

Бахтияров К.Р., Апсальмова А.В., Богачёва Н.А., Парсян А.Л.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Богачёва Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, e-mail: nat28.md@gmail.com

В последние несколько лет отмечается рост частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы у женщин, среди которых особое место занимает атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ). Особенности клинической манифестации данного заболевания, высокая распространённость, рецидивирующее течение, снижение репродуктивной функции и высокий риск малигнизации отражают актуальность проблемы профилактики и повышения эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия. Цель исследования — проанализировать данные, представленные в современной литературе, о тактике ведения и лечения пациенток с АГЭ. Рассмотрены различные тактики ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и эффективные методы лечения данных больных. Установлено, что гистерорезектоскопия гиперпластических областей перед прогестиновой терапией в высоких дозах является безопасным и высокоэффективным подходом к управлению и лечению пациенток с АГЭ, которые хотят сохранить свою фертильность. Однако органосохраняющее лечение обязательно должно сопровождаться строгим динамическим наблюдением гинеколога или онкогинеколога. Оптимальным методом лечения пациенток в пре- и постменопаузе является радикальное хирургическое лечение в объёме экстирпации матки с придатками, которое следует считать оправданным для данной категории больных.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия; рак эндометрия; органосохраняющее лечение; обзор.

Для цитирования: Бахтияров К.Р., Апсальмова А.В., Богачёва Н.А., Парсян А.Л. Тактика ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(1): 15–18. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-15-18>

Bakhtiyarov K.R., Apsalyamova A.V., Bogacheva N.A., Parsyan A.L.

TACTICS OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (LITERATURE REVIEW)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

In the past few years, there has been a gain in the prevalence of hyperplastic processes of the reproductive system in women, among which atypical endometrial hyperplasia (AEH) occupies a special place. Such peculiarities of the clinical manifestation of this disease as the high prevalence, relapsing course, reduced reproductive function and high risk of malignancy reflect the urgency of the problem of prevention and increasing the effectiveness of treatment of endometrial hyperplastic processes. The purpose of the study is to analyze the data presented in modern literature on the tactics of management and treatment of AEH patients. Different tactics of management of AEH patients with effective methods of treating these patients are considered. Hysteroscopy of hyperplastic areas before high-dose progestin therapy has been established to be a safe and highly effective approach to the management and treatment of AEH patients wanted to maintain their fertility. However, organ-preserving treatment must necessarily be accompanied by careful dynamic observation by the gynecologist or oncogynecologist. The optimal method of treating patients in pre- and postmenopausal disease is radical surgical treatment in the amount of extirpation of the uterus with appendages, which should be considered justified for this category of patients.

Keywords: atypical hyperplasia; endometrial cancer; organ preservation treatment; overview.

For citation: Bakhtiyarov K.R., Apsalyamova A.V., Bogacheva N.A., Parsyan A.L. Tactics of management of patients with atypical endometrial hyperplasia (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(1): 15–18. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-15-18>

For correspondence: Natalia A. Bogacheva, MD, Ph.D., Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: nat28.md@gmail.com

Information about authors:

Bogacheva N.A. <https://orcid.org/0000-0002-5175-350X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 03.02.2019

Accepted 08.02.2019

Введение

В последние несколько лет отмечается рост частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы у женщин, среди которых особое место занимает атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ). Особен-

ности клинической манифестации данного заболевания, высокая распространённость, рецидивирующее течение, снижение репродуктивной функции и высокий риск малигнизации отражают актуальность проблемы профилактики и повышения эффективности

лечения гиперпластических процессов эндометрия. В обзоре проанализированы данные, представленные в современной литературе, о тактике ведения и лечения пациенток с АГЭ. Используются данные отечественных и зарубежных статей по данной теме, найденные на сайтах eLibrary.ru и PubMed.

Термин «атипическая гиперплазия эндометрия» впервые предложен в 1948 г. E. Novak и E. Rutledge как вариант описания поражений слизистой оболочки матки, схожих с карциномой эндометрия [1].

В настоящее время считается, что АГЭ — это различные морфологические формы гиперплазированной слизистой полости матки, находящиеся между типичной доброкачественной гиперплазией и выраженной карциномой эндометрия. Главным признаком АГЭ признана цитологическая атипия, которая включает в себя отсутствие полярности, увеличение ядер, их стратификацию и изменение формы, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, нерегулярные комплексы хроматина. Признаком, отличающим АГЭ от карциномы, является также отсутствие стромальной инвазии. Эти признаки могут быть выражены в различной степени и наблюдаться на всём протяжении гиперплазированной слизистой или же на отдельных её участках [2].

Отсутствие клинической картины не даёт достаточных оснований для постановки диагноза и прогноза данного заболевания. Диагностика АГЭ основывается на гистологическом исследовании, задачей которого является оценка степени выраженности признаков атии.

По подсчётам зарубежных учёных, трансформация АГЭ в карциному эндометрия наблюдается в 8–30% случаев в течение 4 лет [3].

Поэтому если рассматривать АГЭ как предраковое состояние, оптимальным считается применение хирургического метода лечения в объёме экстирпации матки. Однако, так как число больных с АГЭ репродуктивного возраста неуклонно растёт, целесообразно применение органосохраняющих методов терапии.

Медикаментозные и малоинвазивные методы лечения АГЭ

В настоящее время консервативные методы лечения относят к прогрессивным методам, особенно для женщин репродуктивного возраста, планирующих в дальнейшем беременность. Гормонотерапия прогестагенами IV поколения считается высокоперспективным направлением, наиболее признанным при лечении гиперпластических процессов эндометрия. Это связано со снижением количества эстрогеновых рецепторов, активацией ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, ингибировании клеточного цикла и пролиферации через увеличение экспрессии белка p27 и снижение экспрессии циклинов D1 и E1, подавлении неоваскуляризации, ингибировании образования простагландина E2 (PGE2), снижении активности фактора

воспаления NF-κB [4]. При этом прогестагены тормозят секрецию гонадотропинов [5].

Для лечения гиперплазии эндометрия основными используемыми прогестагенными препаратами являются оральные мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат — наиболее часто используемый прогестаген. Однако, по данным японского исследования 2015 г., применение медроксипрогестерона сопровождается очень высокой частотой рецидива. Девяти из 27 пациенток в итоге выполнили гистерэктомию с придатками [6]. При лечении медроксипрогестерона ацетатом наблюдаются также многочисленные побочные эффекты, такие как головная боль и тошнота, и, кроме того, использование медроксипрогестерона приводит к увеличению частоты тромбозомболических осложнений [7].

Применение внутриматочного контрацептива (ВМК), содержащего левоноргестрел (внутриматочная гормональная система — ВГС «Мирена»), представляет собой ещё один способ введения прогестина и хорошую альтернативу хирургическому лечению при маточных кровотечениях. При этом он также успешно используется для лечения и профилактики гиперплазии. Доказано, что при использовании ВГС достигается более высокая концентрация прогестагенов в эндометрии (почти в 100 раз больше по сравнению с пероральным введением) [8].

В основе контрацептивных и терапевтических эффектов ВГС лежит местное воздействие на ткани-мишени (эндометрий и слизь цервикального канала), а также выраженный антипролиферативный эффект на эндометрий. Применение ВГС также сопровождается снижением продукции простагландинов, эстрогена и эстроген-прогестерониндуцируемых факторов роста и повышением активности циклооксигеназы-2 (COX-2) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР). Ещё одним положительным эффектом ВГС является то, что её применение не сопровождается увеличением риска тромбоза глубоких вен (ТГВ). Поэтому использование ВГС в качестве консервативного метода лечения представляется наиболее безопасной альтернативой лечения АГЭ у женщин с наличием факторов риска ТГВ [4].

Эффективной схемой лечения АГЭ является также сочетанное применение агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (ГнРГ) и ВГС [9]. Агонисты ГнРГ подавляют гипоталамо-гипофизарную систему и блокируют секрецию гонадотропина, тем самым препятствуя образованию эстрогенов. Таким образом, агонисты ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки эндометрия [10].

По данным исследования А.И. Пашова (2012 г.), включавшего 24 пациентки с АГЭ, после проведённого лечения у 6 (25%) женщин наступила желанная спонтанная беременность, которая в 5 (20,8%) случаях закончилась срочными родами через естественные родовые пути и в 1 (4,2%) случае — операцией кесарева сечения [11]. В другом исследовании в 2013 г. после ле-

чения АГЭ с применением ГнРГ и ВГС у 36 из 38 пациенток получен полный ответ на лечение, из них у 2 женщин наступила желанная беременность, закончившаяся родами через естественные родовые пути [12].

Следовательно, применение агонистов ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-содержащей системы является эффективным консервативным методом лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия у молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивный потенциал [9].

В настоящее время важным этапом лечения АГЭ является использование гистерорезектоскопии как способа сохранить фертильность пациентки. Она представляет альтернативу радикальному хирургическому лечению для женщин с аномальными маточными кровотечениями и развитием АГЭ [13].

В недавно опубликованном исследовании, выполненном итальянскими учёными, в которое включили 55 пациенток, страдающих АГЭ, им было проведено лечение в виде фокальной резекции эндометрия с последующим введением ВГС. Установлено, что у 92,7% пациенток произошло полное разрешение патологического процесса, а 40% из них забеременели естественным путём в течение 12 мес после удаления ВГС [14].

На основании этого можно сделать вывод, что гистероскопическая резекция гиперпластических областей перед применением прогестиновой терапии в высоких дозах является безопасным и высокоэффективным методом лечения пациенток с АГЭ, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции [15]. Однако перед применением органосохраняющих методов лечения необходимо исключить рак эндометрия на фоне наличия АГЭ посредством гистологического исследования под контролем гистероскопии. В дальнейшем такие пациентки должны находиться под строгим динамическим наблюдением гинеколога или онкогинеколога. Отсутствие злокачественного процесса даёт основания отказаться от радикального хирургического лечения [16].

Хирургические методы лечения АГЭ

АГЭ у женщин, находящихся в пременопаузе или же в постменопаузе, является показанием для радикального хирургического лечения. Показанием к радикальному оперативному лечению также является отсутствие эффекта от консервативного лечения. Такая тактика лечения сформировалась из-за высоких рисков малигнизации АГЭ и невозможности своевременно выявить начальные стадии рака эндометрия при выполнении биопсии и других методов диагностики [17].

Так как вероятность сочетания АГЭ с раком эндометрия, не диагностированного до хирургического лечения, достаточно высока, оптимальным методом лечения пациенток в пре- и постменопаузе является операция экстирпации матки с придатками и лимфодиссекцией, которую следует считать оправданной для данных больных [16]. Так, в исследовании, включавшем

67 пациенток с АГЭ, которым была проведена диссекция лимфатических узлов во время операции, у 25 пациенток (37,3%) обнаружена карцинома эндометрия в послеоперационном гистологическом исследовании [18]. В другом похожем исследовании 37 пациенток, которым была проведена диссекция лимфатических узлов, у 28 из них диагностирована карцинома эндометрия, а у остальных 9 пациенток данной патологии не выявлено [19].

В Норвегии в настоящее время большинство гистерэктомий с придатками выполняют лапароскопически. Врачи считают, что лапароскопическая гистерэктомия является безопасной альтернативой открытой хирургии у пациенток с АГЭ и раком эндометрия, а такой подход приводит к меньшему количеству послеоперационных осложнений, более быстрому восстановлению, сокращению срока пребывания в стационаре и уменьшению болевого синдрома [20].

В настоящее время всё большей популярностью пользуется роботизированная хирургия, в особенности для пациенток с избыточной массой тела или необходимостью проведения лимфодиссекции во время оперативного вмешательства. Однако её повсеместное использование невозможно в связи с большими материальными затратами [21].

Заключение

В обзоре проанализированы данные о тактике ведения и лечения пациенток с АГЭ. Гистерорезектоскопия гиперпластических областей перед применением прогестиновой терапии в высоких дозах является безопасным и высокоэффективным методом при лечении пациенток с АГЭ, которые хотят сохранить свою фертильность. Однако органосохраняющее лечение должно обязательно проходить под строгим динамическим наблюдением гинеколога или онкогинеколога. Оптимальным методом лечения пациенток в пре- и постменопаузе является радикальное хирургическое лечение в объёме экстирпации матки с придатками, которое следует считать оправданным для данных больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 5–8, 10, 13–15, 17–21 см. REFERENCES)

1. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипической гиперплазии эндометрия. *Практическая онкология*. 2004; 5 (1): 52–8.
2. Пушкарев В.А., Кулаковский Е.В., Хуснутдинов Ш.М., Мустафина Г.Т. Атипическая гиперплазия эндометрия (диагностика, клиника и лечение). *Креативная хирургия и онкология*. 2004; (3): 22–6.
4. Слюсарева О.А. Доказано или нет? Современные представления о лечении гиперплазии эндометрия. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; XX (2): 338–43.
9. Авасова Ч.А., Новикова О.В. Эффективность сочетания бусерелина лонг с внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой в консервативном лечении предрака и начального рака эндометрия. *Исследования и практика в медицине*. 2017; (2): 16.
11. Пашов А.И. Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной

атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование. *Злокачественные опухоли*. 2012; 2 (1): 15-7.

12. Пронин С.М., Новикова О.В., Андреева Ю.Ю. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2013; (1): 40-3.
16. Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. Результаты хирургического лечения атипической гиперплазии эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; (1): 78-80.

REFERENCES

1. Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Treatment of atypical endometrial hyperplasia. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (1): 52-8. (in Russian)
2. Pushkarev V.A., Kulakovskiy E.V., Khusnutdinov Sh.M., Mustafina G.T. Atypical endometrial hyperplasia (diagnosis, clinic and treatment). *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2004; (3): 22-6. (in Russian)
3. Wang S., Wang Z., Mittal K. Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and endometrial hyperplasia. *Hum. Pathol.* 2015; 2 (1): 1-4.
4. Slyusareva O.A. Proved or not? Modern ideas about the treatment of endometrial hyperplasia. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; XX (2): 338-43. (in Russian)
5. Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer. In: *Di Saia P.J., Creasman W.T., eds. Clinical Gynecologic Oncology*. 8th ed. Elsevier; 2012: 123-9.
6. Ohayagi-Hara C., Sawada K., Aki I., Mabuchi S., Kobayashi E., Ueda Y. et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291: 151-7.
7. Lähteenmäki P., Rauramo I., Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids*. 2000; 65: 693-7.
8. Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Bozkurt U., Akgul M.A., Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290: 83-6.
9. Avasova Ch.A., Novikova O.V. The effectiveness of the combination of buserelin long with an intrauterine device levonorgestrel-releasing system in the conservative treatment of precancer and initial endometrial cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2017; (2): 16. (in Russian)
10. Chandra V., Kim J., Benbrook D., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27(1): e8.
11. Pashov A.I. Complex hormone therapy with gonadotropic releasing hormones agonists and intrauterine levonorgestrel-releasing system of complex atypical hyperplasia and endometrial adenocarcinoma: a pilot, prospective observational study. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2012; 2 (1): 15-7. (in Russian)
12. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreyeva Yu. Yu. The use of releasing systems and gonadotropin releasing hormone agonists in the treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2013; (1): 40-3.
13. Edris F., Vilos G.A., Al-Mubarak A., Ettler H.C., Hollett-Caines J., Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14: 68-73.
14. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A., Raffone A., Travaglino A., Boccellino A. et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001
15. De Marzi P., Bergamini A., Luchini S., Petrone M., Taccagni G.L., Mangili G., et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: safety and efficacy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (7): 1178-82.
16. Gorniykh O.A., Tabakman Yu. Yu., Bishtavi A.Kh., Gogoladze Kh.T., Chabrov A.M., Kostin A. Yu. Results of surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2014; (1): 78-80. (in Russian)
17. Byun J.M., Jeong D.H., Kim Y.N., Cho E.B., Cha J.E., Sung M.S. et al. Endometrial cancer arising from atypical complex hyperplasia: The significance in an endometrial biopsy and a diagnostic challenge. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2015; 58(6): 468-74.
18. Whyte J.S., Gurney E.P., Curtin J.P., Blank S.V. Lymph node dissection in the surgical management of atypical endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 176.e1-4.
19. Taşkın S., Kan Ö., Dai Ö., Taşkın E., Koyuncu K., Alkılıç A. et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. *Open J. Turkish-German Gynecol. Association*. 2017; 18 (3): 127-32.
20. Qvigstad E., Lieng M. Surgical treatment of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a trend shift from laparotomy to laparoscopy. *Intern. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 93(2): 176-81.
21. Barnett J.C., Judd J.P., Wu J.M., Scales C.D., Myers E.R., Havrilesky L.J. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(3): 685-93.

Поступила 03.02.2019

Принята к печати 08.02.2019