

Сучасний погляд на проблему рецидивних гіперпластичних процесів ендометрія

Г.О. Толстанова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Представлено огляд сучасних даних щодо проблеми рецидивної гіперплазії ендометрія, висвітлені у сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі, її місце у структурі гінекологічної захворюваності, впливу на зниження фертильності серед жінок репродуктивного віку і зростання частоти онкологічної патології. Розглянуто питання існуючих класифікацій, їхньої актуальності та зручності у використанні. Висвітлено основні етіологічні чинники та клініко-анамнестичні фактори розвитку гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), прогностичний вплив урогенітальних інфекцій на патологію ендометрія. Описано можливі механізми патогенезу, включаючи порушення гормональної регуляції, фактори місцевого гуморального і клітинного імунітету і молекулярні механізми клітинної регуляції.

Зазначено важливу роль біомолекулярних маркерів у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів і відповідність ступеня їхньої активності морфологічним змінам ендометрія, адже розуміння базисних основ індукції клітинного росту, особливо в умовах пухлинної трансформації тканин, є невід'ємною частиною правильного підходу до тактики ведення пацієнток із рецидивними ГПЕ. Розглянута роль генетичних досліджень для оцінювання ступеня ризику малігнізації та відповідно вибору консервативної чи оперативної тактики лікування. Представлені сучасні морфометричні критерії діагностики.

У статті наголошується на необхідності забору біопатів ендометрія під контролем гістероскопу як «золотого стандарту» у діагностиці стану ендометрія. Окрема роль у діагностиці на сучасному етапі відводиться імуногістохімічному дослідженню; проведення не лише гістологічного дослідження видаленого ендометрія, а ще й його рецепторної активності забезпечує можливість підбору необхідної фармакологічної корекції та прогнозування розвитку неопластичних змін. Описані варіанти схем гормонотерапії ГПЕ та порядок їхнього призначення залежно від репродуктивних планів жінки, супутніх захворювань, віку та конституційних особливостей. Звертається окрема увага на жінок з метаболічним синдромом та доцільність включення корекції метаболічних порушень у комплекс терапії таких хворих. Зазначені тривалість та частота спостереження за жінками у ході лікування.

Представлені дані демонструють відсутність чіткого алгоритму у тактиці діагностики та лікування саме рецидивних гіперпластичних процесів, що зумовлює актуальність поглибленого наукового вивчення цього напрямку.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецидив, гістероскопія, рецептори ендометрія.

Modern view of the problem of recurrent hyperplastic processes of the endometrium

G.O. Tolstanova

A review of current data on the problem of recurrent endometrial hyperplasia, presented in modern domestic and foreign literature, its place in the structure of gynecological morbidity, the impact on reducing fertility among women of childbearing age and the growth of cancer. The issues of existing classifications, their relevance and ease of use are considered. The main etiological factors and clinical and anamnestic factors of endometrial hyperplastic processes, prognostic influence of urogenital infections on endometrial pathology are highlighted. Possible mechanisms of pathogenesis are described, including disturbances of hormonal regulation, factors of local humoral and cellular immunity and molecular mechanisms of cellular regulation.

The important role of biomolecular markers in the pathogenesis of hyperplastic processes and the correspondence of their degree of activity to morphological changes of the endometrium, because understanding the basics of induction of cell growth, especially in tumor tissue transformation, is an integral part of a competent approach to the management of patients with hyperplasia. The role of genetic research to assess the risk of malignancy and, accordingly, the choice of conservative or operative treatment tactics is considered. Modern morphometric diagnostic criteria are presented.

Emphasis is placed on the need to collect endometrial biopsies under the control of a hysteroscope as the gold standard in the diagnosis of endometrial conditions. A separate role in the diagnosis at the present stage is given to immunohistochemical method; conducting not only histological examination of the removed endometrium, but also its receptor activity provides the ability to select the necessary pharmacological correction and predict the development of neoplastic changes. Variants of hormone therapy schemes of endometrial hyperplastic processes are described, and the order of their appointment, depending on the woman's reproductive plans, concomitant diseases, age and constitutional features. Particular attention is paid to women with metabolic syndrome and the feasibility of including the correction of metabolic disorders in the treatment of such patients. The duration and frequency of observation of women during treatment are indicated.

The presented data demonstrate the lack of a clear algorithm in the tactics of diagnosis and treatment of recurrent hyperplastic processes, which determines the relevance of in-depth scientific study in this area.

Keywords: endometrial hyperplasia, recurrence, hysteroscopy, endometrial receptors

Современный взгляд на проблему рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия

Г.А. Толстанова

Представлен обзор современных данных по проблеме рецидивирующей гиперплазии эндометрия, освещенные в современной отечественной и зарубежной литературе, ее месту в структуре гинекологической заболеваемости, влияния на снижение фертильности среди женщин репродуктивного возраста и рост частоты онкологической патологии. Рассмотрены вопросы существующих классификаций, их актуальности и удобства в использовании. Освещены основные этиологические и клинико-анамнестические факторы развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), прогностическое влияние урогенитальных инфекций на патологию эндометрия. Описаны возможные механизмы патогенеза, включая нарушения гормональной регуляции, факторы местного гуморального и клеточного иммунитета и молекулярные механизмы клеточной регуляции.

Указано на важную роль биомолекулярных маркеров в патогенезе развития гиперпластических процессов и соответствие степени их активности морфологическим изменениям эндометрия, ведь понимание базисных основ индукции клеточного роста, особенно в условиях опухолевой трансформации тканей, является неотъемлемой частью правильного подхода к тактике ведения

пациенток с рецидивирующими ГПЭ. Рассмотрена роль генетических исследований для оценки степени риска малигнизации и соответственно выбора консервативной или оперативной тактики лечения. Представлены современные морфометрические критерии диагностики.

В статье подчеркивается необходимость забора биоптатов эндометрия под контролем гистероскопа как «золотого стандарта» в диагностике состояния эндометрия. Отдельная роль в диагностике на современном этапе отводится иммуногистохимическому исследованию; проведение не только гистологического исследования удаленного эндометрия, но и его рецепторной активности обеспечивает возможность подбора необходимой фармакологической коррекции и прогнозирования развития неопластических изменений. Описаны варианты схем гормонотерапии ГПЭ и порядок их назначения в зависимости от репродуктивных планов женщины, сопутствующих заболеваний, возраста и конституционных особенностей. Обращается особое внимание на женщин с метаболическим синдромом и целесообразность включения коррекции метаболических нарушений в комплекс терапии таких больных. Указаны продолжительность и частота наблюдения за женщинами в ходе лечения.

Представленные данные демонстрируют отсутствие четкого алгоритма в тактике диагностики и лечения именно рецидивирующих гиперпластических процессов, что обуславливает актуальность углубленного научного изучения этого направления.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецидив, гистероскопия, рецепторы эндометрия.

Здоров'я жінки – це запорука здоров'я нації, тому його збереження є пріоритетним напрямком роботи системи охорони здоров'я України та світу у цілому. Результати демографічних досліджень останніх років свідчать про збільшення кількості жіночого населення, що перетнули рубіж менопаузи. У зв'язку з цим у сучасному суспільстві неухильно підвищується інтерес до проблем здоров'я і соціальної адаптації жінок перименопаузального віку. Основне рішення проблеми профілактики раку ендометрія – виявлення й адекватне лікування його передракових станів.

Незважаючи на стрімкий розвиток медицини, гіперплазія ендометрія (ГЕ) залишається важливою проблемою сучасної гінекології. Надзвичайно значна поширеність ГЕ негативно впливає не тільки на якість життя і стан репродуктивного здоров'я жіночої частини населення, але й на демографічну ситуацію в країні у цілому, що надає цій проблемі безперечного соціального значення.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності на рак ендометрія, частота яких істотно підвищується до періоду вікових гормональних перебудов у менопаузі. Відомо, що фоном для розвитку раку ендометрія у період пре- і постменопаузи можуть стати існуючі протягом тривалого часу і часто рецидивні гіперпластичні процеси.

ГПЕ у структурі гінекологічних захворювань становлять 15–40%, але 75% всіх випадків припадає на менопаузальний вік. Максимальна захворюваність відзначається у віці 65–69 років, однак у 20–25% випадків захворювання діагностують у репродуктивному віці, у 5% – у хворих молодше 40 років [22]. Основним проявом патології ендометрія є аномальні маткові кровотечі, за наявності яких у 15% випадків виявляють ГЕ.

Ендометрій є «тканиною парадоксів» для гінекологів і патологів. Це пов'язано з комплексним впливом статевих стероїдних гормонів і факторів росту та диференціацією тканини протягом життя. Ендометрій є тканиною-мішенню, найбільш чутливою до статевих гормонів. Це одна з найбільш доступних для аналізу і найбільш часто досліджуваних тканин. Необхідність поєднаної дії обох статевих гормонів (естрогенів і прогестерону) для правильної і повної послідовності проліферації і диференціації ендометрія в нормальному менструальному циклі дістала своє підтвердження в розмаїтті морфологічних відхилень при ендогенних й екзогенних гормональних розладах.

До сьогодні відсутня єдина уніфікована клініко-морфологічна класифікація ГЕ. Діагноз доброякісної або передракової гіперплазії зазвичай встановлюють за результатами гістологічного дослідження [8]. Поширена класифікація ВООЗ 1994 р. була заснована як на складності залозистої архітектури, так і на наявності ядерної атипії. Вона складалася з чотирьох категорій:

- проста гіперплазія;
- комплексна гіперплазія;

- проста гіперплазія з атипією;
- комплексна гіперплазія з атипією.

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) у 2015 р. опублікував огляд, в якому детально висвітлена альтернативна класифікація із використанням терміна «ендометріальна інтраепітеліальна гіперплазія», а не «атипова гіперплазія». Це дає змогу визнати, що ці ураження є чітко неопластичними і мають потужний злоякісний потенціал [16].

«Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» – альтернативна класифікація, яка була запропонована для подолання проблем, що виникають у системі ВООЗ, як-от низька відтворюваність і відсутність патогенетичної та молекулярної бази [24]. Ця класифікація поділяє ГПЕ на доброякісну гіперплазію та на ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію (ЕІН) за допомогою комбінації морфологічних параметрів, що оцінюють об'єктивно або суб'єктивно.

Об'єктивні критерії ЕІН базуються на ком'ютеризованому морфометричному аналізі співвідношення залоз і стром, периметра залоз і діаметра ядер з обчисленням прогностичного бала (D-score). Суб'єктивні критерії також включають співвідношення залоз до стром, цитологічні відмінності із сусіднім ендометрієм, розміри ураження, виключення метаплазії та раку [27]. По суті, ці критерії об'єднують те, що демонструє D-score. Однак їх може швидко виявити й патолог, використовуючи звичайну світлову мікроскопію [23]. Багатьма дослідниками класифікація ЕІН була визнана відтворюваною та рекомендованою для використання у стандартній практиці [21, 28].

Згідно з визначенням ВООЗ, гіперплазія без атипії – це надмірна проліферація залоз неправильної форми й розміру у поєднанні зі збільшенням коефіцієнта залози/строма без ознак цитологічної атипії. Вона розвивається у результаті тривалого впливу вільного естрогену і найчастіше проявляється симптомами аномальних нециклічних маткових кровотеч. У разі ГЕ без атипії виявляють низькі рівні соматичних мутацій у залозах. Жінки, які схильні до впливу вільного естрогену, мають у 3–4 рази вищий ризик розвитку карциноми ендометрія. Згодом, після десятирічного впливу, загроза малигнізації збільшується у 10 разів. У жінок з ГЕ без атипії прогресування у карциному ендометрія (КЕ) становить 1–3%.

Атипова гіперплазія є цитологічною атипією у поєднанні з гіперплазією. Гістологічно вона проявляється цитологічно зміненими скупченими тубулярними або розгалуженими залозами. Площа залоз перевищує площу стром. Різниця між ГЕ без атипії та атиповою гіперплазією полягає у наявності ядерної атипії, яка проявляється збільшенням, поліморфізмом, втратою полярності ядер і наявністю ядерця. Ядерна атипія завжди супроводжується метапластичними процесами, які не впливають на клінічні результати, але ускладнюють встановлення діагнозу ядерної атипії. Відповідно діагноз ядерної атипії повинен встановлюватися після порівняння неметапластичного епітелію з нормальними залозами (якщо вони присутні) або з ділянками гіперплазії без метапластичних змін.

Клінічно атипична гіперплазія проявляється постменопаузальною кровотечею або аномальною матковою кровотечею. Атипичну гіперплазію діагностують одночасно з карциномою у 25–40% випадків.

Тривала естрогенна стимуляція призводить до прогресування ГЕ без атипії в атипичну гіперплазію. При цьому спостерігаються схожі генетичні зміни, що й за карциномою: мікросателітна нестабільність, інактивація PAX2 і PTEN, KRAS- і CTNNB1 (b-catenin)-мутації [18].

Британський Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG) у 2016 р. опублікував своє керівництво щодо ГПЕ [19]. RCOG наполягає на використанні терміна «атипична гіперплазія» як передракового ураження, хоча й визнає, що ці терміни є взаємозамінними з «ЕІН».

Ведення пацієнта із діагнозом ГЕ має включати кілька послідовних етапів:

1. Видалення зміненого ендометрія.
2. Морфологічна верифікація видаленого ендометрія.
3. Визначення подальшої схеми лікування залежно від патоморфологічного діагнозу.
4. Корекція порушень обмінних процесів та лікування супутньої патології (за необхідності).
5. Гістологічний контроль ефективності терапії.
6. Спостереження за пацієнтками у віддалений період після закінчення терапії.

Для отримання зразків ендометрія, залежно від матеріально-технічного оснащення та локальних протоколів, може бути використана аспіраційна (пайпель) біопсія ендометрія, кюретаж стінок порожнини матки або гістероскопія з прицільною біопсією.

Пайпель-біопсія має низку переваг, завдяки чому ця методика набула широкого застосування:

- виконується в амбулаторних умовах,
- майже безболісна,
- не потребує спеціального обладнання,
- відсутній ризик травматизації,
- не потребує розширення каналу шийки матки.

Однак цей метод має значно нижчу інформативність через мізерні фрагменти ендометрія та неможливість отримати зразки із контретних патологічних ділянок. Невелике когортне дослідження встановлено, що до 10 % патології ендометрія можна пропустити у разі біопсії ендометрія. А також пайпель-біопсія відіграє лише діагностичну роль і потребує у подальшому проведення видалення зміненого гіперплазованого ендометрія іншим методом.

Кюретаж досі залишається найпоширенішою лікувально-діагностичною маніпуляцією для пацієнок із ГПЕ. Завдяки роздільному вишкрібанню стінок порожнини матки та каналу шийки матки досягається як повне видалення зміненого ендометрія, так і можливість патоморфологічної верифікації різних ділянок.

Повторний кюретаж має бути зведеним до мінімуму, особливо у жінок, які прагнуть зберегти фертильність, для зниження частоти виникнення внутрішньоматкових синехій (синдрому Ашермана) [19]. Проте «золотим стандартом» діагностики та першого етапу лікування ГЕ є гістероскопія.

Гістероскопія – метод малоінвазивного обстеження порожнини матки за допомогою гістероскопу з подальшим проведенням (за необхідності) діагностичних і оперативних маніпуляцій. Гістероскопія дозволяє виявляти і усунювати внутрішньоматкові патології, вилучати сторонні предмети із порожнини матки, виконувати біопсію тканин, видаляти поліпи ендометрія. У процесі обстеження доступні хірургічні процедури для усунення маткових причин безплідності – ендометріальних поліпів, субмукозних міоматозних вузлів, гіперпластичних вогнищ ендометрія, внутрішньоматкових синехій і перетинок [12].

Протипоказаннями до проведення гістероскопії є:

- нещодавно перенесений або наявний на момент дослідження запальний процес статевих органів,
- прогресуюча вагітність,
- рясна маткова кровотеча,
- поширений рак шийки матки,
- загальні інфекційні захворювання у стадії загострення (грип, пневмонія, пієлонефрит, тромбоемболія),
- тяжкий стан хворої при супутніх екстрагенітальних захворюваннях.

Одномоментно під контролем зору проводять забір фрагментів ендометрія для гістологічного дослідження, а також видалення гіперплазованого ендометрія за допомогою «холодної» петлі або ВЧ-резекції, з мінімальною травматизацією тканин.

На жаль, у нашій країні через матеріально-технічну незабезпеченість та відсутність відповідних навичок гістероскопія досі не використовується у необхідному обсязі.

Після отримання результатів ПГД обов'язковим є проведення наступного етапу терапії.

Висока частота рецидивів даного захворювання, відсутність належної ефективності гормональної терапії, високий ризик малігнізації ендометріальної гіперплазії диктує необхідність вдосконалення підходу до її лікування [6, 14, 25]. На сучасному етапі запропоновані різноманітні методи лікування ГПЕ: гормональна терапія, гістерорезекція, абляція ендометрія, а також радикальне хірургічне лікування.

Вибір лікувальної тактики залежить від низки факторів: морфологічного варіанта гіперплазії ендометрія, віку пацієнтки, наявності супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології [4, 15]. Провідним методом лікування ГЕ залишається гормональна терапія. Однак кількість рецидивів захворювання значно зростає до періоду менопаузального переходу. До цього часу у жінок накопичується значний «багаж» супутньої екстрагенітальної патології.

З розвитком ендоскопічної хірургії операцією вибору пацієнок у період менопаузального переходу стала гістерорезекція, абляція ендометрія. Однак цей метод лікування на тлі прогресування метаболічного синдрому часто призводить до рецидивів ГЕ.

Повідомляється про доцільність використання однієї з трьох схем терапії, яку лікар обирає індивідуально, ураховуючи особливості та побажання кожної пацієнтки.

Гормонотерапія має бути призначена тривалістю не менше 6 міс. Використовують прогестагени, у формі місцевої терапії – левоноргестрелвмісну внутрішньоматкову систему (ЛНГ-ВМС) або перорально у безперервному чи циклічному режимі.

ЛНГ-ВМС має застосовуватися як перша лінія терапії, оскільки порівняно з пероральними прогестагенами вона має вищу швидкість регресії хвороби з більш сприятливим профілем кровотечі. І це пов'язано з меншою кількістю побічних ефектів.

За відсутності виражених побічних ефектів та відсутності бажання жінки вагітності слід заохочувати пацієнок до збереження ЛНГ-ВМС до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву та полегшує симптоми аномальних маткових кровотеч.

Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, рекомендують безперервне або циклічне використання прогестагенів (медроксипрогестерон 10–20 мг на день або норетистерон 10–15 мг на день).

Проте в останніх дослідженнях повідомляється про недоцільність застосування циклічних схем прогестагенів, оскільки вони менш ефективні для регресії ГЕ без атипії порівняно з безперервним використанням або ЛНГ-ВМС [25].

Не слід забувати про те, що часто ГПЕ виникають на фоні хронічного запалення (підтвердження наявності останньо-

го вимагає відповідного обстеження, бажано – дослідження ендометріальних біоптатів на визначення ДНК збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, – ІПСШ). Тому у комплексне лікування ГПЕ, що виникли на фоні хронічного ендометриту, обов'язково повинна бути включена етіотропна протизапальна терапія [1, 9].

Паралельно з гормонотерапією, за клінічними показаннями, проводять корекцію обмінно-ендокринних порушень, нормалізацію стану центральної та вегетативної нервової системи, корекцію імунного статусу.

Для забезпечення можливості кращого прогнозування віддалених результатів та розрахунку ризику виникнення рецидиву гіперплазії доцільно доповнити морфологічне дослідження ендометрія визначенням імуногістохімічних (ІГХ) маркерів [11]. У разі виявлення ІГХ-підтвердженого хронічного ендометриту (ХЕ) схему терапії доповнюють антибактеріальними препаратами. Вибір антибактеріальних препаратів здійснюють на підставі чутливості мікроорганізмів, визначеної шляхом проведення бакпосіву або використовуючи існуючі міжнародні протоколи лікування ХЕ: доксициклін 100 мг 2 рази на день 14 днів або поєднання офлоксацину 400 мг 2 рази на день 14 днів з метронідазолом 500 мг 2 рази на день 14 днів [20].

Спостереження після терапії проводять щопівроку з отриманням біоптатів ендометрія (за допомогою пайпель-біопсії або офісної гістероскопії).

Підставою для припинення спостереження є отримання двох посліпль (з інтервалом 6 міс) негативних зразків біопсії ендометрія.

Оптимальний час спостереження недостатньо описаний у літературі, а стратегії та вказівки щодо клінічного лікування після успішної терапії ГЕ є мізерними. Серед жінок з рецидивом в одному з останніх досліджень 64% рецидивів сталися протягом перших 6 міс періоду спостереження, хоча подальші рецидиви діагностували кожні 6 міс протягом періоду спостереження. Галлос та його колеги повідомили про рецидиви, які виникали до 48 міс після пероральної терапії [17]. У носіїв ЛНГ-ВМС рецидиви діагностували також до 5 років після відміни терапії.

Ще більш високі показники рецидивів після початкової відповіді були описані у когортному дослідженні Північної Норвегії, яке повідомило про 40% частоту рецидивів після пероральної терапії та 27% частоту рецидивів після використання ЛНГ-ВМС, що відбулися через 58–107 міс після припинення лікування [18].

Інший мета-аналіз, який включав 13 різних досліджень із загальною кількістю 126 жінок, демонструє об'єднану частоту рецидивів – 26% після початкової регресії, порівнюючи всі існуючі високоякісні дослідження перорального вживання прогестинів та ЛНГ-ВМС.

Більшість випробувань засвідчили, що ЛНГ-ВМС є кращою за індукцію гістологічної регресії після 6 міс терапії. Однак поточне подальше дослідження встановило, що після припинення терапії не спостерігалось відмінностей у швидкості рецидиву між групами лікування, але загальний рівень рецидивів був високий – 41%. Більшість рецидивів відбувалися протягом перших 6 міс після відміни терапії, проте рецидиви фіксували протягом усього 24-місячного періоду спостереження.

У жінок з ГЕ можуть реєструвати рецидиви після успішної первинної терапії прогестином. Подальше спостереження після реакції на терапію ГЕ необхідно продовжувати протягом років після відміни терапії.

Отже, спостереження ендометрія слід продовжувати після початкової регресії захворювання, але для яких пацієнтів і на який термін – залишається незрозумілим.

Небагато досліджень враховували прогностичні фактори для рецидиву ГЕ після терапії.

Клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку ГЕ у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі є:

- збільшення індексу маси тіла (ІМТ);
- хронічний стрес;
- шкідливі виробничі фактори;
- артеріальна гіпертензія;
- хронічні захворювання травного тракту;
- часті гострі респіраторно-вірусні та дитячі інфекції в анамнезі;
- безплідність;
- штучне переривання вагітності;
- порушення менструального циклу;
- тривале використання внутрішньоматкової спіралі;
- урогенітальні інфекції і/або бактеріальний вагіноз;
- запальні захворювання органів малого таза;
- міома матки;
- ендометріоз;
- кістозні утворення яєчників;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі [3].

У результаті аналізу дослідження 2017 року, у якому вивчали фактори, що впливають на рецидиви ГПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку, виявлено, що у жінок цієї вікової групи рецидиви ГПЕ спостерігаються у кожному четвертому випадку. Рівень гінекологічної захворюваності в анамнезі пацієнток з рецидивами ГПЕ істотно перевищував референтні значення. Урогенітальні інфекції не чинили статистично значущого впливу на рецидивність дифузних форм ГЕ. Проте ефективність лікування поліпів істотно залежала від генітальних інфекцій. Соматичні захворювання більш виражено погіршували перспективи лікування ГПЕ, ніж генітальна патологія. У якості особистісних предикторів рецидивної ГЕ відзначали невротичність, спонтанну агресивність, депресивність і емоційну лабільність.

Установлено, що ризики рецидивування поліпів ендометрія найтісніше асоціюються з аномаліями розвитку матки, маскуліним психотипом, хронічним ендометритом, інсомнією, цитомегаловірусною генітальною інфекцією, гіпертонічною хворобою та ожирінням. Шанси рецидивів ГЕ найбільш значуще підвищують захворювання печінки і щитоподібної залози, емоційна лабільність, ІМТ понад 27 кг/м², невротичність, інсомнія, депресивність і синдром вегетативної дисфункції. [5]

У одному із досліджень продемонстровано, що менопаузальний статус є незалежним прогностичним фактором для рецидиву у багатовимірному аналізі і що рівень естрогенів також має важливе значення.

У нещодавньому когортному дослідженні встановлено, що ІМТ 35 або вище є ще одним незалежним прогностичним фактором, який був сильно пов'язаний з неспроможністю ГЕ до регресу, а також із підвищеною тенденцією до рецидиву [17]. Перевищення ідеальної маси тіла на 15 кг підвищує ризик виникнення раку ендометрія у 3 рази, на 25 кг – у 10 разів. Зв'язок між ожирінням, підвищеним рівнем естрогену та підвищеним ризиком ГЕ і раку добре відомий [29].

Було встановлено, що підвищений рівень PRB у залозах та низький рівень PRA у стромальних клітинах відрізняють осіб високого ризику від осіб з постійною ремісією, але для підтвердження прогностичної цінності цих маркерів будуть потрібні рандомізовані дослідження з більшими зразками [13].

Слід зазначити особливості введення жінок з рецидивною ГЕ.

Корекція метаболічних порушень повинна обов'язково входити до комплексу терапії хворих з ГПЕ і ожирінням.

Сукупність гормональних і метаболічних порушень, в основі яких лежать інсулінорезистентність, абдоминальне

ожиріння і дисліпідемія, призводять до розвитку метаболічного синдрому. Ожиріння андройдного типу є одним з головних факторів ризику розвитку ГЕ. Під дією ароматази жирової тканини відбувається перетворення андрогенів в естрогени, головним чином андростендіону в естрон, який має найвищу онкогенну активність [10]. Хронічна ановуляція у поєднанні з гіперестрогенією стимулюють проліферативні процеси ендометрія.

На тлі розгорнутої картини метаболічного синдрому ефективність гормонального лікування ГЕ знижується, розвиваються часті рецидиви захворювання, що призводить до необхідності проведення радикальної операції – гістеректомії [4, 15, 26].

Розвиток хронічної ановуляції можливий також при різних формах гіперандрогенії, що зумовлює необхідність проведення досліджень гормонального статусу.

Основними етіологічними факторами є [7]:

- генетичні (расові, сімейні);
- фізіологічні (у спортсменів);
- посттравматичні;
- ятрогенні (у новонароджених після вживання матір'ю засобів з андрогенною дією);
- надниркові;
- яєчникові;
- гіпоталамо-гіпофізарні;
- генетичні хромосомні аномалії;
- гіпотироз.

Істинна гіперандрогенія може бути яєчникового або надниркового походження і мати функціональний або пухлинний генез.

Надниркові форми гіперандрогенії умовно поділяються на первинні та вторинні. До первинних можна віднести гіперплазію кори надниркових залоз і їхні пухлини.

Вторинну гіперандрогенію надниркового генезу виявляють при низці інших видів нейроендокринної патології, таких, як гіпоталамо-гіпофізарний синдром статевого дозрівання, хвороба Іценка–Кушинга, акромегалія та ін.

Підвищення продукції андрогенів яєчниками спостерігається при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпертекозі, деяких видах пухлин. Найбільш частою причиною яєчкової гіперандрогенії є СПКЯ.

Основні діагностичні критерії гіперандрогенії яєчково-го генезу:

- поява аменореї або олігоменореї після періоду нормальних регулярних менструацій, з початком статевого життя або після стресових ситуацій, прослідковується також обтяжена спадковість;
- морфотип жіночий з помірно вираженим гірсутизмом та ожирінням за жіночим типом;
- збільшення яєчників за даними УЗД і при лапароскопії, ановуляція на фоні відносної та абсолютної гіперестрогенії;
- лабораторні дані та результати гормональних проб (високий рівень тестостерону, ЛГ, підвищений індекс ЛГ/ФСГ, іноді гіперпролактинемія, позитивна проба з хоріонічним гонадотропіном та ін.).

На сучасному етапі важливо зазначити роль біомолекулярних маркерів у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів і відповідність ступеня їхньої активності морфологічним змінам ендометрія, адже розуміння базисних основ індукції клітинного росту, особливо в умовах пух-

линної трансформації тканин, є невід'ємною частиною правильного підходу до тактики ведення пацієнток із рецидивними ГПЕ [2].

У зв'язку з цим перспективним напрямком зниження частоти гіпер- і неопластичних процесів ендометрія є подальше вивчення патогенетичних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку цього захворювання і пошук шляхів їхньої фармакологічної корекції.

Проведені ІГХ-дослідження поглибили уявлення про патогенез ГПЕ, зокрема, було встановлено низьку експресію рецепторів до стероїдних гормонів (естрогенових – ER і прогестеронової – PGR), високу – до проонкогенних (K1-67) і низьку – до антионкогенних білків (p53) у пацієнток із комплексною ГЕ. Ці дані підтверджують високий ризик розвитку онкологічної трансформації ендометрія при комплексній ГЕ і недоцільність проведення гормональної терапії у цієї категорії хворих. Виявлені імуногістохімічні маркери розвитку ГПЕ дають змогу прогнозувати розвиток неопластичних змін і зумовлюють необхідність проведення цього дослідження.

У випадках неефективності консервативної терапії ГЕ показано хірургічне лікування. При неатипових формах ГЕ, особливо у жінок репродуктивного віку, в останні роки все частіше виконують гістероскопічну резекцію або абляцію ендометрія, тоді як при атипових формах перевага надається екстирпації матки. Проте за умов наявності тяжкої соматичної патології можливо застосування абляції ендометрія і при атипових формах, причому у будь-якому віці.

Генетичні дослідження, що дозволяють об'єктивно оцінити ступінь ризику малігнізації ГПЕ, тут вкрай доречні. Так, за виявлення стабільного геному у жінок з простою атиповою або комплексною ГЕ перспективною є консервативна терапія (позаяк мікросателітностабільні гіперплазії мають низький рівень прогресії і високий рівень регресії на фоні енд- і екзогенної прогестеронової стимуляції). А у випадках його мікросателітної нестабільності доцільно схилитися до хірургічного лікування, ураховуючи 100% ризик прогресування процесу в інвазивну карциному.

Поєднання абляції ендометрія з лапароскопічною двобічною аднексектомією при яєчкових формах гіперестрогенії є не тільки патогенетично обґрунтованим, але також високо-ефективним методом, що дозволяє попередити виникнення рецидивів, підвищити ефективність проведеного лікування, уникаючи радикальної хірургічної операції, поліпшити якість життя і здоров'я жінки.

Ключовим є визначення оптимального обсягу ендоскопічної операції та схеми післяопераційної терапії у лікуванні рецидивної ГЕ у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі на підставі виявлених особливостей оваріального резерву.

Із використанням розробленого комплексу клініко-лабораторних досліджень (включаючи ІГХ-дослідження) можна виділити групи ризику рецидивування гіперпластичних процесів і можливої малігнізації ендометрія і своєчасно призначити пацієнткам хірургічне лікування.

У науковому напрямку вивчення ГПЕ найбільш складною та досі невирішеною є проблема саме рецидивних ГЕ, що зумовлює актуальність її подальшого дослідження та розроблення і вдосконалення діагностичних і лікувальних алгоритмів.

Сведения об авторе

Толстанова Галина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 611-07-84. E-mail: tolstanova.galyna@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію // Жіноче здоров'я. – 2012. – № 6 (30). – 1 (31).
2. Весіч Т.Л., Тучкіна І.О., Гузь І.А., Благовещенський Р.Є. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію // Міжнародний медичний журнал. – 2019. – Т. 25, № 1 (97). – С. 52–57.
3. Візір К.М., Дубініна В.Г. Фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі // Здоров'я жінки. – 2015. – № 2 (98). – С. 111–113.
4. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 748–757.
5. Корнієнко С.М. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному і пременопаузальному періоді: що впливає на рецидиви // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2017 – № 2 (72). – С. 39–47.
6. Леваков С.А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 33–36.
7. Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 47–51.
8. Свиридова, Н.И. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.В. Каченко, Л.В. Исаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 25–28.
9. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.О., Мигайчук М.В. Комплексная терапия гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста // Ліки України плюс. – 2010. – № 3 (12). – С. 32–35.
10. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. Метаболический синдром и гиперпролиферативные процессы эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 2 (16). – С. 61–69.
11. Толстанова Г.А. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2016. – Вип. 27, част. 2. – С. 156–163.
12. Толстанова Г.О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безплідності // Здоров'я жінки. – 2018. – № 5 (131). – С. 108–110.
13. Толстанова Г.О. Хронічний ендометрит – як причина жіночого безпліддя: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2016 – Вип. 27, част. 2. – С. 261.
14. Фон Вульф М., Шлуге П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Пер. с нем. под ред. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – С. 127–129; 378–380.
15. Чернуха Г.Е. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 51–585.
16. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology Committee opinion no. 631 / Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology // Obstetrics & Gynecology. – Vol. 125, No. 5. – P. 1272–1278.
17. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. /LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – № 11. – P. 2966–2971.
18. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK /Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 203, № 6. – P. 547.E1-547.E10
19. Gültekin M. Management of endometrial hyperplasia / M. Gültekin, U. Dogan, G. Aksan // Minerva Ginecol. – 2016. – № 62 (5). – P. 433–445.
20. Hyun Jong Park, You Shin Kim, Tae Ki Yoon and Woo Sik Lee. Chronic endometritis and infertility. – 2016. – № 43 (4). – P. 185–192.
21. Kane S. E. Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution / S.E. Kane, J.L. Hecht // International Journal of Gynecological Pathology. – Vol. 31, No. 2. – P. 160–165.
22. Lacey, J. V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J.V. Lacey, V.M. Chia // Maturitas. – 2009. – Vol. 63, Issue 1. – P. 39–44.
23. Owings R.A. Endometrial intraepithelial neoplasia / R.A. Owings, M. Quick // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 138, No. 4. – P. 484–491.
24. Raffone A. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? a systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 299, No. 5. – P. 1233–1242.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia / RCOG / BSGE Green-top Guideline. – 2016. – February, 67.
26. Simmons R.S. et al. The metabolic syndrome useful concept or clinical tool Report of WHO Expert consultation // Diabetologia. – 2011. – Vol. 53, No 1. – P. 151–158.
27. Travaglino A. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: who versus ein criteria / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // Histopathology. – 2018. – Vol. 74, No. 5. – P. 676–687.
28. Usubutun A. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists / Usubutun, G. L. Mutter, A. Saglam [et al.] // Modern Pathology. – 2012. – Vol. 25, No. 6. – P. 877–884.
29. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A. /Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone // Gynecological Oncology. – 2003. – № 91. – P. 526–533.

Статья поступила в редакцию 01.06.2020