

Кровотечі на тлі циклічної і безперервної замісної гормональної терапії: питання безпеки для ендометрія

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю (7-8 вересня, м. Київ)

Пропонуємо читачам ознайомитися з доповіддю завідувача відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук, присвяченою одній з найактуальніших проблем сучасної гінекології – кровотечам, пов'язаним із застосуванням замісної гормональної терапії (ЗГТ).

— Про можливі ризики вже добре відомих ускладнень, пов'язаних із призначенням ЗГТ, сказано достатньо. Загалом науковому співтовариству вдалося навести переконливі і зважені аргументи, розвіюючи певні сумніви та нейтралізуючи фобії, сформовані після 2002 року публікаціями інтерпретації пресою даних деяких багатоцентрових досліджень, присвячених вивченню безпеки ЗГТ, що відображено вичерпним узагальненням R.D. Langer (2012): «Можна сказати, що ми пройшли повний цикл від надмірних очікувань щодо ЗГТ до усвідомлення помилковості деяких уявлень про патофізіологію менопаузи і гіркою досвідом впливу інтерпретації пресою результатів досліджень на громадську думку. Час рухатися далі».

Однак необхідно зазначити, що в процесі тривалої дискусії про ризики ЗГТ за її межами певний час без уваги залишалися кровотечі, які розвиваються на тлі циклічної і безперервної ЗГТ та виникають у певної кількості жінок, створюючи незручності і знижуючи якість життя пацієнток.

На сьогодні оновлені рекомендації Товариства менопаузи (2011) затвердили такі вимоги до проведення ЗГТ:

- ранній початок;
- призначення мінімально ефективних доз (початок ЗГТ з дози 0,5-1 мг естрадіолу);
- безперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- призначення метаболічно нейтральних естрогенів;
- використання циклічного режиму ЗГТ в перименопаузі;
- застосування безперервного режиму в постменопаузі.

Незважаючи на дотримання зазначених рекомендацій щодо ЗГТ, за даними літератури, до 50% жінок, які приймають жіночі статеві стероїди, змушені відвідати гінеколога через маткові кровотечі або кровомазання. Значна частина таких пацієнток піддається біопсії ендометрію без виявлення будь-якої патології.

Маткові кровотечі зумовили проведення морфологічного аналізу в 40% випадків і залишаються частою причиною відмови від продовження ЗГТ.

Причини маткових кровотеч на тлі ЗГТ залишаються невідомими і досі пояснюються теоріями, у яких використовуються розпливчасті терміни. Згідно з однією з таких теорій ці кровотечі викликані дисбалансом про- й антиангіогенних факторів, що призводить до зменшення щільності і зміни характеру розподілу судин ендометрію, що, у свою чергу, зумовлює зменшення кількості периваскулярних лейоцитів і підвищення крихкості судин. Певні зміни відбуваються у стромі ендометрію — збільшується популяція лейкоцитів, зростає активність інгібіторів матричних металопротеїназ, що також спричиняє крихкість судин. Цей процес аналогічний змінам, які спостерігаються в атеросклеротичних судинах під впливом ЗГТ, що провокує серцево-судинні події.

Проведені дослідження із зазначеної проблеми показали відсутність зв'язку між складом і режимом комбінованої ЗГТ, а також характером і частотою маткових кровотеч з гістологічними змінами ендометрію. На тлі циклічної ЗГТ в більшості біоптатів виявлено слабкі секреторні зміни, рідше — проліферативний або неактивний ендометрій.

Встановлено варіанти гістологічної картини: змішані проліферативно-секреторні

зміни; гландулярна гіперплазія (проста, комплексна, атипична); метаплазія (тубарна, муцинозна, папілярна); набряк стромы; слабкопроліферативний, секреторний, неактивний, атрофічний ендометрій.

На тлі безперервної ЗГТ до 50% біопсійних зразків містять мінімальну кількість тканини. Серед зразків з достатньою кількістю тканини в 50% випадків спостерігається атрофія ендометрію і в 50% — слабо виражені секреторні зміни.

У цьому аспекті становлять інтерес дослідження, присвячені вивченню прогностичної значимості маткових кровотеч у менопаузальних жінок, які не отримували гормональну терапію. Згідно з результатами цих досліджень виявлено, що у групі плацебо без кровотеч під час рутинної біопсії ендометрію гіперплазію діагностовано в 0,29% випадків на рік; у групі плацебо за наявності кровотеч — у 4,8% випадків на рік. Водночас кров'янисті виділення справедливо розглядають як ознаку раку ендометрію (РЕ). Зняти подібні підозри дозволяє діагностичне вишкрібання або гістероскопія з патогістологічним дослідженням ендометрію.

Дослідження, проведене з метою вивчення впливу ЗГТ (естроген + дигидрогестерон) на частоту маткових кровотеч і ризик розвитку РЕ, продемонструвало зменшення кількості випадків РЕ у жінок, які отримували гормональну терапію (відношення шансів 0,229; 95% довірчий інтервал 0,116-0,452; $p < 0,0001$). Тривалий прийом ЗГТ підвищував вірогідність РЕ на тлі гормональної терапії, але статистично незначимо. При цьому як циклічний, так і безперервний режим застосування комбінації естроген + прогестерон показав хороший профіль безпеки і передбачуваність кров'янистих виділень.

Таким чином, циклічна й безперервна терапія, до складу якої входить дигидрогестерон, продемонструвала хороший профіль безпеки і добре прогнозований характер маткових кровотеч; циклічна комбінована ЗГТ тривалістю до 5 років не підвищує ризик розвитку РЕ, понад 5 років — незначно збільшує його; безперервна ЗГТ має протекторний ефект на ендометрій.

Незважаючи на цей висновок, практичні лікарі не повинні втрачати пильності і зобов'язані пам'ятати, що ризик РЕ існує завжди. Водночас усвідомлення ризику не має паралізувати нашу волю, оскільки ризик — це межа між перемогою і крахом. Завдання лікаря полягає в тому, аби не перейти цю межу.

Під цією метафорою розуміють управління онкологічними ризиками під час ЗГТ, що досягається завдяки своєчасній діагностиці передракових станів ендометрію з урахуванням патогенетичних типів РЕ.

І патогенетичний тип РЕ — це вискодиференційовані пухлини, що розвиваються на тлі гіперплазії ендометрію, у яких простежуються чітка гормонозалежність, взаємозв'язок з ожирінням і застосуванням екзогенних естрогенів. І типу РЕ властива мікросателітна нестабільність, висока частота мутацій PTEN і KRAS. Зустрічається у 80% випадків, має добрий прогноз.

ІІ патогенетичний тип РЕ — це серозні, папілярні, світлоклітинні і сквамозні карциноми, що розвиваються на тлі атрофічного ендометрію та/або поліпів. Зустрічаються у 20% випадків, мають поганий прогноз.

Складним для діагностики є ІІ тип РЕ, прямі ехографічні критерії якого не описано,

а діагностика здійснюється за непрямими клініко-ехографічними ознаками, до яких належать стійкі кровомазання у літніх жінок, гідрометра з розширенням порожнини до 9 мм, рецидивуюча гідрометра після інструментальної ревізії, реєстрація колірних докучів у субендометріальній зоні ендометрію (в нормі аваскулярний).

У контексті розмови про особливості діагностики РЕ доцільно нагадати, що атрофічний ендометрій і неактивний ендометрій не є тотожними поняттями, про що свідчать результати досліджень, присвячених цій проблемі: у 50% постменопаузальних жінок атрофічний ендометрій виявився неактивним, тоді як у решті 50% спостерігалася слабка проліферативна активність. Ці дані залишають відкритим питання щодо чутливості атрофічного ендометрію до гормональних впливів. На сучасному етапі вивчення причин розвитку ракового процесу на тлі атрофічного ендометрію прийнято вважати, що в постменопаузі неспеціалізована оваріальна строма ароматизує підвищені рівні андрогенів і синтезу естрогену. Крім того, супресивний вплив мають гестагени, що входять до складу препаратів ЗГТ.

Таке уявлення дає змогу пояснити протекторний ефект ЗГТ в менопаузі. На тлі ЗГТ не відбувається підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону, а, отже, і підвищення рівня андрогенів і синтезу естрогену. Крім того, супресивний вплив мають гестагени, що входять до складу препаратів ЗГТ.

З метою пошуку оптимального режиму гормональної терапії, який би забезпечував ефективний захист ендометрію від гіперплазії і раку, у США було проведено огляд «Гормональна терапія у постменопаузальних жінок і ризик ендометріальної гіперплазії, 2009». Його автори дійшли висновку, що ризик гіперплазії при комбінованій гормонотерапії з використанням низьких доз естрогенів і норетистерону не відрізнявся від такого на тлі застосування плацебо протягом двох років.

Дослідження 2011 року, присвячені взаємозв'язку РЕ й різних режимів ЗГТ ($n=57261$), вказують на зниження ризику РЕ на 76% після 3-6-річної терапії в безперервному режимі зі збереженням ефекту впродовж 10 років. Циклічна терапія ж, навпаки, у разі більш ніж п'ятирічного терміну використання, хоч і не достовірно, підвищувала ризик РЕ.

Разом з тим, незважаючи на проведені дослідження, проблемними залишаються низка питань. У більшості досліджень ризик виникнення РЕ на тлі ЗГТ не вивчався зв'язок з наявністю або відсутністю маткових кровотеч, а також їх характером. Більшість досліджень, що стосуються прогностичної точності товщини ендометрію за даними УЗД для виключення РЕ й передракових станів, проведено за участю жінок, які не отримували ЗГТ.

Таким чином, маткові кровотечі на тлі ЗГТ, з одного боку, є передбачуваним явищем зі зв'язаним механізмом розвитку, а це ставить під сумнів доцільність проведення рутинних інвазивних діагностичних маніпуляцій, що продиктовано онкологічною настороженістю. З іншого боку, менопаузальні кровотечі все-таки залишаються одним з проявів наявності раку ендометрію з ризиком РЕ. Подібне співвідношення аргументів не дає змоги виробити просту й однозначну тактику ведення таких пацієнток.

Спроби уникнути небажаних інвазивних методів діагностики передракових



Т.Ф. Татарчук

станів дали поштовх до пошуку альтернативних способів моніторингу стану ендометрію. З цієї метою було проведено низку досліджень з вивчення можливостей ультразвукової діагностики.

Так, під час дослідження можливостей використання трансвагінального ультразвуку було встановлено чутливість (80%) і специфічність порогового значення товщини ендометрію для РЕ в 5 мм. Кольоровий доплер дозволяє запідозрити РЕ, але не виключити його, а УЗД з розрахунком тривимірних доплерометричних індексів не продемонструвало жодних переваг порівняно з методом, заснованим на вивченні товщини ендометрію.

Загалом роботи в цьому напрямі дали змогу виділити чотири методи, які можуть використовуватися для діагностики РЕ: вимірювання товщини ендометрію, біопсія ендометрію, ехографія з інфузією фізіологічного розчину, гістероскопія. Усі чотири методи виявилися точними для виключення РЕ. Недоліком на сьогодні є лише відсутність консенсусу щодо послідовності, у якій ці методи слід застосовувати у жінок з кровотечами в постменопаузі. Висловлюється думка на користь доцільності вивчення особливостей перебігу менопаузи й виділення окремих груп пацієнток та формування відповідних алгоритмів обстеження у разі виникнення кровотеч у постменопаузі.

Таким чином, маткові кровотечі є прогностованим явищем на тлі ЗГТ. Для того щоб вони не стали причиною обґрунтованої відмови пацієнтки від продовження терапії, необхідно проводити консультування, що включає інформування про всі варіанти можливих побічних реакцій і методи реагування на них. У випадках, коли характер маткових кровотеч на тлі ЗГТ виходить за встановлені рамки, необхідно вдаватися до відповідних діагностичних заходів з метою виключення пухлинних процесів.

Найбільш достовірним методом виключення РЕ є прицільний забір тканини ендометрію для гістологічного дослідження. Незважаючи на те що ультразвукові методи є дуже інформативними в діагностиці причин маткових кровотеч у менопаузальних жінок, виключення РЕ не може ґрунтуватися лише на їх результатах.

Певною мірою управління онкологічним ризиком при проведенні ЗГТ залежатиме від урахування тенденцій в онкогінекології, засноване на статистичних даних за останні десятиліття. Ці дані вказують на зростання базового рівня захворюваності на РЕ за останні 20 років, що пов'язують зі збільшенням поширеності ожиріння й цукрового діабету 2 типу, й зумовлюють необхідність надзвичайно серйозності ставлення до обстеження жінок у менопаузі на предмет виявлення можливої патології ендометрію перед призначенням ЗГТ.

Підготував **Анатолій Якименко**

31