д.м.н., проф. Киселева Т.В.

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ

- ГЭ – нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и в меньшей степени стромального компонентов эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия –

- Страдают до 50% женщин
- Может развиться в любом возрасте
- Нарушает здоровье, т.к. проявляется кровотечениями, бесплодием, болями
- Может перейти в рак, в некоторых случаях до 25-50% случаев
- Не полностью изучены этиология и патогенез

–

- Частота озлокачествления в среднем – 0,25- 0,5%

Определяется –

-морфологическими особенностями заболевания,

-длительностью рецидивирования,

-возрастом

Факторы риска ГЭ

- АМК
- Хронический аднексит
- (выброс провоспалительных цитокинов, запуск факторов роста)
- Миома
- Эндометриоз
- Ожирение
- Гиперандрогения (АГС, СПКЯ)
- Заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз)
- Заболевания печени

Патогенез

- Ановуляция
- Недостаточность лютеиновой фазы
- Текаматоз, стромальная гиперплазия яичников
- Поликистозные яичники
- Гормонально-активные опухоли яичников
- Ожирение(внегонадный синтез эстрона)

Основные причины

- Гиперэстрогения
- Нарушение пролиферации
- Ингибирование апоптоза
- Нарушение рецепции эндометрия
- Воспаление

Основные механизмы гиперэстрогении

- Ановуляция
- Гиперплазия тека-ткани яичников
- Ожирение

- Воспаление – каждый атрофичный орган легко подвержен влиянию неспецифических раздражителей, способных вызвать пролиферацию. Атрофичный эндометрий предрасположен к инфекции, она приводит к фиброзу и блокаде выводных протоков, нарушается афферентация в ЦНС, вторичная гипофункция яичников, ановуляция, гиперэстрогения, гиперплазия

Классификация ВОЗ (1975)

- Эндометриальная гиперплазия
- Эндометриальные полипы
- Атипическая гиперплазия

Отечественная классификация (Железнов 1980)

- Железистая и железисто-кистозная гиперплазия
- Полипы эндометрия (железистый, фиброзный, смешанный)
- Атипическая гиперплазия эндометрия

(очаговый аденоматоз, аденоматозные полипы)

Новая классификация ВОЗ гиперплазии эндометрия (1994)

- Простая
- Без атипии
- С атипией

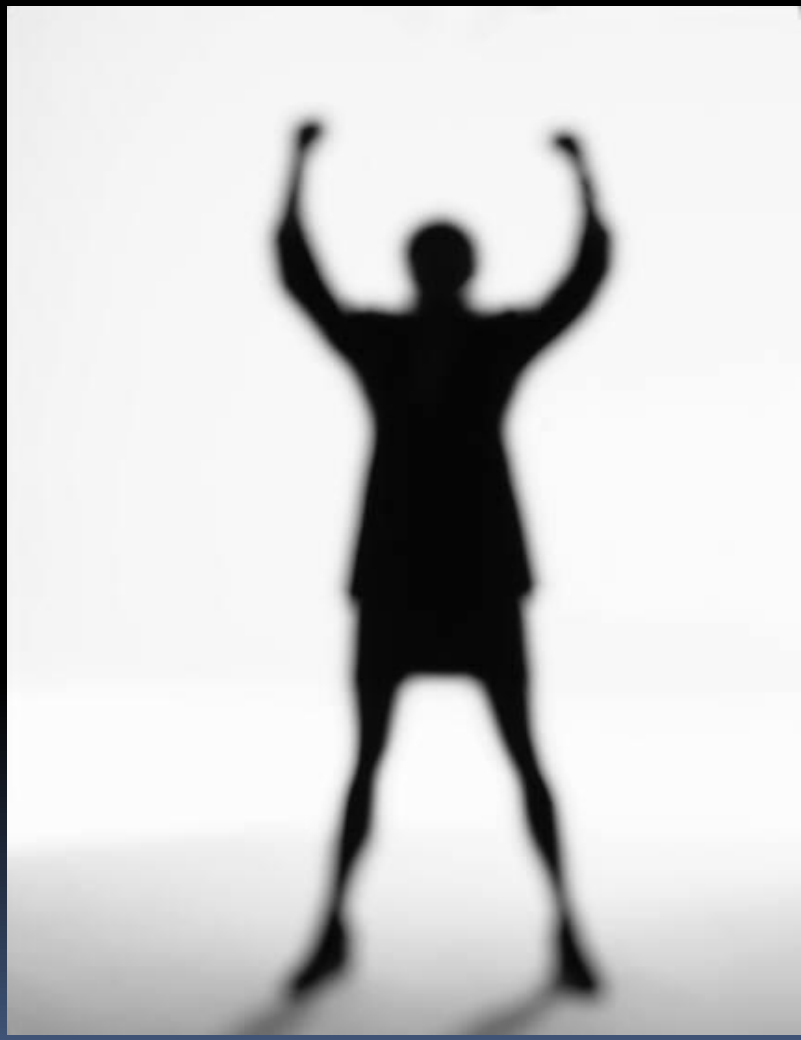
- Сложная
- Без атипии
- С атипией

- Простая- увеличение объема железистого компонента
- Сложная – наличие тканевой атипии (нарушение архитектоники ткани, т.е. снижение стромального компонента)=нерезко выраженный аденоматоз

- Атипическая – наличие атипии клеток
- Простая – без нарушения архитектоники
- Сложная – с нарушением архитектоники эндометрия (без инвазии базальной мембраны и железистых структур)

Риск канцерогенеза

- Простая – 1-2%
- Сложная – 3-6%
- Атипическая – 20-30%



Таким образом

- Простая без атипии = жел., жел-кист. гиперплазия
- Сложная без атипии = нерезко выраженный аденоматоз
- С атипией (наличие клеточной атипии) : простая – без нарушения архитектоники эндометрия

  сложная – с нарушением архитектоники эндометрия

Железистая гиперплазия

- Эндометрий резко утолщен
- Железы имеют удлиненную фору, извитые, пило- или штопорообразные
- Дифференцирование на компактный и спонгиозный слои отсутствует
- Нечеткое отграничение базального слоя от функционального
- Цилиндрический эпителий в состоянии выраженной пролиферации, большое кол-во митозов
- Строма густая, отечная, с оживленной пролиферацией и митотической активностью
- Густая сеть плотных аргентофильных волокон между клетками

Железистая гиперплазия

- Гиперэстрогения приводит к застойному полнокровию с резким расширением капилляров и образованием гиалиновых тромбов
- Нарушение местного кровообращения приводит к гипоксии
- В ответ на падение эстрогенов - кровотечение

Железисто-кистозная гиперплазия

- Картина «швейцарского сыра»
- Отличия с железистой гиперплазией не принципиальны и сводятся, в основном, к наличию кистозно расширенных желез

Гиперплазия базального слоя эндометрия

- Может быть очаговой и диффузной
- Очаговая явл. исходным местом образования полипов
- По мере утолщения базального слоя происходит истончение функционального, отсутствуют в нем циклические изменения
- Строма густая, нередко фиброзная

Полипы эндометрия

- Возникают из патологически измененного базального слоя
- Утолщенные очаги этого слоя вытягиваются, удлиняются, принимают форму полипов, вначале на широком основании, а затем благодаря сократительной деятельности матки – тонкой ножке
- Формирование полипов обусловлено патологическим состоянием сосудов базального слоя и увеличением концентрации рецепторов к эстрогенам

Полипы эндометрия (продолжение)

- Наиболее часто располагаются в дне и трубных углах
- М.б. единичными и множественными
- От полиповидной формы железистой гиперплазии отличаются тонкой ножкой (термин полиповидная гиперплазия не правомочен)

Полипы эндометрия (продолжение)

Морфологически выделяют:

- Полипы, покрытые **функциональным слоем** – только в репродуктивном возрасте при сохраненном 2-х фазном цикле, на фоне секреторного эндометрия
- **Железистые** (железисто-кистозные)
- **Фиброзные** – железы отсутствуют, эпителий нефункционирующий
- **Железисто-фиброзные** – сторомальный компонент преобладает над железистым
- **Аденоматозные**
- Полипы с **очаговым аденоматозом** – интенсивная пролиферация желез и слизистой

Полипы

- На фоне нормального эндометрия прогностически благоприятны
- На фоне измененного эндометрия – прогностически неблагоприятны

Все полипы требуют лечения

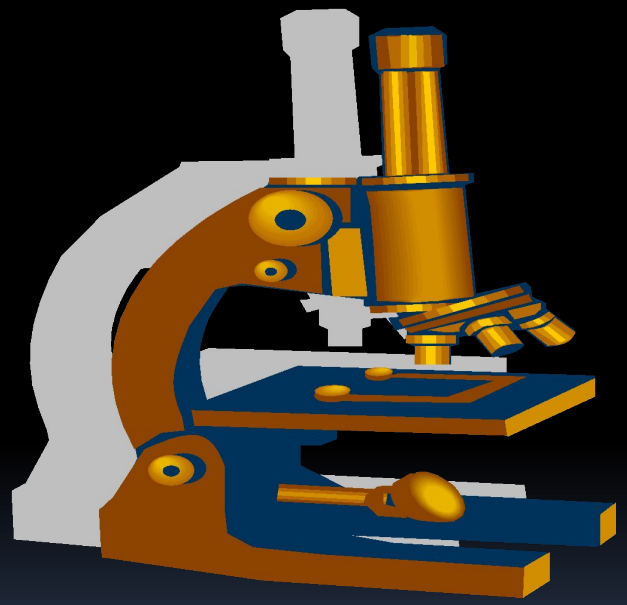
Предрак эндометрия (морфологически по Б. И. Железнову

- Атипическая гиперплазия функционального и базального слоев

- нерезкая форма

- выраженная форма

- Очаговый аденоматоз
- Аденоматозные полипы



гистологически

- Нерезкая форма – обильное разрастание извитых желез причудливой формы, повышенная митотическая активность
- Выраженная форма – интенсивная пролиферация с атипией эпителия

Предрак эндометрия – трансформируется в карциному в 10%, редко подвергается обратному развитию

- Атипическая гиперплазия – структурная перестройка и выраженная пролиферация желез, высокая митотическая активность
- Очаговый аденоматоз
- Аденоматозные полипы

Условия трансформации предрака в рак

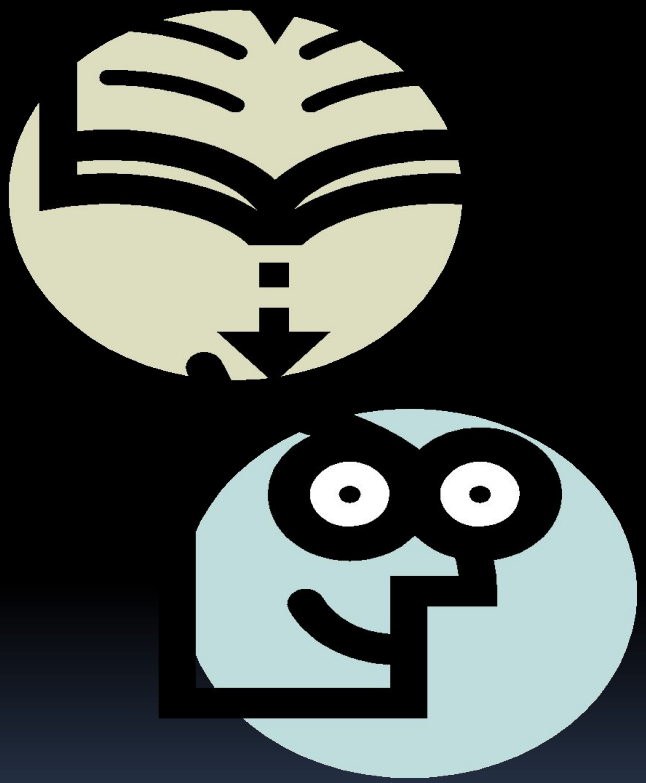
- Нейрообменно-эндокринный с-м
- Пре- и постменопауза
- Рецидивирование гиперпластического процесса

Классификация предрака эндометрия (Г,М.Савельева, В.Н.Серов)

- Аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте
- Железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с нейрообменно-эндокринным с-мом в любом возрасте
- Железистая гиперплазия, особенно рецидивирующая, в менопаузе

Диагностика

- Анамнез – мено- или (и) метроррагии
- **Гистология!**
- Трансвагинальное УЗИ
- ГССГ
- Гистероскопия



Морфологическое исследование показано:

- Аномальные кровотечения
- Данные УЗИ
- Группа риска АГЭ и рака

Ограничения:

1)подростки,

2)впервые нарушение цикла в репрод. возрасте,

3)острые инфекционно-восп. процессы в настоящее время,

4)ЛДВ 3-4 мес. назад, исключая АГЭ

Лечение

- Центральное действие – подавление овуляции
- Периферическое действие – действие на эндометрий

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Селективный ингибитор эстрогеновых рецепторов:

- Индинол (90 мг)
- Индинол Форто (200мг)

Эпигаллат (45мг)

Клинический эффект – регрессия и замедление прогрессирования гиперпластического процесса в эстрогензависимых тканях

Фармакологические свойства:

Индинол®

Нормализует метаболизм эстрадиола

Блокирует патологическую пролиферацию клеток

Активирует апоптоз опухолевых клеток (самоуничтожение раковых и предраковых клеток)

Эпигалла

Тормозит рост новых сосудов в поврежденных участках эндометрия и миометрия

Предотвращает процессы инвазии пролиферирующих клеток

Сохраняет клетки от повреждения свободными радикалами

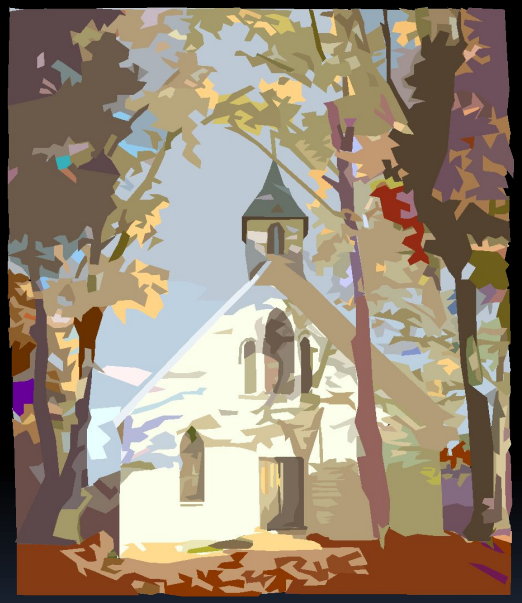
В комплексном применении способствуют торможению гиперплазии эндометрия, уменьшению очагов эндометриоза, предотвращению рецидивов.

Критерии выбора гормональной терапии

- Морфология эндометрия
- Возраст
- Наличие гиперандрогении
- Метаболический статус
- Сопутствующая патология
- Противопоказания

Основные группы гормональных средств

- Прогестагены
- КОК
- Антигонадотропины
- Агонисты гонадолиберина



5 этиопатогенетических и клинических вариантов

- В пубертатном периоде
- В репродуктивном возрасте
- В период менопаузального перехода (пременопауза)
- Связанная с инсулинрезистентностью
- Ятрогенная

В пубертатном периоде

- Частота – 10%
- Относительная гиперэстрогения
- Прогестеронодефицитное состояние
- Неполноценная пролиферация (строма отстает) с развитием гиперплазии
- Клиника - кровотечение, анемия
- Диагностика – УЗИ, ан. крови, свертываемость

Пубертатный возраст (12-18 лет)

Простая гиперплазия эндометрия, полипы –

1) прогестагены по 2-ю фазу

–Дюфастон 10 мг 2 раза в день с 11 по 25 дц

- прогестерон 10 мг в/м с 18 по 25 дц 3-6 мес

- норколут 5-10 мг с 16 по 25 дц 3-6 мес

2) КОК – монофазные 3-6 мес

диспансеризация не менее 1г после стойкой нормализации цикла, УЗИ ч/з 1,3,6,12 мес

Пубертатный возраст (12-18 лет)

Атипическая гиперплазия эндометрия

17 ОПК – 500 мг в/м 2 раза в неделю 6 мес

Депостат – 200-400 мг 1 раз в нед 6 мес

Депо-провера – 200-400 мг 1 раз в нед в/м 6 мес

Провера – 30 мг ежедневно 6 мес

УЗИ ч/з 1,3,6,12 мес, аспирационная цитология ч/з 3 мес, разд ЛДВ ч/з 6 диспансеризация не менее 1г после стойкой нормализации цикла

Репродуктивный возраст

Простая гиперплазия эндометрия, полипы –

1) прогестагены во 2-ю фазу

норколут 5-10 мг с 16 по 25 дц 3-6 мес

Провера 10 мг с 16 по 25 дц 3-6 мес

17 ОПК 250 мг 14 и 21 дни цикла 3-6 мес

Депо-провера – 200 мг в\м 14 и 21 дц 3-6 мес

Депостат – 200 мг 14 и 21 дц 3-6 мес

Внутриматочная система «Мирена» на 5 лет

2) Монофазные КОК 3-6 мес

УЗИ ч/з 3,6,12 мес, аспирационная цитология ч/з 3 мес, разд ЛДВ ч/з 6 диспансеризация не менее 1г после стойкой нормализации цикла

Репродуктивный возраст

Атипическая гиперплазия эндометрия

– бусерелин, гозерелин, диферелин – 1 раз в 28 сут 6 ме
- Даназол 600 мг в день 6 мес
- Гестринон – 2,5 мг 2-3 раза в нед 6 мес
- 17 ОПК – 500 мг в/м 2 раза в неделю 6 мес
- Депостат – 200-400 мг 1 раз в нед 6 мес
- Депо-провера – 200-400 мг 1 раз в нед в\м 6 мес

УЗИ ч/з 3,6,12 мес, разд ЛДВ ч/з 3 месяца, диспансеризация не менее 1г после стойкой нормализации цикла

Репродуктивный возраст

Стимуляция овуляции возможна через 6 мес. от начала лечения при отсутствии признаков гиперплазии

Пременопауза

<u>Простая гиперплазия эндометрия, полипы</u> –

1) прогестагены в непрерывном режиме или во 2 фазу менстр. цикла

- Норколут 10 мг с 5 по 25 или с 16 по 25 дц 6 мес
- Провера 10 мг с 5 по 25 3-6 мес или с 16 по 25 дц
- 17 ОПК 250 мг 14 и 21 дни цикла – или 2 раза в нед 6 мес
- Депо-провера – 200 мг в/м 14 и 21 дц или 1 раз в нед 6 мес
- Депостат – 200 мг 14 и 21 дц 6 мес

2)«Мирена»

3)При сочетании железистой гиперплазии с миомой или аденомиозом – **бусерелин, гозерелин, диферелин** – 1 раз в 28 сут 6 мес

Диспансеризация

- **УЗИ ч/з 3,6,12 мес, аспирационная цитология ч/з 3 мес, разд ЛДВ ч/з 6 диспансеризация не менее 1г после стойкой нормализации цикла или1 г менопаузы**

Пременопауза

- **Атипическая гиперплазия эндометрия**

Хирургическое лечение

Показания к хир. лечению

- Неэффективность терапии при предраковых состояниях
- Рецидивирование предраковых процессов
- Противопоказания к гормонотерапии
- Аденоматозная или атипическая ГЭ в пери- и постменопаузе

ГЭ, связанная с инсулинрезистентностью

- Чаще в пременопаузе
- Генетическая резистентность к инсулину
- Часто сочетается с СПКЯ, ожирением, гиперандрогенией

Диф. диагноз

- Б-нь Иценко-Кушинга
- С-м Иценко-Кушинга
- Пролактинома
- Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников
- Кисты яичников
- Гипотиреоз
- Акромегалия
- Длительное лечение глюкокортикоидами

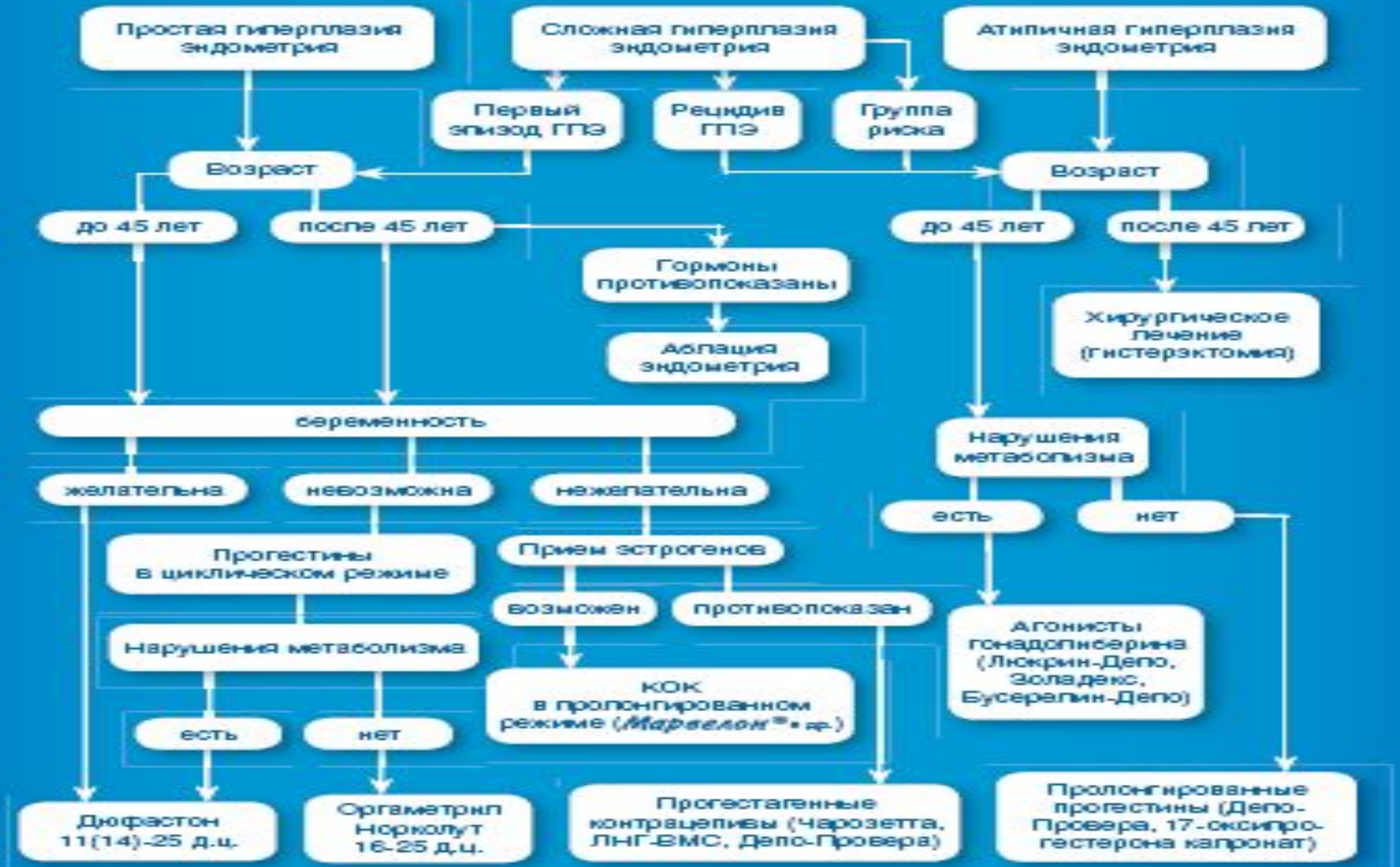
Лечение

- Снижение ожирения
- Прекращение курения
- Нормализация АД
- Снижение инсулинрезистентности – метформин 500-1000 мг в день
- «Мирена»
- Гестагены во 2-ю фазу + негормональная контрацепция
- При наличии гирсутизма – андрокур 10 + диане 35 или логест

Ятрогенные гиперплазии

- Связанные с ЗГТ (эстрогенами) – сочетать эстрогены с прогестагеном
- Связанные с лечением рака тамоксифеном

Алгоритм выбора метода лечения гиперпластических процессов эндометрия



Материал разработан проф. И.В. Кузнецовой, кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета МИА им. И.М. Сеченова (г. Москва)

Осложнения и побочные эффекты

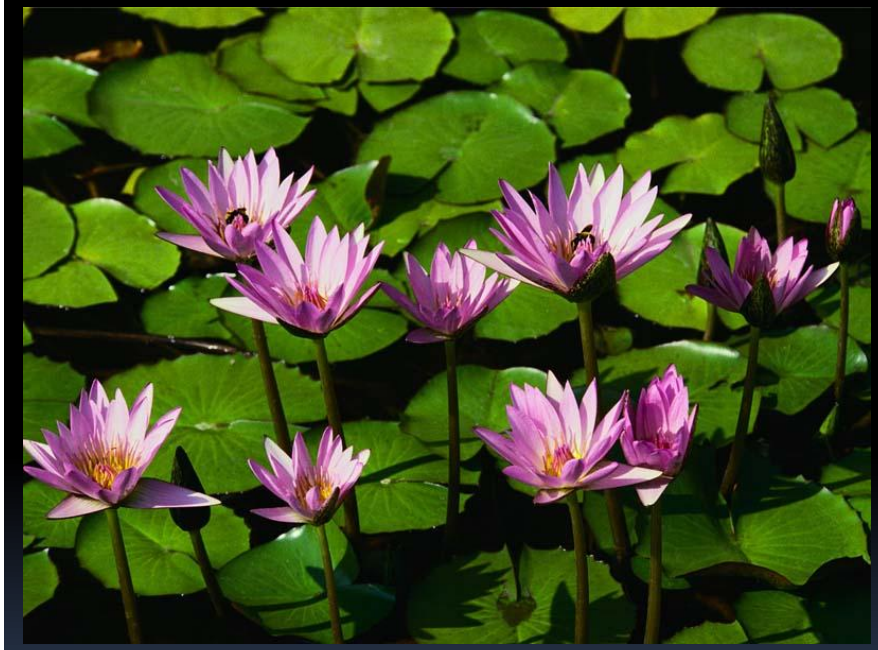
- Гестринон, даназол, левоноргестрел, норэтистерон дают анаболический эффект и частичный андрогенный.
- Их осторожно назначают пациенткам с вирилизацией, метаболическими нарушениями, ожирением, в возрасте старше 45 лет

- Агонисты Гн РГ приводят к вазомоторным с-мам, психоэмоциональным нарушениям, снижению минеральной плотности костной ткани при приеме более 6 мес., что купируется назначением ЗГТ

Ошибки

- Ошибочной является выскабливание гиперплазированного эндометрия без последующей гормонотерапии
- Неадекватно назначение циклического режима гормонотерапии при атипической гиперплазии

Прогноз

- ГЭ – одна из основных причин эндокринного бесплодия
- Атипическая гиперплазия относится к предраковым состояниям
- При лечении агонистами ГнРГ – морфологический эффект в 85-95%

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!