DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг?

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉*omekan@mail.ru*

Аннотация
На настоящий момент гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одной из наиболее актуальных гинекологических нозологий. Ключевыми факторами риска ГЭ являются артериальная гипертония, сахарный диабет и ожирение, в комплексе характеризующиеся как метаболический синдром. Частота развития ГЭ и рака эндометрия растет прямо пропорционально повышению распространенности метаболического синдрома среди пациенток XXI в. На настоящий момент существует четкая гистологическая градация ГЭ на атипичную форму и ГЭ без атипии, что является ключевым фактором для определения стратегии клинического менеджмента (консервативная или хирургическая). Однако наиболее важной проблемой ГЭ является высокая частота рецидивов после консервативной терапии. В этой связи необходимо рассмотреть современные возможности профилактики рецидивов ГЭ без атипии у пациенток разных возрастов.
Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, левоноргестрел, гестагены, профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия, комбинированные оральные контрацептивы, гестоден.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Долгов Е.Д., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг? Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 21–30. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to escape the vicious circle?

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Marina B. Khamoshina, Evgenii D. Dolgov, Irina A. Mullina, Yuliia S. Artemenko

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Today, endometrial hyperplasia (EH) is among the most relevant gynecological entities. Arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity, the combination of which is referred to as metabolic syndrome, are the key risk factors of EH. The incidence of EH and endometrial cancer grows proportionally based on the rapid increase in the prevalence of this set of symptoms among patients in the 21st century. Currently, there is a clear histological gradation of EH into atypical form and EH without atypia, which represents a key factor of the clinical management strategy (conservative or surgical) determination. However, high EH relapse rate after conservative treatment is the most important challenge of EH. In this regard, it is necessary to consider modern options for prevention of recurrent EH without atypia in patients of different ages.
Key words: endometrial hyperplasia, levonorgestrel, gestagens, prevention of recurrent endometrial hyperplasia, combined oral contraceptives, gestodene.
For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Dolgov E.D., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to escape the vicious circle? *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 21–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Гиперплазия эндометрия – неотъемлемый спутник цивилизации

На настоящий момент главным трендом современной медицины является концепция «4П»: персонализация, предиктивность, превентивность и партисипативность. Безусловно, мировое медицинское сообщество шло к этому достаточно долго, однако в определенный момент стало очевидно, что лучше, проще, практичнее и выгоднее (с финансовой точки зрения) прогнозировать и предотвращать развитие ряда заболеваний еще на этапе их зарождения. Однако концепция «4П» не подразумевает еще один необходимый и основополагающий критерий – мультидисциплинарность, которая предполагает тесное взаимодействие врачей разных специальностей для осуществления эффективного клинического менеджмента пациентов и пациенток. В этой связи необходимо отметить, что акушер-гинеколог – это главный специалист в контексте мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток всех возрастов.

Данный тезис подтверждается ежедневно, ведь любая верифицированная коморбидность может быть фоном или первопричиной той или иной гинекологической нозологии. Исходя из этого, важно упомянуть о пандемии XXI в., захватившей человечество на всех континентах. Речь, конечно же, идет об ожирении. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2022 г.), ожирение отмечается у 60% взрослого населения планеты и практически у каждого третьего ребенка [1]. При этом существенный скачок прироста (в 2 раза) числа людей с избыточной массой тела и ожирением произошел именно в период с 1975 по 2016 г., что характеризует данную нозологию как самую настоящую «болезнь цивилизации» [2]. Однако

наиболее важной проблемой является влияние ожирения на общий коморбидный фон пациентки, поскольку оно является неотъемлемым спутником и своего рода триггером метаболического синдрома (МС), который, согласно современному пониманию, именуется как metabesity и подразумевает целый нозологический комплекс, включая ожирение, артериальную гипертонию (АГ), инсулинорезистентность и гиперлипидемию, с общей патогенетической основой [3]. И в этой связи необходимо отметить, что данный нозологический континуум ассоциирован с развитием ряда гинекологических заболеваний в связи с чрезмерным развитием жировой клетчатки, активно участвующей в процессах внегонадного синтеза эстрогенов, о чем будет упомянуто несколько ниже.

Доказано, что МС является прямым фактором риска (ФР) развития ряда злокачественных новообразований: аденокарциномы эндометрия, рака яичников, рака молочной железы, рака щитовидной железы и др. [4, 5]. Однако все же наиболее специфичным «сателлитом» МС является именно рак эндометрия (РЭ), распространенность которого возрастала пропорционально увеличению численности населения с верифицированным ожирением. На настоящий момент РЭ занимает 1-е место в развитых странах и 2-е место в мировой структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, сместив рак шейки матки на 3-е место, и данный факт обусловлен беспрецедентным повышением распространенности metabesity среди женщин. Так, по данным Американского онкологического общества, более 70% случаев РЭ ассоциированы с избыточной массой тела [16]. Согласно статистическим данным, на настоящий момент распространенность РЭ – 8,7 случая/100 тыс. женщин [6]. И в этой связи необходимо отметить, что если РЭ является состоявшимся «последствием», в основе своей требующим радикальной тактики, то гиперплазия эндометрия (ГЭ) является предиктором последующей злокачественной трансформации, исходя из чего клиницист еще может выбрать путь консервативного ведения (хотя и не всегда) у данной когорты пациенток.

ГЭ – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией желез эндометрия и увеличением соотношения «железы/строма» (ВОЗ) [7, 8]. Морфологически гиперплазию подразделяют на две основные формы:

1) ГЭ без атипии;

2) ГЭ с атипией.

Необходимо упомянуть, что распространенность ГЭ без атипии существенно выше, а сама она является более благоприятной с точки зрения прогноза: у 80% пациенток ГЭ без атипии спонтанно регрессирует, у 3–10% прогрессирует до атипичной формы и у 1–5% женщин прогрессирует до РЭ [11–14]. Важно отметить показатель распространенности ГЭ у пациенток в периоде менопаузального перехода, который составляет 121 случай/100 тыс. женщин в Южной Корее и 270 случаев/100 тыс. женщин в Северной Америке [9]. В свою очередь, в когорте пациенток репродуктивного возраста распространенность ГЭ достигает 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин [15]. Исходя из этого, важно отметить высокую распространенность ГЭ во всех возрастных когортах. Кроме того, считается, что пик заболеваемости ГЭ приходится именно на период пери- и постменопаузы. В этой связи важно отметить результаты исследования североамериканских коллег S. Reed и соавт. (2009 г.), включающего полмиллиона женщин. Было выявлено, что распространенность ГЭ у пациенток до 30 лет оказалась наименьшей (всего 6 случаев на 100 тыс. женщин), при этом наибольшая распространенность ГЭ отмечалась у пациенток в возрасте 50–54 лет [29]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о пике манифестации ГЭ у пациенток пери- и постменопаузального возраста.

Таблица 1. ФР ГЭ [17]
Table 1. Endometrial hyperplasia (EH) risk factors [17]

Группа факторов	Основные ФР
Менструальные	1. Постменопауза
	2. Отсутствие родов в анамнезе
	3. Раннее менархе и поздняя менопауза
	4. Хроническая ановуляция
Ятрогенные	1. Длительное воздействие экзогенных эстрогенов
	2. Длительная терапия тамоксифеном
Коморбидные	1. Ожирение
	2. СД 2
	3. АГ
	4. Бесплодие
	5. СПКЯ
	6. Андрогенсекретирующие опухоли
	7. Синдром Линча 2-го типа
Генетические	1. Однонуклеотидные полиморфизмы генов (CYP2D6, CYP17, COMT, APOE, HFE)
	2. Мутации генов PTEN, K-ras, β-катенина, PIK3CA
	3. Делеции на коротком плече chr-8, MSI
Воспалительные	Длительно персистирующий воспалительный процесс с циркулированием провоспалительных цитокинов и факторов роста (ФНО-α, PCNA, ЭФР, Fas, ИПФР-1, NF-κB, ИЛ-22)

Примечание. PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток.

Однако проблемой внутри проблемы является высокая частота рецидивов гиперпластических процессов в эндометрии после лечения. Согласно имеющимся данным, распространенность рецидивов ГЭ после проведенной терапии достигает 25% [10]. Кроме того, отмечается, что частота рецидивирования ГЭ после стандартного 6-месячного курса терапии гестагенами (что составляет основу консервативного лечения ГЭ) спустя 2 года и вовсе может достигать 40%, при этом наиболее часто рецидивы отмечаются у пациенток с ожирением (индекс массы тела >35 кг/м^2) [16].

В этой связи необходимо описать ключевые патогенетические стигмы ГЭ, а также отметить современные алгоритмы лечения пациенток данной когорты и иннова-

Таблица 2. Основные причины рецидивирования ГЭ
Table 2. Main causes of EH recurrence

Группа факторов	Основные ФР
Менструальные	Хроническая ановуляция
Коморбидные	1. Ожирение
	2. СД 2
	3. АГ
	4. СПКЯ
Генетические	1. Однонуклеотидные полиморфизмы генов (CYP2D6, CYP17, COMT, APOE, HFE)
	2. Мутации генов PTEN, K-ras, β-катенина, PIK3CA
	3. Делеции на коротком плече chr-8, MSI
Воспалительные	Хронический эндометрит
Ятрогенные	Терапия длительностью менее 6 мес

ционные возможности профилактики возврата ГЭ de novo.

Патогенез и ФР ГЭ – ключ к пониманию основ

Важно отметить, что распространенность гиперпластических процессов эндометрия с течением времени будет лишь расти. Как мы выше отметили, это, безусловно, связано с существенным увеличением доли населения с метаболическими нарушениями. Исходя из этого, необходимо отметить сформулированные и общепринятые на настоящий момент ФР развития ГЭ, сгруппированные в отдельные кластеры в зависимости от основного механизма действия (табл. 1) [17].

Как мы выше отметили, ключевыми ФР, способствующими развитию ГЭ, являются ключевые составляющие МС: ожирение, сахарный диабет (СД) и АГ [18]. И, безусловно, данный факт объясняет наличие неуклонной тенденции к повышению распространенности ГЭ.

Однако не менее важно отметить главные причины рецидивирования ГЭ, которые во многом совпадают с основными ФР (табл. 2). Это связано прежде всего с наличием так называемых немодифицируемых ФР (включая менструальные, генетические и коморбидные). Однако в отношении модифицируемых паттернов также отмечается ряд благоприятных для рецидивирования факторов. Учитывая длительность терапии ГЭ (которая составляет, как правило, 6 мес), не представляется возможным устранить за столь короткий срок ключевые коморбидности – АГ, СД и ожирение. И в связи с этим даже у пациентки, которой удалось модифицировать свой образ жизни и уже достичь определенных результатов (снижение массы тела), все равно отмечаются остаточные явления, хотя и в меньшем объеме, которые способствуют развитию ГЭ de novo.

Исходя из сказанного, необходимо рассмотреть ключевые патогенетические механизмы ГЭ и определить связующие звенья между данной нозологией и отмеченными ФР.

Рецепторно-стероидная дисрегуляция

Доказано, что в абсолютном большинстве развитие ГЭ провоцирует избыточное воздействие эстрогенов на эндометриальную ткань. Точками приложения эстрогенов являются хорошо известные ERα и ERβ – рецепторы, взаимодействие с которыми активирует ряд внутриклеточных процессов (активация киназных систем), усиливающих транскрипцию генов-мишеней, регулирующих процессы пролиферации, воспаления и неоангиогенеза [19]. На настоящий момент доказано, что избыточное воздействие гормонов эстрогенового ряда способствует развитию ГЭ, что является нерушимым постулатом существующей на настоящий момент патогенетической концепции ГЭ [20]. В этой связи необходимо отметить, что все последующие патогенетические механизмы ГЭ будут спровоцированы именно избыточным воздействием эстрогенов на специфические рецепторы эндометрия, что характеризует данный этап патогенеза ГЭ как базовый или фундаментальный.

При этом весьма важной является градация данного воздействия на количественную и качественную формы. В первом случае у пациенток отмечается гиперпродукция гормонов эстрогенового ряда (как гонадная, так и внегонадная), способствующая активации пролиферативных процессов в эндометрии с последующим развитием гиперплазии. В группу нозологий, приводящих к гиперпродукции эстрогенов, можно отнести гранулезоклеточные опухоли яичников, андрогенсекретирующие опухоли надпочечников (за счет повышения конверсии периферическими тканями андрогенов в эстрогены), а также синдром поликистозных яичников – СПКЯ (фенотип С – за счет повышенной конверсии андрогенов в эстрогены жировой тканью) [21, 22]. Кроме того, к гиперпродукции эстрогенов приводит уже не раз отмеченное нами ожирение, которое способствует снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, и активации процессов ароматизации андрогенов в эстрогены в адипоцитах [23].

С другой стороны, необходимо отметить причины качественных нарушений стероидно-рецепторных взаимодействий при ГЭ. В данном случае наиболее важными паттернами патогенеза ГЭ являются прогестеронодефицитные состояния, к которым относятся хроническая ановуляция (в том числе СПКЯ с ановуляцией) и ассоциированное с ней бесплодие, недостаточность лютеиновой фазы и атрезия фолликула. Важно отметить, что прогестерон является пролиферативным «антагонистом» эстрогенов за счет снижения экспрессии рецепторов эндометрия к данной группе гормонов. Кроме того, прогестерон стимулирует дифференцировку клеток, блокируя экспрессию эстрогеновых рецепторов, а также увеличивает скорость деградации белков ER-рецепторов [26]. Важно отметить, что на настоящий момент выявлено два подтипа прогестероновых рецепторов: PR-A и PR-B. При этом было доказано, что рецидивирование ГЭ без атипии ассоциировано со снижением стромальной экспрессии PR-A и повышением экспрессии железистых PR-B рецепторов [24, 25].

Иммунологическая дисрегуляция и роль ФР в патогенезе ГЭ

Не менее важным звеном патогенеза ГЭ является нарушение локальной иммунной регуляции. Одними из главных участников поддержания иммунного гомеостаза являются Т-лимфоциты, подразделяющиеся на Т-хелперы, Т-киллеры и Т-супрессоры. Наиболее важную роль в формировании иммунотолерантности имеют именно Т-супрессоры (или Т-регуляторные клетки – Tregs), которые дифференцируются из наивных $CD4^+$ Т-клеток за счет активации транскрипционного фактора FOXP3, стимулирующего созревание Т-супрессоров в тимусе и на периферии. Данный тип Т-лимфоцитов способствует поддержанию иммуннологической толерантности к тканям организма и подавляет онкосупрессорные эндогенные процессы. В этой связи FOXP3-положительные Т-регуляторные клетки играют важную роль в патогенезе ГЭ с последующим переходом в эндометриальную интраэпителиальную неоплазию и аденокарциному эндометрия за счет угнетения противоопухолевых процессов [27].

Вместе с тем необходимо отметить роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ГЭ. Согласно имеющимся данным, действительно, гиперэстрогения является ключевым триггером развития ГЭ, однако для последующего перехода в атипию и злокачественной трансформации необходимо влияние других патогенетических факторов, одними из которых являются провоспалительные цитокины. Доказано, что интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) являются маркерами воспалительного процесса в стенке матки, способствующими прогрессированию гиперпластических процессов в эндометрии [28].

В свою очередь, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) отмечается у пациенток при ожирении. При этом ФНО-α способствует активации сигнальных путей ядерного фактора κB (NF-κB) и Jak/STAT, а ИЛ-6 связывается со специфическим рецептором IL-6Rα и опосредованно активирует пути Jak/STAT1 и STAT3. В ходе данных взаимодействий каждый указанных цитокинов приводит к усилению митогенных, антиапоптотических и провоспалительных процессов, потенцируя патогенетические механизмы ГЭ [14].

Кроме того, у пациенток с МС отмечается гиперэкспрессия различных факторов роста (трансформирующего фактора роста β – ТФР-β, эпидермального фактора роста – ЭФР, инсулиноподобного фактора роста 2 – ИПФР-2). Активация ТФР-β также приводит к активации сигнальных путей NF-κB и Jak/STAT, а повышение экспрессии ЭФР и ИПФР-2 активирует внутриклеточные протеинкиназные системы (PI3K и MAPK) и ингибирует онкосупрессорный протеин p53, что также способствует реализации митогенного и антиапоптотического эффектов [23].

Таким образом, нам удалось рассмотреть ключевые патогенетические стигмы ГЭ как одного из главных спутников МС и ряда гинекологических (и не только) коморбидностей. Важно отметить, что базисом всех последующих патогенетических взаимодействий является стероидно-рецепторная дисрегуляция за счет абсолютной или относительной гиперэстрогении. Однако развитие всех последующих патогенетических процессов обусловлено воздействием других факторов (иммунная дисрегуляция и гиперэкспрессия факторов роста), что в результате приводит к нарушению гистоархитектоники эндометрия, гиперплазии, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и в конечном итоге аденокарциноме эндометрия.

Современные возможности лечения и профилактики рецидивов ГЭ

На настоящий момент основными стратегиями лечения ГЭ являются хирургическая и консервативная. И в этой связи важно отметить, что ключевой стратифицирующей характеристикой при осуществлении клинического менеджмента пациенток с ГЭ является гистологическая градация заболевания в соответствии с классификацией ВОЗ (2014 г.) на ГЭ без атипии и ГЭ с атипией.

Лечение ГЭ с атипией

• Согласно международным (2023 г.) и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток с атипичной ГЭ предпочтительным методом лечения является гистерэктомия с сальпингэктомией или с придатками в зависимости от имеющихся ФР, коморбидностей и возраста пациентки [30, 31].

• Согласно международным (2023 г.) и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток репродуктивного возраста, желающих реализовать детородную функцию, возможно использование левоноргестрела в форме внутриматочной системы или пероральных гестагенов в непрерывном режиме и только после проведения врачебной комиссии с участием онколога и определения потенциальных рисков. При этом обязательно проведение патологоанатомического исследования биопсийного материала эндометрия 1 раз в 3 мес [30, 31].

Лечение ГЭ без атипии

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), в качестве первой линии терапии ГЭ без атипии рекомендовано использование левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) [30, 32, 33]. Согласно данным исследования, проведенного в Великобритании, на фоне двухлетнего использования ЛНГ-ВМС у 105 пациенток частота морфологического регресса (ЧМР) ГЭ составила 90% [17]. При этом, согласно результатам более масштабных исследований, ЧМР на фоне использования ЛНГ-ВМС достигает 100% [30]. Данный метод терапии обладает высоким профилем безопасности и не оказывает системного воздействия.

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), пациенткам, имеющим противопоказания или не желающим использовать ЛНГ-ВМС, рекомендована терапия пероральными гестагенами в

непрерывном режиме [30, 32, 33]. Согласно имеющимся данным, ЧМР на фоне использования пероральных гестагенов существенно уступает таковой у ЛНГ-ВМС (в 3 раза). Кроме того, пероральные гестагены обладают системным воздействием и имеют более низкий профиль безопасности [33]. На настоящий момент с целью лечения ГЭ без атипии используются три основных гестагена, ключевые характеристики которых указаны ниже:

1. Медроксипрогестерона ацетат (стандартная доза 10–20 мг/сут). На фоне использования данного гестагена частота полного морфологического регресса составляет 82% и частичного – 18%, при этом обобщенный показатель ЧМР при использовании медроксипрогестерона составляет 54,8% [34].

2. Мегестрола ацетат (стандартная доза 160–320 мг/сут). На фоне использования данного гестагена ЧМР ГЭ без атипии достигает 90%. Кроме того, данный гестаген обладает благоприятным профилем безопасности и слабо влияет на углеводный и липидный обмен [35, 36].

3. Норэтистерона ацетат (стандартная доза 5–10 мг). На настоящий момент выявлено, что из-за высокой частоты нежелательных явлений у пациенток низкая приверженность терапии. Кроме того, имеется ряд данных, свидетельствующих о частом возникновении резистентности к норэтистерону, частота которой варьирует от 12 до 53% [37].

• Согласно международным данным и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток с верифицированной ГЭ без атипии в сочетании с эндометриозом и миомой матки рекомендовано использовать агонисты гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) [17, 30]. Необходимо отметить, что данная группа препаратов при длительном использовании способствует развитию выраженной гипоэстрогении, что приводит к появлению ряда нежелательных эффектов: приливы, повышенная потливость и т.д. В этой связи при использовании аГнРГ более 6 мес необходимо назначение add-back-терапии препаратами для непрерывного режима менопаузальной гормональной терапии с целью предотвращения развития побочных эффектов.

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), при отсутствии результативности и/или прогрессировании ГЭ на фоне медикаментозной терапии рекомендовано проведение хирургического лечения: гистерэктомия, преимущественно лапароскопическим доступом, или резекция эндометрия в зависимости от репродуктивных планов пациентки [30, 33]. Согласно данным международных коллег, показаниями для проведения хирургического вмешательства при ГЭ без атипии являются:

1) прогрессирование ГЭ в атипичную форму;

2) отсутствие результатов медикаментозной терапии (низкая ЧМР) после 12 мес использования;

3) рецидивирующая ГЭ;

4) некупируемые аномальные маточные кровотечения на фоне медикаментозной терапии;

5) низкая комплаентность пациентки или отказ от медикаментозной терапии.

Современные возможности профилактики рецидивов ГЭ без атипии

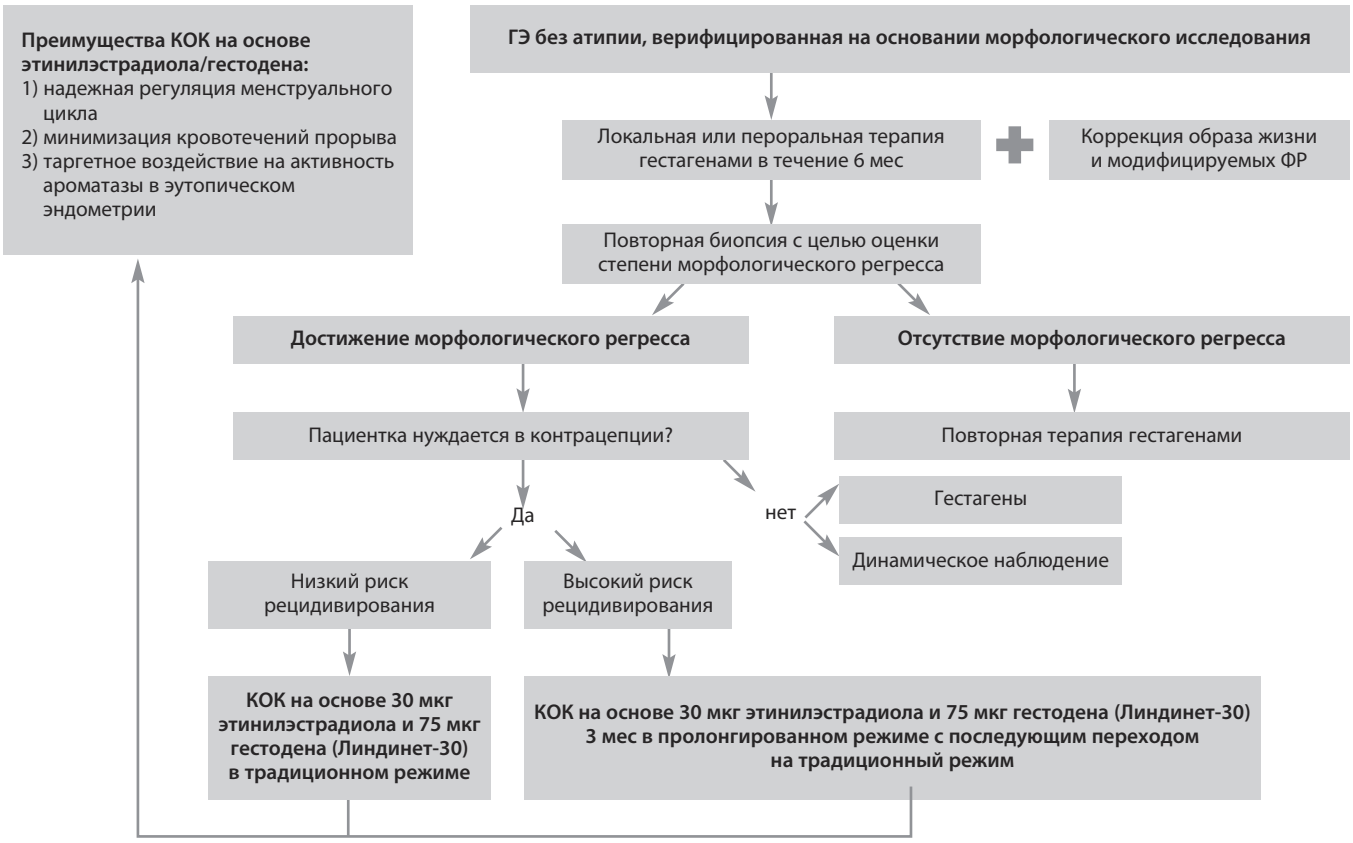
Как мы выше отметили, на настоящий момент частота рецидивирования ГЭ остается на высоком уровне. При этом необходимо помнить, что наряду с указанными методами консервативной терапии ГЭ без атипии необходима модификация образа жизни пациентки с наличием модифицируемых ФР, что позволит снизить потенциальные риски. Однако кроме комбинации модификации образа жизни и медикаментозной терапии ГЭ без атипии в посттерапевтическом периоде необходимо использование методов профилактики возврата гиперпластических процессов de novo, одним из которых является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Необходимо помнить, что КОК не являются методом лечения ГЭ и могут использоваться только в посттерапевтическом периоде (после достижения морфологического регресса гестагенами) у пациенток, нуждающихся в контрацепции. И на настоящий момент имеется четкое доказательное досье в отношении использования КОК с целью профилактики рецидивов ГЭ и профилактики развития РЭ у пациенток.

Необходимо отметить результаты исследования Y. He и соавт. (2021 г.), в которое вошли 109 пациенток с атипичной ГЭ или ранней аденокарциномой эндометрия с предшествующей терапией. Пациентки были разделены на 2 основные группы: пациентки 1-й группы (n=72) использовали поддерживающую терапию (прогестины, ЛНГ-ВМС или КОК), а во 2-й группе (n=37) не проводилась профилактика возврата ГЭ и РЭ de novo. В результате было выявлено, что у пациенток, использующих профилактическую терапию, частота рецидивов оказалась значимо ниже (p<0,001). При этом среди пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС и прогестины, число рецидивов составило 2 и 6 соответственно, в то время как у женщин, принимающих КОК, рецидивов вовсе не отмечалось [44].

По данным ретроспективного исследования L. Iversen и соавт. (2020 г.), было выявлено, что использование оральных контрацептивов существенно снижает риск развития РЭ в сравнении с пациентками, не использующими КОК (отношение шансов – ОШ 0,60; 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,73). При этом авторы отмечают, что более длительное использование КОК пропорционально снижает риск развития РЭ. В результате было доказано, что показатель снижения риска РЭ при использовании КОК составил 1,4 на 100 тыс. человеко-лет или 1 случай РЭ на каждые 71 400 женщин [43].

В заключение доказательного досье необходимо отметить исследование Y. Wang (2019 г.), направленное на изучение эффективности лечения ГЭ без атипии с помощью КОК (n=216) и оральных прогестинов (n=93). Было выявлено, что ЧМР оказалась значимо ниже в группе пациенток, принимающих КОК (93,52% против 86,02%; p=0,032; ОШ 2,35; 95% ДИ 1,06–5,21). При этом цикли-

Рис. 1. Алгоритм ведения пациенток оптимального репродуктивного возраста (до 35 лет), страдающих ГЭ без атипии, и преимущества использования КОК на основе этинилэстрадиола/гестодена.
Fig. 1. Algorithm for management of patients of optimal reproductive age (under 35 years) having EH without atypia and benefits of using COCs based on EE/gestodene.



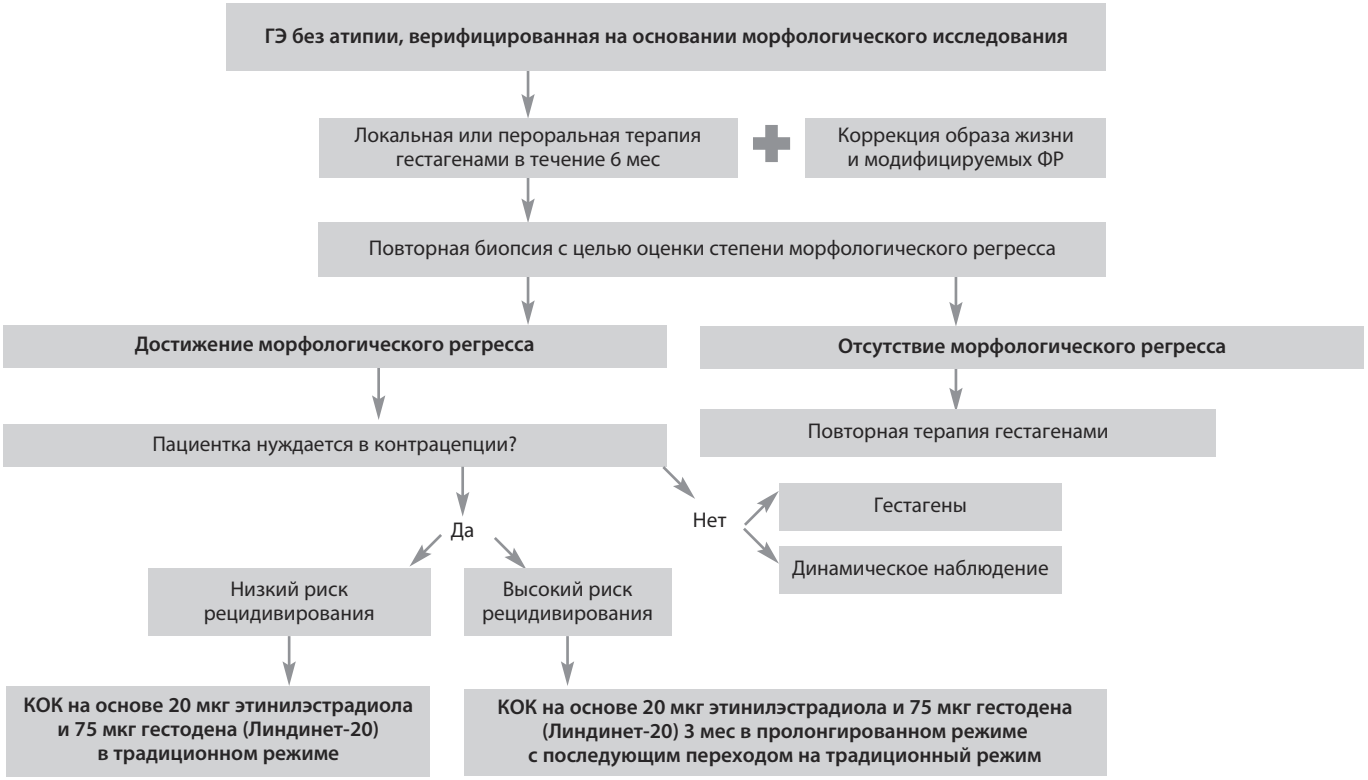
ческий режим использования КОК продемонстрировал превосходство над непрерывным в контексте развития морфологического регресса (95,11% против 84,38%; p=0,039; ОШ 3,60; 95% ДИ 1,12–11,55) [45].

При этом для клиницистов необходимо еще раз подчеркнуть, что **КОК на настоящий момент не являются методом лечения ГЭ**, а продемонстрированные результаты отражают лишь перспективы гормональной терапии пациенток данной когорты с целью надежной контрацепции с дополнительными преимуществами.

Таким образом, КОК зарекомендовали себя как надежная группа препаратов для профилактики рецидивирования ГЭ и предотвращения развития РЭ. Но вместе с тем необходимо выделить одного из главных представителей данной фармакологической группы, успешно редуцирующего риски возврата ГЭ без атипии de novo – КОК на основе этинилэстрадиола 20 или 30 мкг и гестодена 75 мкг (Линдинет-20 и Линдинет-30 соответственно). Важно отметить, что на настоящий момент гестоден является самым мощным гестагеном, исходя из пероральной дозы [38–40]. Кроме того, доказано, что гестоден обладает высоким профилем эффективности в контексте профилактики развития гиперпластических процессов эндометрия за счет успешного подавления овариального стероидогенеза и снижения транскрипции гена ароматазы P-450 в эутопическом эндометрии [41, 42]. Кроме того, нужно помнить о том, что гестоден обладает высокой прогестагенной активностью и селективностью при пероральном введении и не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. А высокий профиль безопасности и минимальное воздействие на эндокринно-метаболический профиль пациентки характеризует данный прогестин как наиболее удачный в качестве использования его как противорецидивной меры в отношении ГЭ без атипии у пациенток, нуждающихся в надежной контрацепции. В этой связи важно отметить, что гестоден – это гестаген «с запасом» для антипролиферативного эффекта в эутопическом эндометрии. Таким образом, КОК на основе этинилэстрадиола/гестодена является наиболее удачным решением у пациентки после достижения морфологического регресса ГЭ без атипии с нерегулярным менструальным циклом/расстройствами менструации в анамнезе, нуждающейся в контрацепции. При этом в ходе определения противорецидивной тактики необходимо учитывать возраст и потребности самой пациентки. В этой связи нами были разработаны алгоритмы ведения пациенток с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в зависимости от возраста (рис. 1–3).

Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет), страдающих ГЭ без атипии.
Fig. 2. Algorithm for management of patients of late reproductive age (over 35 years) having EH without atypia.

Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток в перименопаузе, страдающих ГЭ без атипии.
Fig. 3. Algorithm for management of perimenopausal patients having EH without atypia.



Заключение

Таким образом, нам удалось рассмотреть один из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии – ГЭ. Данная нозология является прямым отражением тех тенденций развития прогрессивного мира, которые мы наблюдаем уже не одно десятилетие. Стремительное повышение распространенности МС в целом и ожирения в частности накладывает свой отпечаток и на эпидемиологические данные ГЭ и РЭ, поскольку на настоящий момент совершенно точно доказана взаимосвязь между данными состояниями.

Важно отметить, что терапевтическая тактика пациенток с ГЭ избирается исключительно исходя из морфологической стратификации на формы ГЭ с и без атипии. В первом случае совершенно оправданна хирургическая тактика лечения пациенток для предотвращения рисков малигнизации, однако при желании пациентки реализовать репродуктивную функции при курации врача-онколога возможно рассмотрение консервативной тактики ведения. При этом следует информировать пациенток о высокой частоте рецидивов до 26% атипической гиперплазии и сопутствующего РЭ в 40–60% случаев, что свидетельствует о необходимости проведения своевременной гистерэктомии.

Вместе с тем у пациенток с ГЭ без атипии за счет низкой частоты малигнизации наиболее оправданна консервативная тактика лечения, при этом возможность хирургического вмешательства может быть рассмотрена при наличии четких/индивидуальных показаний.

Однако основной проблемой ГЭ остается высокая частота рецидивирования после консервативной терапии. В этой связи мы описали КОК как один из наиболее удобных, доступных и эффективных методов профилактики возврата ГЭ без атипии de novo и превенции РЭ у пациенток после терапии и достижения полного морфологического регресса, нуждающихся в контрацепции. При этом наиболее удачным с точки зрения антипролиферативного потенциала в отношении эутопического эндометрия является КОК на основе этинилэстрадиола и гестодена (Линдинет). Важно помнить о том, что гестоден обладает с высокой прогестагенной активностью и селективностью при пероральном введении и не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. Кроме того, выше нам удалось отобразить ключевые профилактические алгоритмы использования данного КОК для профилактики ГЭ без атипии у пациенток различных возрастов.

Таким образом, необходимо отметить, что ГЭ – это неотъемлемое заболевание прогрессивного мира, распространенность которого со временем будет только расти. При этом на настоящий момент клиницист обладает арсеналом эффективных методов лечения. Однако наиболее важным критерием успешной терапии является отсутствие рецидивирования, чего на настоящий момент в контексте ГЭ без использования профилактических противорецидивных гормональных методов избежать практически невозможно. И в этой связи клиницист должен не просто помогать пациентке достичь полного морфологического регресса ГЭ, но и закреплять полученный результат, тем самым разрывая тот самый порочный круг, из которого, как казалось ранее, невозможно выбраться.

Публикация выполнена в рамках проекта №030145-0-000.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. World health organization. 2022.
2. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб., 2017.
   Uspensky Yu.P., Petrenko Yu.V., Gulunov Z.Kh. et al. Metabolic syndrome. Tutorial. SPb., 2017 (in Russian).
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism 2019; 92: 121–35.
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. Доктор.Ру. 2023; 22 (1): 11–5. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15
   Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Metabesity in women: long-term health consequences. Doctor.Ru. 2023; 22 (1): 11–5. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15 (in Russian).
6. Global Cancer Observatory. Available at: https://gco.iarc.fr
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. Vol 4. 5th ed. Lyon, 2020.
8. Reed SD, Newton KM, Clinton WL et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (6): 678-e1.
9. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2022; 271: 158–71.
10. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 1499–505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002699
11. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56 (2): 403–12. DOI: 10.1002/1097-0142(19850715)56:23.0.co;2-x
12. Пономаренко И.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н. и др. Полиморфизм rs222003 гена GC как предиктор развития гиперплазии эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 28–33.
    Ponomarenko I.V., Verzilina I.N., Sorokina I.N. et al. Polymorphism rs222003 of the GC gene as a predictor of the development of endometrial hyperplasia. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019; 18 (6): 28–33 (in Russian).
13. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas 2009; 63 (1): 39–44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005
14. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е. и др. Профилактика гиперплазий эндометрия в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (1): 101–6. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106
    Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Orekhov R.E. et al. Prevention of endometrial hyperplasia in the reproductive period. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2022; 21 (1): 101–6. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106 (in Russian).
15. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 46–58.
    Orazov M.R. Controversial issues in the management of patients with endometrial hyperplasia. Obstetrics and gynecology. 2016; 3: 46–58 (in Russian).
16. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. BJOG 2016; 123 (9): 1512–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13763
17. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol 2016; 27 (1).

18. Morice P, Leary A, Creutzberg C et al. Endometrial cancer. Lancet 2016; 387 (10023): 1094–108.
19. Gibson DA, Saunders PT. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues – a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. Mol Cell Endocrinol 2012; 348 (2): 361–72.
20. Gibson DA, Saunders PT. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. Endocr Relat Cancer 2014; 21 (2): T13–31.
21. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403–12.
22. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 368–78.
23. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. Cell Biochem Function 2016; 34 (8): 533–45.
24. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Муллина И.А., Леффад Л.М. Патогенез рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии. Трудный пациент. 2021; 19 (6): 36–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Leffad L.M. Pathogenesis of recurrent endometrial hyperplasia without atypia. Difficult patient. 2021; 19 (6): 36–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39 (in Russian).
25. Slettenn ET, Arnes M, Lysa LM et al. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. Anticancer Res 2017; 37: 2529–36.
26. Fazleabas AT, Braundmeier A, Parkin K. Endometriosis-Induced Changes in Regulatory T Cells – Insights Towards Developing Permanent Contraception. Contraception. Published online. 2015. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.06.006
27. Khan D, Patel R. Role of immune dysregulation in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. 2022.
28. Polikarpova AV, Levina IS, Sigai NV et al. Immunomodulatory e ff ects of progesterone and selective ligands of membrane progesterone receptors. Steroids 2019; 145 (January): 5–18. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.02.009
29. Reed SD, Newton KM, Clinton WL et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (6): 678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
30. Федеральные клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». 2021.
Federal clinical guidelines "Endometrial hyperplasia". 2021 (in Russian).
31. American's College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guideline «Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia», September 1, 2023.
32. Erratum to "Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia" [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 41/12 (2019) 1789–1800]. J Obstet Gynaecol Canada 2020; 42 (10).
33. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/
34. Vereide AB, Arnes M, Straume B et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. Gynecol Oncol 2003; 91: 526–33.
35. Güven M, Dikmen Y, Terek MC et al. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. Arch Gynecol Obstet 2001; 265: 183–6.
36. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 316–22.
37. Brun JL, Belaisch J, Rivel J, Hocké C. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments. Gynecol Obstet Fertil 2002; 30: 244–51.
38. Philibert D, Bouchoux F, Degryse M et al. The pharmacological profile of a novel norpregnance progestin (trimegestone). Gynecol Endocrinol 1999; 13 (5): 316–26. DOI: 10.3109/09513599909167574
39. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr Rev 2013; 34 (2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
40. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Новрузова Н.Х. Субмукозная миома матки и гиперплазия эндометрия: принципы лечения в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 136–42.
Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Novruzova N.Kh. Submucous uterine fibroids and endometrial hyperplasia: principles of treatment in the reproductive period. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2020; 19 (2): 136–42 (in Russian).
41. Fraser IS, Kovacs GT. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. Med J Aust 2003; 178 (12): 621–3. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05387.x
42. Maia HJr, Casoy J, Correia T et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. Gynecol Endocrinol 2006; 22 (10): 547–51. DOI: 10.1080/09513590601005375
43. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: a retrospective cohort study of Danish women. Contraception 2020; 102 (3): 152–8.
44. He Y, Wang J, Wang Y et al. Maintenance Therapy Can Improve the Oncologic Prognosis and Obstetrical Outcome of Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: A Multicenter Retrospective Study. Front Oncol 2021; 11: 808881.
45. Wang Y, Nisenblat V, Tao L et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. J Gynecol Oncol 2019; 30 (3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Муллина Ирина Александровна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 30.11.2023
Поступила после рецензирования: 05.12.2023
Принята к публикации: 07.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Marina B. Khamoshina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Irina A. Mullina – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yuliia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 30.11.2023
Revised: 05.12.2023
Accepted: 07.12.2023