогестины, аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, абляция эндометрия, гистерорезектоскопия.

Гиперплазия эндометрия — морфологические изменения желез и стромы эндометрия, обусловленные абсолютной или относительной гиперэстрогенией [1]. Гиперплазия эндометрия встречается у 15–40% гинекологических больных различных возрастных категорий [2], причем с максимальной частотой — у женщин моложе 60 лет и в раннем постменопаузальном возрасте [3].

Риск озлокачествления гиперплазии эндометрия зависит в первую очередь от выраженности клеточной атипии, и в меньшей степени — от возраста, состояния яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний, ожирения, приема гормональных препаратов [4].

В настоящее время используется следующая **классификация изменений в эндометрии** [5]:

- гиперплазия эндометрия без атипии: простая и комплексная (сложная);
- **атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ):** простая и комплексная (сложная).

Отдельно выделяют полипы эндометрия.

Выделение термина “атипическая гиперплазия эндометрия” объясняется различием степеней риска злокачественной трансформации в очагах усиленной пролиферации и структурной перестройки эпителия [6]. Атипическая гиперплазия эндометрия рассматривается в настоящее время как процесс чаще локальный, чем диффузный, возникающий на фоне типичной гиперплазии *de novo*, а не являющийся стадией развития простой или сложной гиперплазии [7].

Вопросы лечения АГЭ до настоящего времени остаются дискуссионными. Рассматривая АГЭ как предрак, некоторые авторы считают целесообразным применение хирургического лечения в объеме экстирпации матки. Однако увеличение доли женщин репродуктивного возраста среди больных с АГЭ требует применения органосохраняющих методов терапии.

Выбор **тактики ведения** зависит как от морфологической характеристики гиперпластического процесса, так и от возраста пациентки. Единственно возможным методом консервативного лечения АГЭ явля-

ется подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников с помощью прогестинов пролонгированного действия, антиэстрогенов или агонистов гонадолиберина [8]. Эффективность этих препаратов сравнима, поэтому выбор зависит от соматического и метаболического статуса, а также от переносимости. Традиционная тактика лечения больных с АГЭ предусматривает проведение гормональной терапии в течение 3 мес с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой матки, а при отсутствии эффекта от консервативного лечения — хирургическое вмешательство [6].

В настоящее время для лечения пациенток с АГЭ всё чаще используются **синтетические прогестины**, биологический эффект которых идентичен эндогенному прогестерону. Использование прогестинов приводит к снижению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и, соответственно, к торможению стероидогенеза в яичниках. Одновременно под действием прогестинов в яичниках развиваются изменения по типу кортикофиброза [9]. При этом в эндометрии последовательно происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой, децидуальная реакция стромы, а в дальнейшем — атрофические изменения желез и стромы [10]. Данные изменения происходят вследствие того, что синтетические прогестины стимулируют синтез белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста, что ведет к подавлению пролиферативного и митотического влияния эстрогенов на эндометрий [11]. Кроме того, прогестины обладают способностью одновременно индуцировать синтез одних и подавлять синтез других факторов роста. В частности, активация синтеза белка РР-14, обладающего иммунными свойствами, происходит под влиянием прогестерона и синтетических прогестинов. Перечисленные механизмы действия делают возможным использова-

ние синтетических прогестинов в качестве препаратов выбора для лечения АГЭ [12].

Если при простой гиперплазии эндометрия без атипии предлагается циклическое использование прогестинов, то при АГЭ большинство исследователей отдают предпочтение непрерывному режиму, хотя рекомендуемые дозы при этом варьируют в широком диапазоне [8]. При АГЭ показано использование в непрерывном режиме (3 раза в неделю в течение 6 мес) медроксипрогестерона ацетата в дозе 100 мг или 17-оксипрогестерона капроната (17-ОПК) в дозе 250 мг [1]. Уже через 1 мес применения медроксипрогестерона ацетата в эндометрии обнаруживаются частичная атрофия эпителия, исчезновение митозов и признаков атипии, децидуальная реакция стромы. Уровень эстрадиола в плазме крови снижается. Это позволяет использовать прогестины пролонгированного действия при тяжелых формах гиперплазии [13].

Препараты, применяемые для подавления продукции эстрогенов яичниками в непрерывном режиме, имеют остаточную андрогенную или небольшую глюкокортикостероидную активность. Это обуславливает особенности их неблагоприятного влияния на метаболизм. У женщин с нормальной массой тела, не имеющих расстройств жирового и углеводного обмена, данными метаболическими эффектами можно пренебречь. Однако следует соблюдать осторожность при назначении терапии пациенткам с ожирением, дислипидемиями, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом, метаболическим синдромом.

Применение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы с лечебной целью при АГЭ пока только начинается. Появились единичные работы, свидетельствующие о хорошем эффекте этого метода терапии [14, 15]. Однако было бы преждевременным рекомендовать применение метода в широкой гинекологической практике до накопления достаточно убедительных данных о его эффективности и безопасности.

Гормонотерапия АГЭ должна быть максимально приближена к физиологическому действию половых гормонов на нормальный эндометрий. Этой цели соответствует **циклическая гормонотерапия** (эстрогены + 17-ОПК или тамоксифен + 17-ОПК). Как эстрогены (применяемые при низком карциопикнотическом индексе), так и тамоксифен способствуют синтезу прогестероновых рецепторов и помогают преодолеть резистентность опухоли к 17-ОПК [16].

Изучение системы взаимодействий гипоталамуса, гипофиза и яичников способствовало расширению представлений об этиологии и патогенезе ряда гинекологических заболеваний. Стало очевидным, что для их коррекции необходимо использование гормонов, регулирующих функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Механизм действия **агонистов гонадотропных релизинг-гормонов** (АГРГ) заключается в следующем. После связывания АГРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток гипофиза происходит интенсивное высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что опосредованно приводит к увеличению синтеза эстрадиола в яичниках. Продолжительное (в течение нескольких часов) воздействие АГРГ приводит к десенситизации клеток гипофиза и быстрому уменьшению интенсивности биосинтеза и секреции гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона. В таком десенситизированном состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается воздействие высоких доз АГРГ на гипофиз. Это приводит к снижению концентрации эстрогенов в плазме до уровня, наблюдаемого в постменопаузе. Уровни тестостерона, андростендиона и пролактина снижаются параллельно уменьшению концентрации лютеинизирующего гормона — происходит “медикаментозная кастрация” [1].

Широкое внедрение АГРГ в клиническую практику для лечения большого числа

гормоночувствительных заболеваний послужило стимулом для дальнейшего изучения их механизмов действия. Было доказано, что АГРГ ингибируют пролиферацию и значительно уменьшают число опухолевых клеток, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Хотя эти механизмы пока недостаточно изучены, становится всё более ясным, что положительный эффект лечения АГРГ может достигаться как посредством блокады гипофизарно-яичниковой системы, так и путем их прямого влияния на клетки-мишени [17].

При сочетанной патологии эндометрия и миометрия (АГЭ в сочетании с миомой матки, эндометриозом, в том числе в анамнезе) возможно использование **лейпрорелина ацетата (Люкрин депо)**. Препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект при однократном подкожном или внутримышечном введении 1 раз в месяц в дозе 3,75 мг. Рекомендованная длительность лечения — до 6 мес [18].

Атипичская гиперплазия эндометрия в пременопаузе и постменопаузе служит показанием для хирургического лечения — **гистерэктомии** [19]. Подобная тактика определяется, во-первых, высоким риском малигнизации АГЭ и, во-вторых, возможностью неадекватной диагностики при проведении биопсии эндометрия [20]. Тем не менее значение консервативной терапии велико и в этой возрастной категории больных, особенно при наличии факторов, создающих возможность (или необходимость) избежать операции [19].

Разработка **эндохирургических методов** воздействия на слизистую оболочку тела матки позволила пересмотреть традиционные подходы к терапии АГЭ. Впервые внутриматочное теплоэнергетическое вмешательство осуществили в 1981 г. M. Goldrath et al., которые успешно использовали лазерную деструкцию эндометрия для лечения меноррагий. В 1983 г. A. De Cherney и M. Polan описали методику электрохирур-

гической абляции слизистой оболочки тела матки. В последние годы гистерорезектоскопия широко применяется для лечения предрака эндометрия.

Термин **абляция эндометрия** обозначает различные методы электрохирургического воздействия на эндометрий — деструкцию слизистой оболочки с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик). Проблема выбора того или иного метода абляции эндометрия обсуждается до сих пор [21].

По данным ряда авторов, частота терапевтического эффекта при абляции эндометрия варьирует от 60 до 90% [21]. При этом большинство исследователей считают критерием эффективности достижение точной формы аменореи.

Для повышения эффективности абляции эндометрия были предложены различные модификации как самой процедуры, так и подготовки к ней. Было доказано, что медикаментозная подготовка (использование АГРГ) увеличивает эффективность абляции эндометрия [22]. Предложена методика использования фотосенсибилизации в ходе абляции для ускорения и полноты деструкции эндометрия [23].

С целью более глубокого воздействия на эндометрий и одновременного получения биоптатов для уточнения диагноза при патологии эндометрия возможно использование **гистерорезектоскопии**. Данная манипуляция подразумевает удаление эндометрия с полным уничтожением его базального слоя и подлежащего миометрия на глубину 3–4 мм и более. Среди преимуществ гистерорезектоскопии как альтернативы радикальному хирургическому лечению у больных с гиперпластическими процессами эндометрия выделяют меньшую травматичность, более высокую экономичность (в частности, за счет сокращения длительности пребывания в стационаре) и уменьшение длительности операции (средняя продолжительность гистерэктомии со-

ставляет 60 мин, а гистерорезектоскопии — 15–40 мин) [24, 25].

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, проблема дифференцированного подхода к эндоскопическому лечению АГЭ окончательно не решена. По мнению А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова, гистерорезектоскопия служит альтернативой радикальному хирургическому вмешательству и должна применяться строго в соответствии с показаниями к традиционному хирургическому лечению. В то же время существует точка зрения, что эндоскопические методы лечения могут использоваться в качестве основных у больных пременопаузального возраста с морфологически подтвержденной гиперплазией эндометрия.

Таким образом, АГЭ представляет собой одну из наиболее актуальных проблем гинекологии. Доказано, что АГЭ следует рассматривать не как местный процесс, а как реакцию ткани-мишени на нарушения гормонального гомеостаза. Именно тяжесть последнего является определяющим фактором при выборе метода лечения у больных с патологической трансформацией эндометрия. Лечебные методы при патологии эндометрия отличаются многообразием: от самых щадящих до крайне радикальных.

Список литературы

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
2. Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия // Акуш. и гин. 1987. № 3. С. 10–17.
3. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. V. 6. № 4. P. 1–6.
4. Hunter J.E. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia // Gynecol. Oncol. 1994. V. 55. P. 66–71.
5. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al. World Health Organization. Histologic Typing of Tumors of the Female Genital Tract. Heidelberg: Springer Verlag, 1994. P. 26–28.

6. Серов В.Н. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия // Акуш. и гин. 1987. № 3. С. 5–10.
7. Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group // Gynecol. Oncol. 2000. V. 76. P. 287–290.
8. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005. 136 с.
9. Ищенко А.И., Кудрина Е.В., Зуев В.М. Гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции внутриматочной патологии // Акуш. и гин. 1997. № 1. С. 14–16.
10. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Гинекологическая эндокринология. М.: Медицина, 1993. 499 с.
11. Shindler A.E. Progestins and the endometrium // Zentralbl. Gynakol. 1997. V. 2. P. 59–63.
12. Hammond C.B. Menopause and hormone replacement therapy: an overview // Obstet. Gynecol. 1996. V. 87. Suppl. 2. P. 2S–15S.
13. Kim J.J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer // Semin. Reprod. Med. 2010. V. 28. № 1. P. 81–90.
14. Lee S.Y., Kim M.K., Park H. et al. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women // J. Gynecol. Oncol. 2010. V. 21. № 2. P. 102–105.
15. Fambrini M., Bargelli G., Peruzzi E. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system alone as primary treatment in young women with early endometrial cancer: case report // J. Minim. Invasive Gynecol. 2009. V. 16. № 5. P. 630–633.
16. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М.: МИА, 2007. 304 с.
17. Emons G., Schroder B., Ortmann O. et al. High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1993. V. 77. P. 1458–1464.
18. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
19. Clark T.J., Neelakantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006. V. 125. P. 259–264.
20. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review // JAMA. 2002. V. 288. P. 1610–1621.
21. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Эндоскопия в диагностике и лечении, мониторинге женских болезней : матер. междунаро. конгресса. М., 2000. С. 484–501.
22. Панкратов В.В., Бахтияров К.Р., Клиндухов И.А. Комбинированное лечение больных предраком эндометрия // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2004. Т. 3. № 4. С. 23–26.
23. Новикова Е.Г., Пронин С.М., Трушина О.И. Способ лечения атипической гиперплазии эндометрия. Патент на изобретение RU (11) 2212202 (13) C1.
24. Rosati M., Vigone A., Capobianco F. et al. Long-term outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. V. 138. № 2. P. 222–225.
25. Новикова Е.В., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипической гиперплазии эндометрия // Практ. онкол. 2004. Т. 5. № 1. С. 52–59.

Methods of Treatment for Atypical Endometrial Hyperplasia

Yu.E. Dobrokhotova, L.V. Saprykina, and O.V. Chulkova

The article presents current views on treatment for atypical endometrial hyperplasia. This article describes the data on hormonal treatment with progestins and analogs of gonadotropin-releasing hormones. The aim of hormonal treatment is to reduce proliferation of endometrial cells. Endometrial ablation and hysteroresectoscopy are effective methods of treating for atypical endometrial hyperplasia and help avoid hysterectomy.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, progestins, analogs of gonadotropin-releasing hormones, endometrial ablation, hysteroresectoscopy.