

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заведующая кафедрой оперативной гинекологии ИПО:
д.м.н., доцент Макаренко Т.А.

Реферат
«Гиперпластические процессы эндометрия»

Выполнила:
ординатор кафедры
оперативной гинекологии ИПО
Сизых Наталья Викторовна.



Красноярск, 2020

Оглавление

Введение

Классификация.

Морфология.

Этиология и патогенез.

Клинические проявления.

Диагностика.

Гормональное лечение пациенток периода пре- и перименопаузы

Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия у пациенток в периоде пре- и перименопаузы

Список используемой литературы

Введение

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия не теряет своего значения как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции. Это особенно важно в настоящее время с учетом изменения экологической ситуации и связанного с этим роста патологии эндометрия, большое значение имеет профилактика, ранняя диагностика, адекватное поэтапное лечение с последующим восстановлением менструальной и детородной функций.

Классификация.

Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и иногда приобретают характер предракового заболевания.

Гистологическая классификация ВОЗ:

1. Эндометриальные полипы;
2. Эндометриальная гиперплазия;
3. Атипическая гиперплазия эндометрия.

Отечественная классификация:

1. Железистая гиперплазия эндометрия;
2. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия;
3. Атипическая гиперплазия эндометрия (аденоматоз);
4. Полипы эндометрия.

Морфология.

Железистая гиперплазия эндометрия и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия по существу качественно однозначный процесс, различие состоит в наличии кистозного изменения желез при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. Поэтому считается, что принципиальной разницы между данными видами гиперплазии нет. Для данной патологии характерно исчезновение деления эндометрия на базальный и функциональный слои. Между эндометрием и миометрием сохраняется четкая граница, количество желез увеличено, их форма и расположение очень неравномерны. Часть желез представлена в виде кист, выстланных однорядным эпителием с четко очерченным апикальным краем клеток. Гистологическая картина приобретает вид швейцарского сыра.

*Аденоматоз характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез по сравнению с другими видами гиперплазии. Выделяют нерезкую и выраженную форму. При *нерезкой форме* крупные и мелкие железы отделены друг от друга сравнительно тонкими прослойками стромы, цилиндрический эпителий желез многоядерный. Признаки атипического превращения могут быть выражены в различной степени и наблюдаться на всем протяжении гиперплазированной слизистой или только на отдельных ее участках. При наличии очага атипии в полипе говорят об *аденоматозных полипах*. Атипия строения желез выражается чаще в виде аденоматоза - чрезмерной густоте желез, увеличении их числа. Расширение желез при этом обычно не очень выражено. В*

большинстве случаев железы сильно извитые, с многочисленными разветвлениями и располагаются так плотно друг возле друга, что местами почти вытесняют собой строму. Некоторые железы расширены, имеют сосочковые выросты по направлению просвета железы. На гистологическом срезе они дают картину, известную под названием «железа в железе».

Атипия клеток эпителия желез проявляется в более или менее выраженной их *анаплазии*, то есть таком превращении этих клеток, при котором они становятся моложе, менее дифференцированными, чем исходные клетки цилиндрического эпителия. Анаплазированные клетки железистого эпителия теряют способность адекватно отвечать на гормональные влияния. Чем выраженнее анаплазия, тем выше способность клеток к автономному, неуправляемому росту. Анаплазия железистого эпителия проявляется в увеличении размеров клеток и их ядер и более светлом, бледном их окрашивании. Иногда ядра окрашиваются полихромно. Обращает на себя внимание повышенная тенденция к пролиферации анаплазированного железистого эпителия. Он может располагаться в несколько слоев, образовывать разветвления и выросты в просветы желез.

Эндометриальные полипы (железистые, железисто-фиброзные). Форма полипа чаще округлая или овальная, имеется разделение на тело и ножку. Полипы характеризуются разрастанием покровного и железистого эпителия вместе с подлежащей тканью. Строма состоит из фиброзных и гладкомышечных элементов. При преобладании фиброзных элементов над железистыми полипы носят название железисто-фиброзных. Полипы могут быть единичными и множественными, чаще всего они располагаются в области дна и трубных углов тела матки. Наружная поверхность обычно гладкая, розового цвета, но может быть пестрой на вид из-за имеющихся очагов изъязвлений и кровоизлияний в результате нарушения кровообращения. При гистологическом исследовании обнаруживается: железы различной величины, распределены неравномерно, не отражают фазы менструального цикла, часть их может проникать в миометрий (что затрудняет лечение), в строме множество фиброзных элементов и расширенных кровеносных сосудов с утолщенными склерозированными стенками. Диагностика полипов затрудняется, если в соскоб попадает не весь полип, а только его фрагменты.

Этиология и патогенез.

Общепризнано, что гиперпластические изменения в эндометрии возникают в результате нарушения нейроэндокринной регуляции, вследствие чего резко изменяется соотношение гонадотропных и половых гормонов. В основе образования гиперплазий эндометрия лежит нарушение овуляции, которое происходит по типу персистенции (переживания) фолликулов или их атрезии. Ввиду отсутствия овуляции, выпадает лютеиновая фаза цикла.

Снижение уровня прогестерона, который в норме вызывает циклические секреторные преобразования эндометрия, приводит к тому, что эстрогены либо в результате значительного повышения, либо при длительном воздействии вызывают пролиферативные изменения в слизистой оболочке матки. В репродуктивном и перименопаузальном периодах чаще отмечается персистенция фолликулов. Однако может иметь место и атрезия одного или нескольких фолликулов, которые, не достигая зрелости, погибают, а это приводит к снижению секреции эстрогенов, что,

в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов и вызывает рост новых фолликулов и новое повышение эстрогенов. При атрезии фолликулов секреция эстрогенов волнообразная, не достигает высоких уровней, в то же время отмечается относительный избыток эстрогенов из-за снижения антиэстрогенного влияния прогестерона. Продолжительное действие эстрогенов приводит к чрезмерной пролиферации эндометрия: слизистая утолщается, железы удлиняются, в них образуются кистообразные расширения.

По мере старения организма увеличивается активность гипоталамического центра, регулирующего секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Секреция ФСГ возрастает, вызывая компенсаторное усиление деятельности яичников: яичники начинают в возрастающем количестве секретировать вместо классических эстрогенов (эстрадиола и эстрона) так называемые неклассические фенолстероиды. В последних работах З.В. Бохмана имеется сообщение о том, что источником гиперэстрогении (особенно в менопаузе) следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Таким образом, неспецифические для репродуктивной системы нарушения жирового обмена опосредовано, через измененный стероидогенез приводят к гиперэстрогении и возникновению гиперпластических процессов эндометрия.

Клинические проявления.

Клинически гиперпластические процессы в эндометрии (ГПЭ) проявляются нарушением менструальной функции. При развитии заболевания можно наблюдать внезапное наступление кровотечения, (при котором кровопотеря достигает значительной степени, ослабляет больную, приводит к анемии). В других случаях кровотечение необильное, но длительное, продолжается несколько недель, а иногда месяцев и также приводит к вторичной анемии. По характеру кровотечения у больных с ГПЭ могут быть как ациклическими, так и циклическими. Ациклические кровотечения чаще возникают после аменореи различной продолжительности (от 6-8 недель до нескольких месяцев).

Иногда они проявляются через 2-3 недели после окончания предыдущей менструации или кровотечения. В молодом возрасте при наличии аденоматозных полипов и сохранении нормальной функции эндометрия наблюдаются межменструальные кровяные выделения. Циклические кровотечения наступают в срок очередной менструации, продолжаются длительно и сопровождаются явлениями анемии (общая слабость, недомогание, головокружение и т. д.) - кровяные выделения, возникающие в постменопаузальном периоде, всегда должны расцениваться как признак предракового состояния или рака.

Диагностика.

Обследование больных должно быть комплексным. При изучении данных анамнеза особое внимание следует обратить на наследственность, особенности менструального цикла в прошлом, состояние детородной функции, перенесенные общие и гинекологические заболевания. Необходимо подробно выявить динамику гиперпластического процесса, его рецидивирование, тщательно проанализировать качество и эффективность предыдущего лечения ГПЭ.

Так как в этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия особая роль принадлежит функциональному состоянию яичников, широкое распространение получили тесты функциональной диагностики. Наиболее доступными и простым является *измерение ректальной температуры*, на основании данных которого возможно определить двухфазность цикла.

В качестве первичного обследования можно рекомендовать *цитологическое исследование* материалов, получаемых путем аспирации из полости матки.

Основной задачей цитологического метода является обнаружение и изучение изменений, происходящих в клетках эндометрия, при гиперплазиях отмечается увеличение ядер по сравнению с размерами клетки, полиморфизм величины и формы отдельных клеток.

Среди существующих многочисленных методов диагностики патологии эндометрия следует считать наиболее достоверным и объективным *гистологическое исследование* соскобов слизистой цервикального канала и полости матки, полученных при *раздельном диагностическом выскабливании*. Распознавание предопухолевых состояний эндометрия является одним из наиболее сложных разделов гистологической диагностики, так как они возникают на фоне нарушений гормонального баланса и имеют определенное морфологическое сходство.

Вспомогательным методом к морфологической характеристике служит гистохимический метод, при котором показатели митотического режима могут быть различны при одной и той же гистологической картине. Повышение пролиферативной активности ткани сопровождается изменением митотического режима и появлением патологических форм митозов, количество которых значительно увеличивается по мере прогрессирования патологического процесса. Учеными доказано, что критерием следует считать увеличение числа патологических митозов до 30% и выше (то есть каждая третья клетка делится неправильно). Цитологические особенности в гиперплазированном эндометрии появляются на 2-2,5 года раньше, чем формируются явные признаки малигнизации.

Гистероскопия - при гиперплазии виден эндометрий, неравномерно утолщенный, иногда с полиповидными разрастаниями и неровной поверхностью. Цвет - от бледно-розового, до ярко-красного, видны кровоизлияния и сосуды. Полипы эндометрия: форма и величина их самая разнообразная (округлая, продолговатая, конусовидная, вытянутая), размерами - от 0,5-1,0 до 3-6 см. Поверхность чаще гладкая, ровная, в некоторых местах над поверхностью выступают кистозные образования с тонкой стенкой. Полипы чаще располагаются в устьях маточных труб. Аденоматозные полипы выглядят более тусклыми, рыхлыми,

с неровной поверхностью.

Гистерография - это рентгенологический метод исследования с предварительным введением контрастного вещества в полость матки. При гиперплазии эндометрия характерным признаком на рентгенограмме является неровность контуров полости матки. Кроме того, у многих больных могут иметь место такие рентгенологические симптомы, как дефекты наполнения, неравномерная интенсивность тени в полости матки.

Радиоизотопный метод является весьма ценным диагностическим методом с использованием радиоактивного фосфора. При попадании его в кровь вначале происходит равномерное его распределение в организме, а затем накопление в

отдельных органах и тканях. Степень накопления зависит от интенсивности обмена веществ, проницаемости клеточных мембран, митотической активности тканей. По данным многих авторов, происходит значительное накопление радиоактивного фосфора гиперплазированным эндометрием. При аденоматозе, особенно очаговом, накопление радиоактивного фосфора на 500% и > выше, чем в неизмененной ткани. Применение этого метода целесообразно для ориентировочного определения основной локализации патологического процесса и степени пролиферации клеточных элементов.

Из неинвазивных методик следует отметить *ультразвуковое исследование*. Методом выбора ультразвуковой диагностики патологии эндометрия является трансвагинальная эхография. Ультразвуковая диагностика гиперплазии эндометрия основывается на выявлении в зоне расположения срединного маточного эха овальной формы образования, увеличенного в переднезаднем направлении с однородной структурой и повышенной эхоплотностью и появлении утолщенных (до 4–7 мм) ровных контуров эндометрия с низким уровнем звукопроводимости, ограничивающих гомогенную зону с меньшим волновым импедансом.

Дифференциальный диагноз

Патология	Клиника	УЗИ	Гистероскопия	Гистология соскоба эндометрия
Аденомиоз	тазовые боли менометроррагия, возможно бесплодие	признаки аденомиоза	признак и аденомиоза	не специфична
Миома матки	менометроррагия, иногда тазовые боли	миоматозные узлы	возможны миоматозные узлы	Не специфична
Рак эндометрия	менометроррагия	М – эхо более 16 мм, в менопаузе М-	картина неспецифична	Рак эндометрия

			эхо более 5 мм		
	Прерывающаяся беременность	Метроррагия, задержка менструаций, боли	Неоднородное содержимое полости и матки	Хорион, части плодного яйца	беременность

Лечение.

Известно, что исход гиперпластического процесса эндометрия связан с тактикой врача в отношении этих больных. Недопустимо оставлять этих больных без специального лечения.

Прежде всего, для остановки кровотечения и с диагностической целью следует произвести *выскабливание слизистой оболочки* матки. Выскабливание представляет собой чрезвычайно сильный раздражитель, действие которого влияет на функцию половых желез. После него значительно повышается способность матки реагировать на эндо- и экзогенные гормоны. Кроме того, выскабливание имеет большое значение и при последующем проведении гормонотерапии, так как способствует удалению патологически измененной слизистой. Наиболее ценен этот метод *в сочетании с гистероскопией*. Удаление эндометрия без гистероскопии нередко приводит к оставлению патологических очагов в матке и, следовательно, к ошибочной диагностике рецидива заболевания, что, в свою очередь, приводит к неоправданному оперативному лечению.

Выбирая методы лечения, клиницист в первую очередь руководствуется данными гистологического исследования соскоба эндометрия.

Выбор лечения порой сугубо индивидуален, зависит от результатов комплексного обследования, возраста больной, степени выраженности пролиферативных процессов, наличия сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, индивидуальной переносимости препарата.

Если у молодых женщин при всех формах гиперплазий, включая атипическую, ведущим методом лечения является консервативный, преследующий цель восстановления менструальной и генеративной функций, то в пременопаузальном и постменопаузальном периодах расширяются показания к хирургическому лечению, особенно при предраковых состояниях эндометрия. *Патогенетический подход* к лечению больных с ГПЭ предусматривает применение *гормональных средств*, направленных на устранение или компенсацию эндокринно-обменных нарушений. *Гормональная терапия* необходима не только для прекращения маточных кровотечений, но особенно для профилактики развития рака матки. Совершенно недопустимо применение гормонов без предварительного морфологического исследования слизистой матки.

Гормонотерапия зависит от возраста пациентки.

При ГПЭ при ювенильных кровотечениях используются комбинированные гестаген-эстрогеновые препараты по циклической схеме в течение 3-4 месяцев. Препарат выбора – кломифенон. У женщин репродуктивного возраста терапия проводится с использованием гестаген-эстрогеновых препаратов или гестагенов (норкулот, дюфастон). При железисто-кистозной гиперплазии продолжительность курса – 3-4 месяца (циклическая схема), при рецидивирующей гиперплазии – 6-8 месяцев.

Влияние комбинированных эстрогенных препаратов на репродуктивную систему заключается в следующем:

- гипоталамус–гипофиз: уровень ЛГ и ФСГ снижается до цифр, соответствующих ранней фолликулиновой фазе менструального цикла; предовуляторные пики отсутствуют; яичники уменьшаются в размерах уже в первые

6 месяцев приема препаратов, макроструктура их соответствует периоду постменопаузы; гистостроение яичников характеризуется наличием атретических фолликулов и развитием фиброзных изменений стромы; отмечается нарушение ответной реакции яичников на введение экзогенных гонадотропинов;

- эндометрий: в слизистой оболочке тела матки происходит быстрая регрессия пролиферативных изменений и преждевременное (10-й день цикла) развитие неполноценных секреторных преобразований, отек стромы с децидуальной трансформацией, степень которой варьирует в зависимости от дозы прогестагенного компонента; при длительном приеме КОК нередко развивается временная атрофия желез эндометрия;

- шейка матки: наблюдаются гиперсекреция и изменение физико-химических свойств слизи цервикального канала (повышается ее вязкость и волокнистость), препятствующие пенетрации как сперматозоидов, так и микроорганизмов;

- в эпителии влагалища отмечаются преобразования, соответствующие лютеиновой фазе менструального цикла.

При атипической гиперплазии эндометрия применение гестаген-эстрогеновых препаратов не показано, т.к. в начале лечения под влиянием эстрогенов возможно утолщение базального слоя, что нежелательно при данном процессе. Используют гестагены в непрерывном режиме, в течение 6 месяцев.

В пременопаузальный период также показано лечение гестагенами или хирургическое лечение.

Гормональное лечение пациенток в репродуктивном возрасте Гормональное лечение гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

Препарат	Суточная доза	Режим введения	Длительность лечения
Норэтистерон	5–10 мг	С 16-го по 25-й день цикла	6 мес
Дидрогестерон	10 мг	С 16-го по 25-й день цикла	3–6 мес
Гидроксипрогестерон	250 мг	Внутримышечно 14-й и 21-й дни цикла	3–6 мес
Медроксипрогестерона ацетат	200 мг	14-й и 21-й дни цикла	3–6 мес
КОК	1 таблетка	По контрацептивной схеме	3–6 мес

Гормональное лечение пациенток периода пре- и перименопаузы Гормональное лечение гиперплазии эндометрия без атипии и полипов эндометрия в периоде пре- и перименопаузы

Препарат	Доза	Режим	Длительность
		введения	лечения
Норэтистерон	10 мг в сутки	С 5-го по 25-й день, возможно с 16-го по 25-й день цикла	6 мес
Гидроксипрогестерон	250 мг внутримышечно	14-й и 21-й дни цикла или 2 раза в неделю	6 мес
Медроксипрогестерона ацетат	200 мг	1 раз в неделю	6 мес
Бусерелинспрей назальный	0,9 мг в сутки	3 раза в день	6 мес
Гозерелинтрипторелинбусерелин	3,6 мг подкожно	1 раз в 28 дней	3–4 инъекции

Примечание: контроль эффективности: УЗИ через 3,6,12 месяцев, аспирационная биопсия через 3 месяца, контрольная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием через 6 месяцев.

Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Препарат	Доза	Ритм введения	Длительность лечения
Гидроксипрогестерон, медроксипрогестерона ацетат	500 мг внутримышечно	2 мес: 3 раза в неделю; 2 мес: 2 раза в неделю; 2 мес: 1 раз в неделю	6 мес
Бусерелин назальный спрей	0,9 мг в сутки	3 раза в день	6 мес
Гозерелин, трипторелин, бусерелин	3,6 мг подкожно	1 раз в 28 дней	3 инъекции

Контроль эффективности: УЗИ через 1, 3, 6, 12 мес. Раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии через 2 и 6 мес. Диспансерное наблюдение: не менее 1 года стойкой нормализации менструального цикла.

Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия у пациенток в периоде пре- и перименопаузы

Препарат	Доза	Ритм введения	Длительность лечения
Гидроксипрогестерон	500 мг внутримышечно	3 раза в неделю	6–9 мес
Медроксипрогестерона ацетат	400–600 мг внутримышечно	3 раза в неделю	6–9 мес

Бусерелин назальный спрей	0,9 мг в сутки	раза в день (0,9 мг в сутки)	6 мес
Гозерелин, трипторелин, бусерелин	3,6 мг подкожно	раз в 28 дней	4–6 инъекций

Контроль эффективности: УЗИ через 3, 6, 12 мес. Аспирационная биопсия эндометрия через 2–3 мес.

Хирургическое лечение производится больным:

1. При наличии предрака (аденоматоз, аденоматозные полипы);
2. Неэффективность гормонотерапии и рецидив аденоматоза при контрольных исследованиях;
3. Женщинам с нейро-обменно-эндокринными нарушениями в возрасте старше 45 лет (сахарный диабет);
4. При невозможности наблюдения за больной;

В США и Европе значительно чаще, чем у нас прибегают к хирургическому лечению. При этом проводится не надвлагалищная ампутация, а экстирпация матки.

Из альтернатив радикальному хирургическому лечению следует отметить *гистерорезектоскопию* (лазерная или электрохирургическая абляция эндометрия). Преимущества данного метода включают: а) меньшую травматичность; б) более высокую экономичность (в частности, благодаря значительному снижению послеоперационных койко-дней); в) уменьшение длительности операции (средняя продолжительность гистерэктомии составляет 60 мин, в то время как длительность резектоскопии варьирует в пределах 15–40 мин); г) сохранение репродуктивной функции в определенном проценте случаев.

Литература:

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - Л.: Медицина, 1989. - 463 с.
2. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. М., 1998; с. 105.
3. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. Кулакова В.И., Адамян Л.В. М., 1997.
4. Демидов В.Н., Гус А.Й. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике, 3 т. - М.: Видар, 1997. - с. 120-131.
5. И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек «Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы» МЕДПРАКТИКА-ММосква 2010; с 467.
6. Татарчук Т.Ф, Косей Н.В., Исламова А.О. ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия.
7. Гинекология: национальное руководство/ под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой.- М.ГЭОТАР- Медиа, 2007, С.761-783
8. Cornelia L. Trimble, MD, Michael Method, MD, MPH, Mario Leitao, MD, Karen Lu, MD, Olga Ioffe, MD, Moss Hampton, MD, Robert Higgins, MD, Richard Zaino, MD, and George L. Mutter, MD, for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee VOL. 120, NO. 5, November 2012 Management of Endometrial Precancers.