

Российские и международные подходы к ведению пациентов с гиперплазией эндометрия

Несмотря на то что тема гиперплазии эндометрия (ГЭ) весьма актуальна как среди врачей, так и среди пациентов, вопросы классификации заболевания и тактики ведения пациентов до сих пор остаются дискуссионными. Отчасти это обусловлено особенностями установления диагноза ГЭ, единственным основанием для которого является морфологическая верификация. Однако результаты гистологического исследования значительно зависят от человеческого фактора, как на преаналитическом, так и на лабораторном этапах диагностики.

Проблема лабораторной диагностики связана с субъективной оценкой гистологических срезов, требующей высокого уровня квалификации специалистов. Но даже у специалистов экспертного уровня процент несовпадения развернутой интерпретации гистологических находок слишком велик, а проведение уточняющей молекулярно-генетической диагностики малодоступно и в большей степени предназначено для подтверждения неопластических изменений, чем для дифференциальной диагностики и прогноза ГЭ (идет процесс накопления данных). Это послужило поводом для упрощения основанной на гистологических признаках клинической классификации ГЭ. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддержала классификацию, согласно которой выделяются две формы ГЭ: гиперплазия эндометрия без атипии, или доброкачественная гиперплазия эндометрия (ДГЭ), и атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ); табл. 1. По сути, две формы ГЭ в данной классификации отражают два возможных пути развития за-

болевания – путь гиперплазии с низкой, практически сходной с популяционной, вероятностью исхода в рак эндометрия (РЭ), и путь неоплазии с высоким риском малигнизации. Главной проблемой преаналитического этапа является его инвазивность, которая ставит клинициста перед выбором метода получения биоматериала из полости матки. Сегодня популярна позиция бережного отношения к эндометрию, предполагающая использование в рамках диагностики его патологии аспирационную биопсию (вслепую) или прицельную биопсию (под контролем гистероскопии). Ограничением данного метода является высокая вероятность непопадания микроскопических атипичных очагов в образцы биоматериала, направляемого на исследование. Поэтому для получения релевантных результатов гистологического исследования биопсия эндометрия может применяться при низком риске АГЭ или, наоборот, при высоком риске РЭ, когда число атипичных клеток в эндометрии будет преобладать, определяя их высокую вероятность попадания в биоптат. В остальных случаях следует выполнять тотальное выскабливание эндометрия (кюретаж) под контролем гистероскопии.

Таким образом, решение вопроса о выборе метода получения биоматериала (биопсия или кюретаж) требует учета риска той или иной степени ГЭ и РЭ. С целью определения группы риска в каждом конкретном случае необходимо оценивать возраст, анамнестические факторы, клинические симптомы заболевания и результаты ультразвукового исследования у пациентки.

Таблица 1. Новая классификация ГЭ (ВОЗ, 2014)

Новый термин	Синонимы	Генетические изменения	Существующая инвазивная эндометриальная карцинома	Прогрессия до инвазивной карциномы, относительный риск
Гиперплазия эндометрия (ГЭ) без атипии	ДГЭ; простая неатипичная ГЭ; сложная ГЭ без атипии	Низкое число соматических мутаций в отдельных железах; отсутствие морфологических изменений при окрашивании гематоксилин-эозином	Менее 1%	1,01–1,03
Атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия	Сложная АГЭ; простая АГЭ; эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN)	Множество генетических изменений, типичных для эндометриоидного РЭ, в том числе: микросателлитная нестабильность, инактивация <i>PAX2</i> , мутации <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> и <i>CTNNB1</i> (β -катехин)	25–33%; 59%	14–45

Emons G, Beckmann MW, Schmidt D et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 135–136.

Принципы терапии гиперпластических процессов эндометрия

Удаление патологически измененной ткани эндометрия является одновременно и адекватным преаналитическим этапом диагностики, и способом лечения. Дальнейшая консервативная (гормональная) терапия либо оперативное лечение направлены на предотвращение повторного эпизода роста патологически измененной ткани.

К гормональным методам лечения/профилактики ГЭ относят:

- Прогестины.
- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК).
- Антигонадотропные препараты (в настоящее время практически не применяются).
- Аналоги гонадолиберина.

Критерии выбора гормональной терапии:

- морфологическая характеристика ГЭ;
- возраст пациентки;
- дополнительные цели терапии;
- наличие сопутствующей патологии и противопоказаний к назначению препаратов;
- предпочтения и жизненные планы пациентки.

АГЭ требует назначения прогестинов пролонгированного действия или аналогов гонадолиберина, возможно сочетание этих двух методов терапии. При отсутствии эффекта от 6-месячного курса лечения ставится вопрос о гистерэктомии. Пациенткам старше 45 лет и более молодым женщинам, осуществившим репродуктивные планы, гистерэктомию следует предлагать как основной метод лечения.

Способ ведения пациенток с ДГЭ определяется степенью риска ее рецидивов. При наличии сложной ГЭ без атипии или клинических факторов риска РЭ, или хронической ановуляторной дисфункции яичников, или повторного эпизода ГЭ рекомендуется лечение с помощью прогестинов и аналогов гонадолиберина (последние обычно назначаются при сочетанной доброкачественной патологии матки, в первую очередь – миомы).

Согласно существующим клиническим рекомендациям, спорадический эпизод ДГЭ у женщин, неотягощенных факторами риска РЭ, лечения не требует. Но при наличии дополнительных обстоятельств, например нарушений менструального цикла или необходимости предохранения от нежеланной беременности, выбор терапии должен планироваться с учетом эпизода ДГЭ. Более того, актуальным является вопрос профилактики гиперплазии/неоплазии у пациенток, не имеющих в текущий момент пролиферативной патологии эндометрия, но относящихся к группе риска по ее возникновению.

В связи с указанными профилактическими целями наиболее перспективным является назначение КОК сексуально активным женщинам, не планирующим беременность. Обоснованием такой стратегии служат данные метаанализов, продемонстрировавшие достоверное и значительное снижение риска РЭ у женщин, принимавших КОК. Однако при выборе конкретного средства следует учитывать, что антипролиферативный потенциал КОК повышается в прямой зависимости от силы гестагенного воздействия входящего в состав препарата прогестина.

Характеристики прогестагенного эффекта на эндометрий определяются длительностью воздействия в течение условного цикла (14 дней, 21 день, 28 дней) и дозой, необходимой для контроля избыточного роста железистого компонента ткани. Суточная доза прогестина в составе КОК рассчитывается, исходя из способности молекулы выполнять противозачаточную функцию, т.е. подавлять овуляцию. Оценка дозы, необходимой для контроля пролиферации (табл. 2), является предметом вторичного интереса.

Таблица 2. Суточная доза прогестагена, необходимая для контроля пролиферации эндометрия

Прогестаген	Доза, мг
Прогестерон	200–300
Медроксипрогестерона ацетат	2,5–10,0
Хлормадинона ацетат	10,0
Ципротерона ацетат	1,0
Дидрогестерон	5,0–10,0
Номегестрола ацетат	5,0–10,0
Норэтиндрона ацетат	0,5–1,0
Левоноргестрел	0,075
Дезогестрел	0,075
Норгестимат	0,09
Гестоден	0,05
Диеногест	3,0–4,0
Дроспиренон	2,0

Впечатление о неадекватной антипролиферативной активности некоторых прогестинов (хлормадинона ацетат, номегестрола ацетат, диеногест), составленное по сравнению суточной дозы, содержащейся в таблетке КОК, и дозы, необходимой для подавления эстрогензависимой пролиферации эндометрия, обманчиво. Во-первых, при использовании любого КОК достигается снижение преовуляторного подъема эстрадиола, что снижает эстрогенную нагрузку на эндометрий. Во-вторых, дополнительный антипролиферативный потенциал достигается увеличением экспозиции прогестина на более длительный, по сравнению с 10–12-дневным физиологическим действием прогестерона, срок. В-третьих, этинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает экспрессию рецепторов прогестерона и, следовательно, повышение чувствительности эндометрия к действию прогестинов. Тем не менее с позиций получения дополнительного, лечебно-профилактического антипролиферативного эффекта желательно использовать КОК, в состав которых входит прогестин, имеющий «запас дозы» по прогестагенному действию на эндометрий.

Фармакологические отличия прогестинов также важны. Полноту эффекта определяет фармакокинетика молекулы, и такие прогестины, как ципротерона ацетат, дезогестрел и дроспиренон теряют в активности из-за своей неполной или вариабельной биодоступности. Два прогестина, входящие в состав КОК, имеют стабильно высокую биодоступность при запасе дозы для подавления эстрогензависимой пролиферации эндометрия – левоноргестрел (100%) и гестоден (99%).

Преимущество гестодена перед левоноргестрелом для большинства женщин состоит в отсутствии агонистического влияния на андрогеновые рецепторы и, следовательно, минимальной способностью вызывать андрогензависимые побочные эффекты. Эта реакция на прием большинства прогестинов – производных норгестостерона обусловлена не действием на рецепторы андрогенов, а вытеснением тестостерона из связи с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Поскольку синтез ГСПГ стимулируется эстрогенами в составе КОК, андрогензависимые побочные эффекты препаратов, содержащих производные норгестостерона, встречаются редко, и их вероятность снижается в линейке левоноргестрел – гестоден, дезогестрел, норгестимат – диеногест. Дополнительным преимуществом гестодена перед другими производными норгестостерона является его слабая антиминералокортикоидная активность, улучшающая переносимость КОК. Таким образом, препараты, содержащие гестоден, в том числе Линдинет-20® и Линдинет-30®, можно считать средствами первого выбора для контрацепции у женщин, перенесших спорадический эпизод ДГЭ или входящих в группу риска по развитию РЭ. Выбор дозы эстрогенного компонента в составе КОК зави-

сит от возраста пациентки. В целом для профилактики ГЭ больше подходят низкодозированные КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола (Линдинет-30®). Данная позиция обосновывается двумя аргументами. Во-первых, наиболее частым симптомом ДГЭ являются аномальные маточные кровотечения (АМК). Во-вторых, АМК могут предшествовать развитию ГЭ, отражая один из наиболее значимых факторов риска патологической пролиферации эндометрия – ановуляцию. Поскольку значительная часть женщин, нуждающихся в применении КОК с целью контрацепции и профилактики ГЭ/РЭ, страдает нарушениями менструального цикла по типу АМК или имеет высокую вероятность их развития, выбор падает на низкодозированные КОК, лучше контролируемые менструальный цикл по сравнению с микродозированными комбинациями. Однако, рекомендуя КОК женщинам старше 35 лет, врач должен проявлять осторожность, ввиду повышения тромботических рисков. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, для первичного назначения КОК женщинам старшего фертильного возраста следует предпочесть микродозированный КОК. Таким образом, средством выбора для женщин старшего фертильного возраста становится Линдинет-20®.