

К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия

А.Х. Биштави¹, О.А. Горных¹, В.Н. Гулиева², Н.Г. Чиковани², Х.Т. Гоголадзе²,
А.Ю. Костин³, А.Е. Иванов³, А.М. Чабров³, А.Г. Солопова², Ю.Ю. Табакман³, И.Б. Манухин¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ;

²кафедра акушерства и гинекологии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;

³онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Алла Халед Биштави haled72@mail.ru

Традиционное представление о роли гиперэстрогении в патогенезе гиперплазии эндометрия можно считать обоснованным только в отношении простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ). При сложной гиперплазии (СГЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ) избыточная пролиферация возникает только в железах эндометрия, не диффузно, а в виде очагов. Вне этих очагов в эндометрии нередко отмечаются признаки атрофии, что отражает состояние гипоестрогении.

Цель: изучить структуру патологических изменений эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и закономерности сочетания различных форм патологических изменений эндометрия.

Материал. Изучены результаты гистологического исследования эндометрия у 668 больных.

Результаты. Установлена структура патологических изменений при АМК. Различные изменения эндометрия вне очагов СГЭ и АГЭ обнаружены на фоне ПГЭ, полипоза, атрофического эндометрия — без какой-либо закономерности, что не подтверждает роль гиперэстрогении в патогенезе СГЭ и АГЭ.

Заключение. ПГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит циклической гормонотерапии прогестинами с целью профилактики ациклических кровотечений. При отсутствии АМК после ДВ при ПГЭ и СГЭ без атипии достаточно только наблюдение с регулярным контролем. При АГЭ показано хирургическое лечение.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, патогенез, тактика лечения

To the question of the pathogenesis of endometrial hyperplasia

A.Kh. Bishtavi¹, O.A. Gornikh¹, V.N. Gulieva², N.G. Chikovani², Kh.T. Gogoladze²,
A.Yu. Kostin³, A.Ye. Ivanov³, A.M. Chabrov³, A.G. Solopova², Yu.Yu. Tabakman³, I.B. Manukhin¹

¹Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Cancer Clinic № 1 Department of Health in Moscow

Traditional attitude towards the role of hyperestrogenia in endometrial hyperplasia pathogenesis can be considered cogent only in case of simple endometrial hyperplasia (SEH). In case of complex endometrial hyperplasia (CEH) and atypical endometrial hyperplasia (AEH) excessive proliferation occurs only in endometrial glands not diffusely but as pockets. The signs of atrophy are often registered outside these pockets that reflects the state of estrogens.

The aim: is to study the structure of pathological endometrial changes that patients with abnormal uterine bleeding (AUB) have and natural combination of various forms of pathological endometrial changes.

Material. The results of histological examination of endometrium collected from 668 patients have been studied.

Results. The structure of pathological changes that occur in case of AUB has been identified. Various endometrial changes outside CEH and AEH pockets against the background of SEH, polypoid, atrophic endometrium have been detected without any regularity; the fact that does not confirm the role of hyperestrogenia in CEH and AEH pathogenesis.

Conclusion. SEH being the result of estrogen and progesterone imbalance is subjected to cyclic progestin hormone therapy to prevent acyclic bleeding. Observation with regular control is acceptable in the absence of AUB after the curettage in case of SEH and CEH without atypia. In case of AEH surgical treatment is required.

Key words: endometrial hyperplasia, pathogenesis, treatment strategy

К изучению патогенеза гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) привлечены такие современные методы исследования, как гормональные, биохимические, молекулярно-генетические. Однако количественные показатели этих методов и их трактовка разными авторами не дают однозначных ответов на вопрос о закономерности возникновения различных форм ГППЭ и их трансформации от простых ги-

перплазий эндометрия (ПГЭ) до сложной гиперплазии (СГЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ), а также прогрессирования в рак эндометрия (РЭ). Кроме того, сложность и стоимость этих методов не позволяют использовать их для практических целей.

Мы поставили задачу оценить особенности течения ГППЭ на клиническом уровне, изучив результаты многолетнего наблюдения за больными с ГППЭ,

структуру патологических изменений эндометрия и сочетание различных ГППЭ по данным гистологического исследования.

Традиционно сложилось представление о том, что ГППЭ и состояние гиперэстрогении неразрывно связаны между собой причинно-следственными отношениями: т.е. без избыточной эстрогенной стимуляции нет почвы для возникновения ГППЭ. Во множестве клинических и лабораторных исследований неизменно отыскивались подтверждения ключевой роли эстрогенов в патогенезе ГППЭ. Как следствие этих представлений, широкое применение в лечении ГППЭ нашли методы антиэстрогенной терапии, включающей прогестины, андрогены, аналоги гонадотропного рилизинг-гормона [1, 2, 7]. Гормонотерапия ГППЭ рассматривается не только как симптоматическая терапия при аномальных маточных кровотечениях (АМК), но и как эффективная мера профилактики РЭ. Между тем анализ результатов многолетних наблюдений за больными с гиперплазией эндометрия (ГЭ), по данным литературы [4–7], позволяет сделать вывод о том, что при ПГЭ и СГЭ без атипии риск развития РЭ невысокий, лишь незначительно выше, чем в популяции (табл. 1).

Гиперплазия без атипии, как простая, так и сложная, чаще всего представляет собой ограниченный по времени процесс, отклонение от физиологического состояния и может самостоятельно подвергнуться обратному развитию, т.е. восстановиться в нормальную структуру. Но более логичным, по нашему мнению, следует считать иной механизм: при выскабливании слизистой оболочки матки очаги ГЭ удаляются полностью, после чего происходит восстановление нормальной структуры эндометрия. Длительное наблюдение за больными с ГЭ с регулярным гистологическим контролем позволило установить, что в 80 % случаев СГЭ и ПГЭ (суммарно) не рецидивируют [3]. В этой связи вызывает сомнение целесообразность профилактического (т.е. при отсутствии симптоматики) при-

менения гормональной терапии, так как эти виды ГЭ не являются предраковыми процессами и у большинства больных не рецидивируют.

Прямое наблюдение за трансформацией одного класса ГЭ в другой невозможно из-за анатомических условий, а также вследствие того, что при каждом выскабливании эндометрий удаляется. При последующем контрольном исследовании трудно однозначно ответить на вопрос: является ли вновь выявленный патологический процесс, например СГЭ, продуктом трансформации ПГЭ, или он возник на ином фоне? Всегда ли предшественником СГЭ является ПГЭ?

В табл. 2 представлены наши данные о структуре патологических изменений эндометрия у больных с АМК в различных возрастных группах. Эти данные получены на основании анализа результатов гистологического исследования диагностического выскабливания (ДВ) эндометрия у всех 450 женщин, обследованных в 1 гинекологическом отделении в течение 1 года (т.е. без какого-либо специального подбора). У 163 ($36 \pm 2,3\%$) больных материал ДВ оказался непригодным для гистологического исследования вследствие распада ткани. Чаще всего это наблюдалось у женщин детородного возраста ($54 \pm 3\%$), а также у женщин в возрасте 46–50 лет ($40,3 \pm 2,3\%$). У больных в возрасте 51–55 лет частота неинформативных соскобов составила $25 \pm 2,1\%$, а у женщин в возрасте 51 года и старше — $9,76 \pm 1,4\%$. У больных детородного и перименопаузального возраста АМК, как правило, имеют характер обильных кровотечений, вызванных распадом тканей, тогда как в постменопаузе это чаще всего мажущиеся кровянистые выделения. У 287 больных на материале ДВ были установлены различные изменения эндометрия.

Как видно из табл. 2, ПГЭ почти одинаково часто является причиной АМК в детородном возрасте ($82,14 \pm 5,1\%$) и в пременопаузе ($77,1 \pm 3,8\%$), в возрасте 51–55 лет — несколько реже ($59,6 \pm 6,8\%$), и значительно реже у женщин 56 лет и старше ($6,76 \pm 2,9\%$).

Таблица 1. Риск возникновения РЭ у больных с ГЭ

Источник	n	Срок наблюдения, лет	Риск возникновения РЭ		
			ПГЭ	СГЭ	АГЭ
R. Kurman et al., 1985	170	13,4 (1–26,7)	1 %	2 %	29 %
J. Lacey et al., 2008	7947	6 (1–24)	В 2,0 раза по сравнению с контрольной группой	В 2,8 раза по сравнению с контрольной группой	От 14,0 до 28,0 раз по сравнению с контрольной группой
J. Lacey et al., 2010	7947	6 (1–24)	2 % (ПГЭ + СГЭ) кумулятивный риск за 20 лет	2 % (ПГЭ + СГЭ) кумулятивный риск за 20 лет	28 % кумулятивный риск за 20 лет
L. Horn et al., 2004	502	—	—	2 %	42 %

Таблица 2. Структура патологических изменений эндометрия у больных с АМК

Возраст (лет)	Результаты гистологического исследования, n/% ± стандартная ошибка							
	ПГЭ	СГЭ	АГЭ	Полипоз	Пролиферативный эндометрий	Секреторный эндометрий	Атрофичный эндометрий	РЭ
До 45 (n = 56)	46 82 ± 5	3 5 ± 3	3 5 ± 3	2 3 ± 2	2 3 ± 2	0	0	0
46–50 (n = 105)	81 77 ± 4	2 2 ± 1,4	6 6 ± 2	3 3 ± 1	7 7 ± 2	5 5 ± 2	0	1 1 ± 1
51–55 (n = 52)	31 59 ± 7	1 2 ± 1,4	1 2 ± 1,4	9 17 ± 5	6 11 ± 4	2 4 ± 3	1 2 ± 1,4	1 2 ± 1,4
≥ 56 (n = 74)	5 7 ± 3	0	2 3 ± 2	25 34 ± 5	0	0	16 21 ± 5	26 35 ± 5
Всего (n = 287)	163 57 ± 3	6 2 ± 1	12 4 ± 1	39 14 ± 2	15 5 ± 1	7 3 ± 1	17 6 ± 1	28 10 ± 2

В старшей возрастной группе основной причиной АМК явились полипы (33,8 ± 5,5 %) и РЭ (35,14 ± 5,5 %). СГЭ и АГЭ выявлялись почти одинаково редко (1–6 %) во всех возрастных группах, как правило, на фоне других патологических изменений эндометрия.

ПГЭ, по определению, изначально является диффузным процессом с выраженными признаками пролиферации в железах и строме, тогда как СГЭ и АГЭ изначально возникают как микрофокусы. Можно предположить, что они не являются причиной АМК

и выявляются случайно на фоне ПГЭ, пролиферативного эндометрия, полипоза, деструктивных изменений в атрофичном эндометрии.

С целью проверки высказанного предположения нами были изучены результаты обследования 218 больных в возрасте старше 45 лет, направленных на консультацию в поликлинику Онкологического клинического диспансера № 1 с диагнозом АГЭ. Из них 175 больным ДВ было произведено по поводу АМК, а 33 женщинам — на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ), указывающих на ГППЭ. Гистологические препараты всех больных были пересмотрены в патоморфологическом отделении онкологического диспансера. Первоначальный диагноз АГЭ был подтвержден у 51 больной, а у 167 больных изменения эндометрия были расценены как СГЭ без атипии. У всех пациенток были проанализированы изменения эндометрия, непосредственно прилежащие к очагам СГЭ и АГЭ. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как видно, СГЭ и АГЭ могут возникать на фоне различных состояний эндометрия, отражающих как явные признаки эстрогенной стимуляции (ПГЭ, пролиферативный эндометрий), так и явные признаки гипоестрогении (атрофичный эндометрий, часто с признаками деструктивных изменений, полипоз, как правило, на фоне атрофичного эндометрия).

Резюмируя приведенные данные литературы и результаты собственных наблюдений, можно высказать некоторые суждения о патогенезе и тактике ведения различных форм ГЭ. Так, ПГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит заместительной циклической терапии прогестинами, если она сопровождается ациклическими кровотечениями. В то же время вполне допустимо только наблюдение, если после установления диагноза маточные кровотечения

Таблица 3. Гистологическая характеристика эндометрия, на фоне которого возникли очаги СГЭ и АГЭ

Строение эндометрия, прилежащего к очагу СГЭ и АГЭ	n/% ± стандартная ошибка	
	СГЭ	АГЭ
ПГЭ	39 23 ± 3 ДИ 17–30 %	10 20 ± 5 ДИ 9–30 %
Эндометрий пролиферативного типа	32 19 ± 3 ДИ 13–25 %	5 10 ± 4 ДИ 2–18 %
Эндометрий с секреторными изменениями	11 7 ± 2 ДИ 3–10 %	2 4 ± 3 ДИ 1–9 %
Полип и полиповидные фрагменты	56 33 ± 4 ДИ 26–40 %	22 43 ± 7 ДИ 29–56 %
Эндометрий переходного типа или атрофичный	29 17 ± 3 ДИ 12–23 %	12 23 ± 6 ДИ 12–35 %
Всего	167 (100 %)	51 (100 %)

не возобновлялись, так как у подавляющего числа больных патологический процесс (ПГЭ и СГЭ без атипии) не рецидивирует. При этом необходим динамический контроль за состоянием эндометрия (УЗИ, биопсия

эндометрия). При АГЭ показано хирургическое лечение, так как у значительного числа больных высока вероятность сосуществования АГЭ и РЭ, не выявленного при первоначальном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. Труд пациент 2010;1:48–52.

1. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Дис. ... д.м.н. М., 1999.

2. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y. et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia

Study Group. J Obstet Gynecol Res 1997; 23(3):223–30.

3. Kurman R., Kaminski P., Norris H. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56(2):403–12.

4. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. J Clin Oncol 2010 February 10;28(5):788–92.

5. Lacey J.V. Jr., Ioffe O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. Br J Cancer 2008;15;98(1):45–53.

6. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004; 14(2):348–53.