

# ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 618.173:611.664

## ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей*

**Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова**

В обзоре представлены современные данные литературы, касающиеся различных аспектов проблемы гиперпластических процессов эндометрия. Рассмотрены современные взгляды на классификации, этиопатогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия, ее сопряженность с раком эндометрия. Приведена сравнительная оценка эффективности различных видов гормональной терапии при разных формах гиперплазии эндометрия, а также сведения о частоте ее рецидивов.

*Ключевые слова:* перименопауза, гиперплазия эндометрия, этиопатогенез, гормональная терапия.

## ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN PERIMENOPAUSE: A PRESENT-DAY VIEW

**L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova**

The review presents currently available literature data on different aspects of endometrial hyperplastic processes. The paper considers present views on classification, etiopathogenic mechanisms responsible for endometrial hyperplasia, its association with the development of uterine mucosal cancer. The efficiency of different hormonal therapy options and regimens is comparatively evaluated in different forms of endometrial hyperplasia; information on the frequency of its recurrences is given.

*Key words:* perimenopause, endometrial hyperplasia, etiopathogenicity, hormonal therapy.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 16]. Кроме того, данная патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия.

Принято считать, что частота данной патологии существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек в перименопаузальном периоде [7, 8, 9, 16, 18]. Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия [1, 2, 17, 19, 20, 21].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [1, 3, 5, 15, 16, 17, 20, 21], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника

и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [15, 16]. Стандартизированный показатель в экономически развитых странах и в России (на 100 тыс. женского населения) составляет 13,5—15,5. В России ежегодно выявляется 4000—5400 новых случаев рака эндометрия [16]. Только за последние 10 лет заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8 % [3]. Для сравнения можно привести статистические данные американского здравоохранения, которые свидетельствуют о ежегодном выявлении приблизительно 40000 новых случаев заболевания и возрастании частоты рака тела матки за последние 20 лет примерно на 50 % [19]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150000 новых больных раком тела матки и 42000 женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65—69 лет и составляет 68,7 случая на 100000 женщин [15, 16, 17]. В 20—25 % случаев заболевание диагностируют у женщин переходного возраста, в 5 % — у больных в возрасте моложе 40 лет.

В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия встречаются с частотой 15—40 %. По данным обрабатываемости, частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от

10 до 30 %. Наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия выявляют в возрасте 45—55 лет [7, 16, 18]. По мнению некоторых авторов, данная патология встречается у 50 % пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [4].

Несмотря на то, что гиперплазия эндометрия рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки. Это касается всех аспектов проблемы, включая классификацию, этиопатогенез, диагностику, лечение и профилактику.

К сожалению, до настоящего времени нет оптимальной классификационной системы, обеспечивающей высокую точность диагностики гиперплазии эндометрия, в связи с отсутствием объективных морфологических критериев для верификации различных ее форм. Свидетельством этого являются многочисленные обсуждения диагностических критериев гиперплазии эндометрия, а также многообразие предлагаемых классификаций.

Различные классификации ГПЭ основаны на морфологическом принципе. В настоящее время в мире наиболее признана классификация ВОЗ и Международного общества патологов (1994), которая учитывает степень выраженности нарушений в железистом и стромальном компонентах эндометрия и ядерную атипию клеток. Исходя из этого, гиперплазию эндометрия принято подразделять на: гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяют простую гиперплазию, характеризующуюся отсутствием архитектурных нарушений, и сложную, для которой свойственна измененная архитектура желез (наличие скученности, ветвления, почкования желез).

Полипсы эндометрия выносятся за рамки данной классификации и рассматриваются как опухолевидные образования слизистой тела матки, не имеющие признаков истинного пролиферативного процесса. Исключение составляет аденоматозный полип, который представляет собой, по сути, очаговую форму сложной гиперплазии эндометрия с наличием или отсутствием атипии [7].

Однако и эта классификация имеет ряд недостатков. Так, отсутствуют количественные критерии изменения архитектоники и ядерной атипии, вследствие чего наблюдается значительная вариабельность гистологических диагнозов. Результаты трех европейских исследований, в которых тестировали воспроизводимость классификации ВОЗ, свидетельствуют о высоком проценте несовпадений гистологических диагнозов при оценке одних и тех же образцов эндометрия различными патологами [15].

Наряду с классификацией ВОЗ, позднее была предложена классификационная система EIN

(endometrial intraepitheliae hyperplasia), которая не предполагает деления на простую и сложную гиперплазию эндометрия. Гиперплазия с цитологической атипией рассматривается как эндометриальная интраэпителиальная неоплазия и клональный предшественник карциномы [15, 16]. Эта классификация, основанная на объективных данных морфометрического анализа, демонстрирует более высокую воспроизводимость гистологических диагнозов по сравнению с классификацией ВОЗ. В настоящее время она широко обсуждается и предлагается к клиническому использованию.

Таким образом, в настоящее время нет единой всеобъемлющей классификации гиперпластических процессов в эндометрии, что объясняется сложностью патогенетических механизмов формирования данной патологии, а следовательно, неоднозначностью в выборе своевременной и адекватной терапии. Все это диктует необходимость более тщательного изучения патогенетических особенностей развития гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде.

С современных позиций гиперплазия эндометрия рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что одним из необходимых условий развития гиперпластических процессов эндометрия является абсолютная или относительная гиперэстрогения [4, 6, 7, 10, 18]. Установлено, что гиперэстрогения возникает в результате воздействия больших доз эстрогенов в нециклическом режиме при увеличении клеток, синтезирующих эстрогены в яичниках; нарушений регуляции секреции эстрогенов и их метаболизма, повышенной чувствительности рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов; а также в результате длительного лечения большими дозами эстрогенов [7, 16, 18].

В работах отечественных и зарубежных авторов убедительно доказано, что в развитии гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия (РЭ) в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне дефицита прогестерона [5, 12, 16, 18]. В литературе приводятся данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии гиперпластических процессов эндометрия на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови [16]. Многочисленные исследования показывают, что в большинстве случаев ферменты синтеза и метаболизма эстрогенов составляют основу развития ГПЭ, а также процессов инициации и поддержания роста злокачественных опухолей эндометрия [5, 7]. Установлено, что эстрогены, синтезированные в тканях эндометрия *in situ* из андрогенов, под действием фермента СУР 19 (ароматаза), могут активировать эстрогенные рецепторы и содействовать запуску промоторного типа гормонального канцерогенеза [16]. Особая

роль в генезе гиперэстрогемии отводится чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Нециклической продукции этих гормонов способствует увеличение концентрации предшественника эстрогенов — андростендиона [4]. Подобное состояние наблюдается при врожденной гиперплазии надпочечников, синдроме поликистозных яичников, андрогенпродуцирующих опухолях и при некоторых вариантах синдрома Кушинга [4, 7, 18].

В ряде исследований показана возможность инициации гиперплазии эндометрия, а также опухолевого роста под воздействием экзогенных эстрогенов, например при монотерапии синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в частности тамоксифеном (так называемая ятрогенная гиперплазия эндометрия).

Таким образом, фактором риска формирования гиперплазий в перименопаузальном периоде является «накопление» эстрогенных влияний, то есть длительность гормонального дисбаланса, а не секундные повышения концентрации эстрадиола, что еще раз подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Согласно концепции Я. В. Бохмана (1989), у 60—70 % женщин гиперпластические процессы эндометрия развиваются на фоне нейрообменно-эндокринных нарушений. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота выявления гипертонической болезни у больных раком тела матки колеблется в пределах от 25 до 75 % [16]. Гипертоническая болезнь в сочетании с ановуляцией, относительной гиперэстрогемией, ожирением, гиперфункцией надпочечников наблюдается у 51—75 % женщин с ГПЭ. В то время как у 11,6 % больных раком тела матки выявляется клинический сахарный диабет [16]. В настоящее время установлено, что частота развития рака тела матки возрастает в три раза на фоне ожирения, и в два раза — при сахарном диабете [7, 10, 16], и не имеет тенденции к снижению за последнее десятилетие. Однако не только количество, но и характер распределения жировой клетчатки может влиять на степень риска развития гиперпластических процессов эндометрия. Так, по данным И.В. Кузнецовой (2009), ожирение по андройдному типу, ассоциированное с нарушениями метаболизма и высокой гормональной активностью, повышает риск развития рака эндометрия в 6 раз. Согласно эпидемиологическим исследованиям, висцеральное ожирение является независимым фактором риска атипичной гиперплазии и рака эндометрия [7]. Установлено, что андройдному типу ожирения часто сопутствуют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия и артериальная гипертензия, которые в совокупности составляют метаболический синдром [7, 10, 14]. Таким образом, различные метаболические нарушения влияют непосредственно и опосредованно на развитие гормонально обусловленных пролиферативных процессов эндометрия, а именно, на процессы формирования

ГПЭ от простой гиперплазии без атипии до ее атипичных форм и рака эндометрия.

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь репродуктивной и иммунной системы [1, 6, 7, 10, 18]. В ряде научных исследований убедительно доказан тот факт, что состояние клеточного и гуморального иммунитета является одним из основных факторов, определяющих течение заболевания, в том числе гиперпластических процессов репродуктивных органов [1, 6, 7, 10, 18]. Однако исследования в этой области противоречивы. Работы последних лет показали, что функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у женщин с гиперплазией эндометрия характеризуется угнетением функциональной активности Т-клеток, тенденцией к усилению продукции иммуноглобулинов М, снижению иммуноглобулинов класса А, также усилением продукции IgG [18]. Однако при атипичной гиперплазии эндометрия, наряду с активацией показателей В-клеточного иммунитета не выявлено изменений в системе Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Вместе с тем, содержание IgG по мере увеличения степени выраженности пролиферативных процессов эндометрия (вплоть до рака эндометрия) возрастает в 6 раз [7]. Уровень IgA и IgM также повышается, но не столь значительно.

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что в регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины — молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками (активированные Т-лимфоциты, ЕК-клетки и макрофаги) [6]. Но до настоящего времени нет единого мнения о степени их участия в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Они не только определяют адекватный уровень иммунореактивности, но и регулируют взаимодействие главных биологических интегративных систем организма — нервной, иммунной и эндокринной [Коновалов С. С., 2008, Kusakabe K., et al., 2009].

Установлено, что в эндометрии происходит синтез цитокинов, влияющих на интенсивность клеточного роста и пролиферации [18]. Основными цитокинами, участвующими в его функционировании являются ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, Fas-I. К сожалению, данные о состоянии локального иммунитета при ГПЭ и предраке эндометрия, проведенные на небольшом количестве наблюдений, крайне противоречивы и касаются, в основном, репродуктивного возраста [7, 10, 16, 18]. Так, выявлено, что у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия концентрации ИЛ-2 и ИЛ-4 в аспиратах из полости матки достоверно повышены, в то время как концентрация ФНО- $\alpha$  достоверно снижена при ГПЭ и повышена при полипах эндометрия по сравнению с таковой у практически здоровых женщин этой возрастной группы.

Принято считать, что эндометрий представляет собой гормоночувствительную ткань мезенхимального происхождения, состоящую из гетерогенных клеточных популяций, обладающую реальной автономией (своим ферментным аппаратом и иммунной системой), а также

способностью к саморегуляции, благодаря местным факторам [5, 6, 7, 12, 16, 18]. Кроме того, эндометрий способен к локальной выработке не только эстрадиола и сульфат эстрона, но и пролактина, простагландинов, андрогенов, маркерных протеинов и факторов роста. Установлено, что в регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, глюконат, гастрин), хориогонин и прочие пептиды, вырабатываемые клетками так называемой диффузной эндокринной системы — АПУД-системы [4, 7, 10].

В ряде работ убедительно доказано, что помимо системных изменений, в формировании гиперпластических процессов большое значение имеет адекватная реакция эндометрия на оказываемые воздействия, зависящая от экспрессии различных факторов местной регуляции [7, 12, 16, 18]. В литературе последних лет широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами [12, 15, 16, 18]. Установлено, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом зависит от рецепторного фенотипа эндометрия [Макаров О. В., 2003, Станоевич И. В., 2007]. В настоящее время выделяют два типа эстрогеновых рецепторов (ER): ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ , и две изоформы прогестероновых рецептора (PR): PR-A и PR-B. Следует отметить, что ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия [7].

Данные литературы относительно экспрессии ядерных стероидных рецепторов, уровня цитозольных рецепторов при ГПЭ противоречивы [5, 7, 8, 12]. Так, рядом исследований установлено большое количество ЭР в неизменном эндометрии фазы пролиферации и значительное их снижение при ГЭ, либо увеличение экспрессии ЭР в железах гиперплазированного эндометрия. Многие авторы отмечают наличие взаимосвязи с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ), уменьшение — при сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ), особенно при атипической гиперплазии (АГЭ) [3, 16]. Подобная закономерность прослеживается и в отношении PR [16]. Существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем уменьшения содержания PR и ER [7, 16]. Вероятно, высокую экспрессию рецепторов к половым стероидным гормонам необходимо рассматривать как прогностический фактор адекватной реакции на воздействие экзогенным гормоном, что требует дополнительного изучения и обоснования.

В настоящее время установлено, что в регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия важ-

ную роль играют факторы роста и маркеры пролиферативной активности, необходимые для репликации геномной ДНК [7, 12, 15, 16]. Известно, что факторы роста (ФР) представляют собой группу пептидов и полипептидов, которые, взаимодействуя со специфическими клеточными рецепторами, инициируют включение внутриклеточных сигнальных путей и приводят к делению клеток [12]. Являясь переносчиками митогенных сигналов клетки, ФР могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на деление и дифференцировку клеток различных типов. В настоящее время выделяют два основных семейства ФР с выраженным митогенным влиянием на клетки эндометрия: семейство инсулиноподобного ФР (IGF) и связанных с ним белков и семейство эпидермального ФР (EGF), включающее EGF,  $\alpha$ -трансформирующий ФР ( $\alpha$ -TGF) и ряд других структурно схожих пептидов [7, 16, 18].

В результате исследований получены противоречивые данные об экспрессии EGF у пациенток с ГПЭ [7, 12, 16], согласно которым имеются данные как о об увеличении экспрессии EGF при гиперплазии эндометрия, так и о вариабельности экспрессии EGF на фоне незначительного уровня продукции TGF в цитоплазме клеток атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия. В ряде научных исследований установлено, что в нормальной и гиперплазированной ткани эндометрия экспрессия  $\alpha$ -TGF сочетается с экспрессией эстрогеновых рецепторов [7, 12, 16]. Кроме того, установлено, что в нормальном клеточном росте и развитии важную роль играет IGF-1 и его рецептор, взаимодействие которых оказывает влияние на клеточную пролиферацию [7, 12, 16].

Однако следует отметить, что система факторов роста является лишь частью комплекса регуляторных механизмов клеточного роста и дифференцировки. Помимо факторов роста, активаторами пролиферативной активности эндометрия являются маркеры пролиферации (PCNA, Ki-67), обеспечивающие процессивность ДНК-полимеразы- $\gamma$  в составе репликативного комплекса [12]. Вместе с тем, данные литературы относительно экспрессии маркеров пролиферации пролиферации PCNA и Ki-67 в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ достаточно противоречивы. Так, в в одних исследованиях выявлено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии [12, 18], особенно при АГЭ и РЭ [12]; в других — получены данные о низкой экспрессии PCNA и Ki-67 по сравнению с пролиферативным эндометрием [7] и отсутствие существенных различий при разных формах гиперплазии эндометрия [16]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время противоречивые данные о маркерах клеточной пролиферации, открывают перспективы для проведения дальнейших исследований.

В настоящее время установлено, что одной из причин развития пролиферативных заболеваний эндо- и миометрия рассматривается дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза [7, 12, 15, 16, 18]. Многочислен-

ные исследования демонстрируют, что пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу [7].

Одним из наиболее распространенных путей активации апоптоза является взаимодействие рецепторов цитоплазматической мембраны семейства фактора некроза опухоли TNF [TNFR1, TNFR2, FasR/APO-1 (CD95)] со специфическими лигандами (TNF $\alpha$ , FasL). Другой путь передачи сигнала программируемой клеточной гибели реализуется при участии митохондриальных белков, среди которых выделяют несколько апоптозных факторов: цитохром с, проскопаза-2, 3, 9, а также флаво-протеин фактор [Wang X., 2002]. В настоящее время, исходя из концепции об апоптозе как о конкретной генетической программе, существует представление о специализированных генах, продукты которых усиливают или подавляют данный процесс [7, 12, 18]. К ним относятся: p-53, c-erbB-2 и bcl-2 протеины. Так, установлено, что антионкоген p-53 является индуктором апоптоза, при этом в норме этот белок приостанавливает клеточный цикл в фазе G-1, при повреждении ДНК [7]. В случае мутации происходит нарушение функции p-53, его супрессивное действие заменяется повреждающей активностью, что приводит к усилению клеточной пролиферации.

В соответствии с современными представлениями в развитии ГЭ и рака тела матки могут быть задействованы не только эндогенные и экзогенные факторы риска, но и мутация ряда генов [7, 8, 18]. Известны исследования, в которых показано, что по мере увеличения тяжести патологического процесса в эндометрии возрастает частота мутаций гена подавления роста опухоли PTEN, ряда онкогенов (k-ras,  $\beta$ -катенина), прогрессивно накапливаются изменения на микросателлитных локусах регуляторных генов, так называемая микросателлитная нестабильность, отмечаются аномалии генов репарации, ошибочно спаренных ДНК (hMLN-2, hMSH-1). Изменения такого характера не только predisполагают к развитию ГЭ, но и могут способствовать канцерогенезу [7, 8, 18].

Полагают, что одним из важных звеньев этиопатогенеза ГПЭ является хронический эндометрит [6, 7, 15, 18]. В современных условиях хронический эндометрит характеризуется комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани. Установлено, что развитие патологической пролиферации при хроническом эндометрите обусловлено нарушением баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза [8, 12]. Установлено, что наличие инфекционно-воспалительного процесса в эндометрии приводит к активации антиоксидантной системы, регулирующей процессы перекисного окисления липидов. Продолжительная суперпродукция активных форм кислорода носит для репродуктивных органов (в том числе и для эндометрия) деструктивный характер, приво-

дя к развитию гиперпластических и неопластических процессов [18].

В последние годы пристальное внимание ученых обращено на изучение оценки влияния ВПЧ на эндометрий, и степени его участия в развитии ГПЭ [6, 18]. С позиции новейших научных данных, общность влияния ВПЧ на любой эпителий следует рассматривать через призму плоскоклеточной метаплазии. Установлено, что после проникновения ВПЧ в эпителиальные клетки эндометрия вирусный геном запускает массивный синтез повреждающих агентов, блокирующих естественный клеточный цикл инфицированных эпителиоцитов [6]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что хронический эндометрит и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ. Это открывает перспективы для дальнейших научных исследований.

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития гиперплазии эндометрия до конца не ясны. В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют единые рекомендации относительно лечения ГПЭ. Существуют различные подходы к ведению больных с ГЭ: от выскабливания эндометрия без проведения последующей терапии до его абляции и проведения гистерэктомии. Однако консервативно-выжидательная тактика, рассчитанная на спонтанную регрессию ГЭ, зачастую оказывается неоправданной, поскольку терапевтический эффект выскабливания слизистой полости матки не превышает 50 % [16]. Этот факт обосновывает необходимость проведения гормональной терапии с целью нормализации состояния эндометрия, регуляции ритма менструаций и профилактики маточных кровотечений, связанных с рецидивированием ГЭ. Гормональная терапия, назначаемая при гиперпластических процессах эндометрия, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия.

Лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия определяется: морфологической характеристикой гиперплазии, возрастом больной, дополнительными целями, наличием гиперандрогении, метаболическим статусом больной, сопутствующей экстрагенитальной патологией и наличием противопоказаний [7].

В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий выбор препаратов для лечения гиперпластических процессов эндометрия. К ним относятся прогестины, комбинированные оральные контрацептивы, ан-

тигонадотропные препараты, агонисты гонадолиберина. Эффективность гормональной терапии достаточно высока. По данным ряда авторов [7], рецидивы простой гиперплазии эндометрия были выявлены у 26 % пациенток, получавших гормональную терапию, и у 72,1 % женщин, которым данная терапия не проводилась.

Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией гиперпластических процессов эндометрия можно считать назначение прогестагенов, обладающих прогестагенной и антиэстрогенной активностью. Под влиянием гестагенов в эндометрии последовательно происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой оболочки, децидуальная реакция стромы, а при дальнейшем использовании — атрофические изменения желез и стромы [7, 16, 18]. Прогестины (прогестагены) могут использоваться при любых формах гиперпластических процессов эндометрия, от простой гиперплазии без атипии до атипической. Морфологическое заключение модифицирует выбор прогестагена и режим его ведения. Сравнительная оценка различных режимов назначения прогестагенов указывает на более высокую эффективность пролонгированного режима терапии [7]. Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестагенов является индукция активности апоптоза, что объясняет выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении [16]. С позиций лечения гиперплазии эндометрия наиболее значимы два эффекта прогестинов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции. Выраженным трансформирующим действием обладает медроксипрогестеронацетат (МПА), линестрол и ципротерон ацетат (ЦПА). По данным литературы [7], частота рецидивов после окончания 6-месячного курса лечения пролонгированной формой МПА составляет 16,7 %.

Следует отметить, что длительное системное применение прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, часто ограничено возникновением или усугублением метаболических нарушений. В связи с чем, в последние годы во многих странах активно внедряется в клиническую практику способ терапии гиперплазии эндометрия путем внутриматочного воздействия левоноргестрела (ЛНГ). Этот метод обеспечивает достаточно высокую концентрацию ЛНГ в эндометрии (в 100—500 раз более высокую, чем при пероральном его назначении), более низкую в миометрии, и лишь незначительную в плазме крови, что позволяет минимизировать возникновение нежелательных системных воздействий и достигнуть высокой эффективности прогестагенного влияния на матку [7, 16, 24].

Основное действие антипрогестинов заключается в воздействии на гипоталамо-гипофизарную систему — подавление высвобождения гонадотропинов и в незначительном ингибировании их синтеза [16]. Однако, общеизвестно, что длительный прием препаратов этой группы ограничен в виду их негативного влияния

на метаболические процессы с развитием анаболических и андрогенных эффектов.

В качестве монотерапии гиперпластических процессов эндометрия успешно используются агонисты гонадолиберина. Эффект десенситизации гипофиза с последующей блокадой секреции гонадотропинов при использовании препаратов данной группы приводит к прекращению стероидогенеза в яичниках в течение всего времени использования [7, 16]. В результате выключения функции яичников на фоне снижения содержания всех фракций стероидных гормонов в организме формируется состояние «псевдоменопаузы». Слизистая тела матки закономерно реагирует на значительное уменьшение эстрогенных влияний прекращением пролиферативных процессов. Состояние эндометрия на фоне применения агонистов гонадолиберина характеризуется атрофией, либо резко выраженной гипоплазией с отсутствием пролиферативной активности желез. Высокая частота побочных явлений, а также стоимость препаратов данной группы ограничивает длительность их применения при данной патологии.

Известно, что использование монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в течение 12 месяцев уменьшает риск развития рака эндометрия на 50 % [7]. Протективное действие одинаково в отношении всех основных гистологических подтипов рака эндометрия, персистирует в течение 20 и более лет после отмены и оказывается максимальным у женщин группы высокого риска. Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез, в строме отмечается децидуоподобная трансформация.

Наблюдаемые изменения эндометрия обусловлены влиянием прогестинов, входящих в состав КОК. Гестагенный компонент КОК отличается большим разнообразием. С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее «сильными» прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, представляющие гестагенный компонент КОК второго и третьего поколения. Среди гестагенов особое место занимает диеногест, обладающий свойствами 19-норстероидов и оказывающий выраженное антипролиферативное действие на эндометрий. Учитывая высокую частоту рецидивирования ГПЭ, не менее важными представляются вопросы разработки долгосрочной программы ведения больных, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений. Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия, гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. При использовании данного режима приема КОК достигается более стойкое снижение уровня эстрадиола, которое явля-

ется залогом терапевтической эффективности метода, действие которого предполагает прикрытие избыточных эстрогенных влияний.

Несмотря на успехи гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия, хирургическое вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения атипических изменений слизистой оболочки тела матки [6, 7, 9, 10, 16, 18]. Вместе с тем, показания к хирургическому лечению больных с данной патологией варьируют в широких пределах. До недавнего времени основным методом хирургического лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия считалась гистерэктомия. Внедрение в клиническую практику современных эндоскопических технологий позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных [6, 7, 9, 10, 16, 18].

Показаниями к хирургическому лечению ГПЭ являются рецидивирующая гиперплазия эндометрия, особенно развившаяся на фоне нейроэндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь и др.), наличие сочетанной патологии органов малого таза (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников, заболевания шейки матки), отсутствие эффекта от гормональной терапии, простая и сложная гиперплазия эндометрия с атипией [7, 18]. Возможны два варианта хирургического лечения ГПЭ — абляция и гистерэктомия. Абляция (удаление) эндометрия включает электродеструкцию эндометрия с помощью электродов с широким основанием и резекцию слизистой с помощью электропетли. Также применяется лазерная, термальная баллонная абляция эндометрия, микроволновая и фотодинамическая терапия.

Гистерэктомия — наиболее радикальный метод лечения ГПЭ. К сожалению, удаление матки до менопаузы влечет за собой более раннее, чем в популяции, прекращение функции яичников и раннее формирование обменно-эндокринных нарушений. Показания к гистерэктомии должны индивидуально рассматриваться при сочетании патологии эндометрия и миометрия. Выбор объема радикального хирургического лечения (тотальная и субтотальная гистерэктомия), а также доступа (лапаротомия, влагалищный доступ, лапароскопия) не зависит от особенностей и формы ГЭ и определяется иными обстоятельствами, в том числе состоянием шейки матки, наличием сопутствующей гинекологической или экстрагенитальной патологии, навыками хирурга и пр.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении новых методов терапии гиперплазии эндометрия, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается нерешенной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время назрела необходимость:

1) пересмотра и объективизации классификационной системы;

2) дальнейшего изучения механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия с целью создания адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГЭ у женщин в перименопаузе;

3) разработки единых протоколов ведения больных с ГПЭ в перименопаузальном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М., 2008.
2. Ашрафян Л. А., Новикова Е. Г. // Журн. акуш. и жен. бол. — 2001. — Т. 50, вып. 1. — С. 27—33.
3. Берштейн Л. М. // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 1—8.
4. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М: Медицинское информационное агентство, 2000. — 768 с.
5. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н., Горенкова О. С., Овчинникова Г. Ю. // Российский Вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 27—30.
6. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА — М, 2011. — 468 с.
7. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. — М., 2009. — С. 48.
8. Макаров И. О., Овсянникова Т. В., Шешукова Н. А., Федотова А. С. // Российский Вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 1. — С. 13—15.
9. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М. И. Давыдова и др. — М.: МИА, 2007. — С. 228—254.
10. Практическое руководство по клинической гинекологии / Под ред. И. С. Сидоровой, Овсянниковой Т. В. — М.: МЕДпресс — информ, 2006.
11. Сметник В. П. Медицина климактерия. — Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. — 848 с.
12. Сухих Т. Г., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. // Акуш. и гин. — 2005. — № 5. — С. 25—29.
13. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Вестник Волгоградского медицинского университета. — 2007. — № 4 (24). — С. 3—7.
14. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Исаева Л. В., Богатырева Л. Н. // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 4 (82). — С. 72—75.
15. Челпик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практ. онкол. — Т. 5, № 1. — С. 9—15.
16. Чернуха Г. Е. // Акуш. и гин. — 2009. — № 4. — С. 11—15.
17. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). — М., 2008.
18. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. // Акуш. и гин. — 2011. — № 4. — С. 16—21.
19. Alteri D. C. // Oncogene. — 2003. — Vol. 22. 85816.
20. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. — 2009. — Vol. 95. — P. 579—596.
21. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. // Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57. — P. 43—66.

22. Heddersson M. M., Williams M. A., Holt V. L., et al. // Am. J. Obstet. Gynec. — 2008. — Vol. 198. — P. 409.

23. Ramlay-Hansen C. H., Thulstrup A. M., Nohr E. A., et al. // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22. — P. 1634.

24. Varma R., Soneja H., Bhatia K., et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 139. — P. 169—175.

25. Zheng W., Xie D., Cerhan J. R., et al. // Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10. — P. 89—94.

26. Ramlay-Hansen C. H., Thulstrup A. M., Nohr E. A., et al. // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22. — P. 1634.

### **Контактная информация**

**Свиридова Наталия Ивановна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ObGyn07@yandex.ru