

---

## ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

О.А. Слюсарева

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Вопросы диагностики гиперплазии эндометрия остаются дискуссионными до сих пор, несмотря на многообразие противоречивых научных исследований и интенсивный поиск молекулярно-генетических маркеров гиперплазии эндометрия (ГЭ) и рака эндометрия, пока невозможно выбрать информативные прогностические факторы формирования и развития заболевания.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, УЗИ, аспирационная биопсия эндометрия, гистероскопия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) долгое время протекает бессимптомно и часто остается нераспознанной вплоть до развития рака эндометрия (РЭ). Диагноз ГЭ ставится после биопсии эндометрия, выполняемой в связи с появлением маточных кровотечений или обнаружением утолщения эндометрия при проведении (часто по другим показаниям) трансвагинального УЗИ [11, 14, 19].

Клиническая значимость ГЭ определяется, в первую очередь, тем, что некоторые формы ГЭ являются предраковым состоянием, либо могут сопутствовать раку эндометрия [13].

Несмотря на большое количество исследований, касающихся изучения патогенеза, диагностики, лечения патологии эндометрия, механизмы развития ГЭ до сих пор остаются недостаточно изученными, методы диагностики недостаточно чувствительны, что обусловлено сложностью и дороговизной, ограничивающими их применение, особенно на этапе скрининга, а лечебные подходы — дискуссионными, в связи с излишней радикальностью, или необоснованно длительным применением консервативной терапии, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы ведения больных с данной патологией.

Основными методами диагностики ГЭ на современном этапе являются трансвагинальное УЗИ, доплерометрия, гистероскопия, аспирационная биопсия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание и гистологическое исследование.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование — скрининговый высокоинформативный метод диагностики половых органов, его информативность в диагностике ГЭ колеблется от 60% до 93,3% [16].

Спорные результаты дифференциальной диагностики ГЭ и рака тела матки дает использование цветового картирования и спектральной доплерографии [15]. В исследованиях описано, что наибольшее диагностическое значение имеет определение скорости кровотока, что позволяет дифференцировать рак эндометрия и ГЭ в 97% случаев. Другие показатели доплерографии: индекс резистентности и индекс пульсации, — оказались менее информативными [10]. В противоположность приведенным данным, в исследованиях American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) установлено, что не столько скорость кровотока,

сколько индекс резистентности позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения эндометрия [3]. При диагностике ГПЭ с помощью ЦДК часто регистрируется интраэндометриальный кровоток, но его обнаружение не может служить основным методом диагностики, побуждающим врача к раздельному диагностическому выскабливанию [15], необходимо дальнейшее накопление фактического материала и его научный анализ, прежде чем давать рекомендации для использования названного исследования в клинической практике.

Самый дискутабельный вопрос относится к неизбежному методу биопсии эндометрия. Несмотря на то, что, по мнению ряда экспертов, необходимости в биопсии эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в постменопаузе и толщиной эндометрия < 4 мм нет [12, 21, 23], однако существует мнение о необходимости ее выполнения при высоком риске ГЭ, независимо от данных УЗИ [3].

Из инструментальных исследований гистероскопию считают наиболее информативным методом диагностики состояния полости матки и эндометрия. Визуальный осмотр полости матки позволяет с большой точностью обнаружить внутриматочную патологию, провести топическую диагностику и, при необходимости, прицельную биопсию или хирургическое вмешательство в пределах полости матки. Гистероскопия необходима как перед выскабливанием слизистой полости матки для верификации характера локализации патологического очага, так и с целью контроля тщательности проведенного вмешательства. Даже опытным гинекологами при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки без гистероскопии в 43—96% наблюдений не удается удалить полностью или диагностировать патологический субстрат в матке. Информативность гистероскопии в диагностике ГЭ, по данным разных исследователей, составляет 63—97,3%. Ложноположительные результаты чаще встречаются в репродуктивном возрасте, чем в постменопаузе, и составляют 42 и 28% соответственно [24, 28, 30].

В то же время введение в полость матки среды (газа или жидкости) для ее растяжения при гистероскопии повышает внутриматочное давление, что может приводить к диссеминации злокачественных клеток через маточные трубы в полость брюшины. В ряде обсервационных исследований и мета-анализов показано, что выполнение гистероскопии при раке тела матки увеличивает частоту диссеминации по брюшине, хотя неизвестно, ухудшает ли это прогноз [22]. Учитывая эти данные, в случаях подозрения на рак эндометрия необходимо взвешенное решение о целесообразности гистероскопии с учетом отношения риск/польза в каждом конкретном случае. Если при обследовании выявляется крупное внутриматочное образование, то лучше выполнять слепую биопсию или выскабливание, а от гистероскопии до получения результатов гистологического исследования лучше воздержаться. С этих позиций рекомендуется проводить гистероскопию с прицельной биопсией только при доказанном отсутствии малигнизации. Выполнять это исследование нужно не создавая высокого давления жидкости в полости матки [4, 6].

Цитологическое исследование аспирата из полости матки позволяет определить выраженность пролиферативных изменений эндометрия, в связи с чем он широко рекомендован в качестве скрининга болезней эндометрия и его состояния на фоне гормональной терапии [28, 30].

Наиболее активно все последние годы обсуждаются два основных метода получения образцов эндометрия для гистологического исследования: аспирационная биопсия эндометрия и раздельное диагностическое выскабливание [7]. Информативность обоих методов зависит от распространенности патологического процесса в эндометрии [28, 30]. Показано, что объем образца, получаемого при аспирационной биопсии, — не более 4% поверхности эндометрия, при раздельном диагностическом выскабливании — 50% [7, 30]. Если ГЭ без атипии, как правило, диффузный процесс, то ГЭ с атипией и рак эндометрия — чаще локализованный процесс, поэтому диагностика требует изучения как можно большего объема ткани [28]. Отсюда важная мысль о том, что хотя гистологическое исследование соскобов слизистой матки — окончательный метод диагностики ГЭ, частота гистодиагностики рака тела матки у больных с атипичной ГЭ достигает 18%, отрицательные результаты гистологического исследования не позволяют полностью исключить одновременное наличие рака [20, 28, 29].

При анализе ультраструктурных, морфометрических и рецепторных исследований ГЭ и аденокарциномы эндометрия показано, что до сих пор нет методик, которые давали бы возможность отличить эти изменения лучше световой микроскопии, и можно лишь утверждать, что атипичная гиперплазия эндометрия по своим характеристикам ближе к аденокарциноме, чем гиперплазия без атипии [30].

В то же время иммуногистохимический анализ различных типов гиперплазий в комплексном обследовании может повышать прогностическую ценность обычного диагностического набора [1, 5, 7, 8, 10, 13, 18, 20, 26], что позволяет избежать ненужного оперативного вмешательства при низком риске озлокачествления у женщин с сохраненной фертильностью [2, 27].

При анализе 289 научных публикаций за 2000—2006 гг. и оценки 61 молекулярно-генетического маркера ГЭ авторами выявлены наиболее значимые прогностические факторы, определяющие переход ГЭ в рак эндометрия — потеря экспрессии гена PTEN, соотношение ингибитора и индуктора апоптоза BCL-2/BAX, мутация гена репарации MSH1. В противоположность приведенным данным выявлено, что молекулярно-генетические маркеры, идентифицированные для рака эндометрия (MSI, MSH1, KRAS,  $\beta$ -catenin и др.), не могут служить надежными предикторами превращения ГЭ в рак эндометрия. Большие надежды возлагаются на классификацию EIN, оценку экспрессии гена PTEN и компьютерную морфометрию. Угнетение активности гена PTEN определяет риск развития EIN и рака эндометрия [1, 5, 17].

Таким образом, несмотря на многообразие противоречивых научных исследований и интенсивный поиск молекулярно-генетических маркеров ГЭ и рака эндометрия, пока невозможно выбрать информативные прогностические факторы формирования и развития заболевания [9].

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2010. — Vol. 89, № 3. — P. 393—398.

- [2] Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. — 2008. — Vol. 16, № 4. — P. 329—343.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding // *Obstet Gynecol*. — 2009. — Vol. 113, № 2 pt. 1. — P. 462—464.
- [4] Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // *J. Minim Invasive Gynecol*. — 2012. — Vol. 19, № 5. — P. 562—571.
- [5] Bantysh B.B., Paukov V.S., Cogan E.A. Immunomorfological features of epithelial-stromal relationship with endometrial hyperplasia and cancer // *Archives of Pathology*. — 2012. — 74 (3). — P. 22—5.
- [6] Bishtavi A.H., Manukhin I.B., Tabakman J.J. Modern ideas of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia // *Problems reproduction*. — 2010. — № 6. — P. 52—58.
- [7] Canaani J., Ilan N., Back S. et al. Heparanase expression increases throughout the endometrial hyperplasia-cancer sequence // *Int J Gynaecol Obstet*. — 2008. — Vol. 101, № 2. — P. 166—171.
- [8] Chakravarty D., Srinivasan R., Ghosh S. et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) in endometrial simple hyperplasia and endometrioid carcinoma // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. — 2008. — Vol. 16, № 6. — P. 535—542.
- [9] Chernuha G.E., Dumanovskaya M.R., Burmenskaya O.V. et al. Expression of genes which regulate apoptosis in different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // *Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — № 1. — P. 63—69.
- [10] Goldstein S.R. Modern evaluation of the endometrium // *Obstet Gynecol*. — 2010. — Vol. 116, № 1. — P. 168—176.
- [11] *Gynecology. Guidance for practical training: a training manual* / Ed. V.E. Radzinsky. 3rd ed. — M.: GEOTAR-Media, 2013. — P. 552.
- [12] Jacobs I., Gentry-Maharaj A., Burnell M. et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort // *Lancet Oncol*. — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 38—48.
- [13] Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N. et al. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia // *Int J Gynecol Cancer*. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 92—101.
- [14] Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer // *Clinical Gynecologic Oncology*. Eight edition / Di Saia P.J., Creasman W.T. — Elsevier, 2012. — P. 123—129.
- [15] Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. Doplerometriya in the diagnosis of endometrial hyperplastic processes // *Proc. Abstracts III All-Russian seminar “The reproductive potential of Russia: Kazan reading. Women’s health — the health of the nation”*. — Moscow: Publishing House of Journal Status Praesens, 2013. — P. 63—64.
- [16] McCormick B.A., Wilburn R.D., Thomas M.A. et al. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. — 2011. — Vol. 95, № 8. — P. 2625—2627.
- [17] Monte N.M., Webster K.A., Neuberg D. et al. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. — 2010. — Vol. 70, № 15. — P. 6225—6232.
- [18] Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia // *Clin Cancer Res*. — 2009. — Vol. 15, № 18. — P. 5772—5783.
- [19] Obeidat B., Mohtaseb A., Matalka I. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? // *Arch Gynecol Obstet*. — 2009. — Vol. 279, № 4. — P. 489—492.

- [20] *Orbo A., Kaino T., Arnes M. et al.* Prognostic markers for coexistent carcinoma in high-risk endometrial hyperplasia with negative D-score: significance of morphometry, hormone receptors and apoptosis for outcome prediction // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2009. — Vol. 88, № 1. — P. 1234—1242.
- [21] *Panova E.A., Totchiev G.F., Maiskov I.Y., Uzdenova A.I., Semyatov S.D.* Priority risk factors for endometrial hyperplastic processes // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. — 2010. — № 6. — P. 261—265.
- [22] *Polyzos N.P., Mauri D., Tsioras S. et al.* Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis // *Int J Gynecol Cancer.* — 2010. — Vol. 20, № 2. — P. 261—267.
- [23] *Radzinsky V.E., Ordilyants I.M., Orazmurad A.A.* Maternity advice bureau. — 3rd ed. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009.
- [24] *Reproductive health: Manual guide / Ed. V.E. Radzinsky.* — Moscow: People's Friendship University of Russia, 2011.
- [25] *Salman M.C., Usubutun A., Dogan N.U. et al.* The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia // *Clin Exp Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 36, № 1. — P. 31—34.
- [26] *Song J.Y., Kim J.W., Lee J.K. et al.* BAG-1 expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2008. — Vol. 87, № 8. — P. 862—867.
- [27] *Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.G. et al.* Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, № 4. — P. 357e1—357e12.
- [28] *Suh-Bergmann E., Hung Y.Y., Armstrong M.A.* Complex atypical hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage // *Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 114, № 3. — P. 523—529.
- [29] *Svirsky R., Smorgick N., Rozowski U. et al.* Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? // *Am J Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 199, № 2. — P. 115.e1—115.e3.
- [30] *Tabakman Y.Y.* Endometrial Cancer: A Guide for doctors. — M.: Practical Medicine, 2009. — P. 12—19.

## DISCUSSABLE QUESTIONS REGARDING DIAGNOSIS OF ENDOMETRIUM HYPERPLASIA

**O.A. Slusareva**

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology  
Medical Faculty

Peoples' Friendship University of Russia

*Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

Issues regarding diagnosis of endometrium hyperplasia (EH) are still under discussion. Despite of the variety of contradictory scientific investigations performed and an intensive search for EH and endometrium cancer molecular-genetic markers, it is still impossible to choose informative prognostic factors of the formation and development of the disease.

**Key words:** endometrial hyperplasia, ultrasound, endometrial aspiration biopsy, hysteroscopy, separate dilatation and curettage.