



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 развиваться 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 эстрогена)




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
- Атипичическая гиперплазия



Отечественная классификация (Железнов

1980) железистая и железисто-кистозная
гиперплазия


- Полипы эндометрия (железистый, фиброзный, смешанный)
- Атипичическая 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

- Атипичическая – наличие атипии клеток



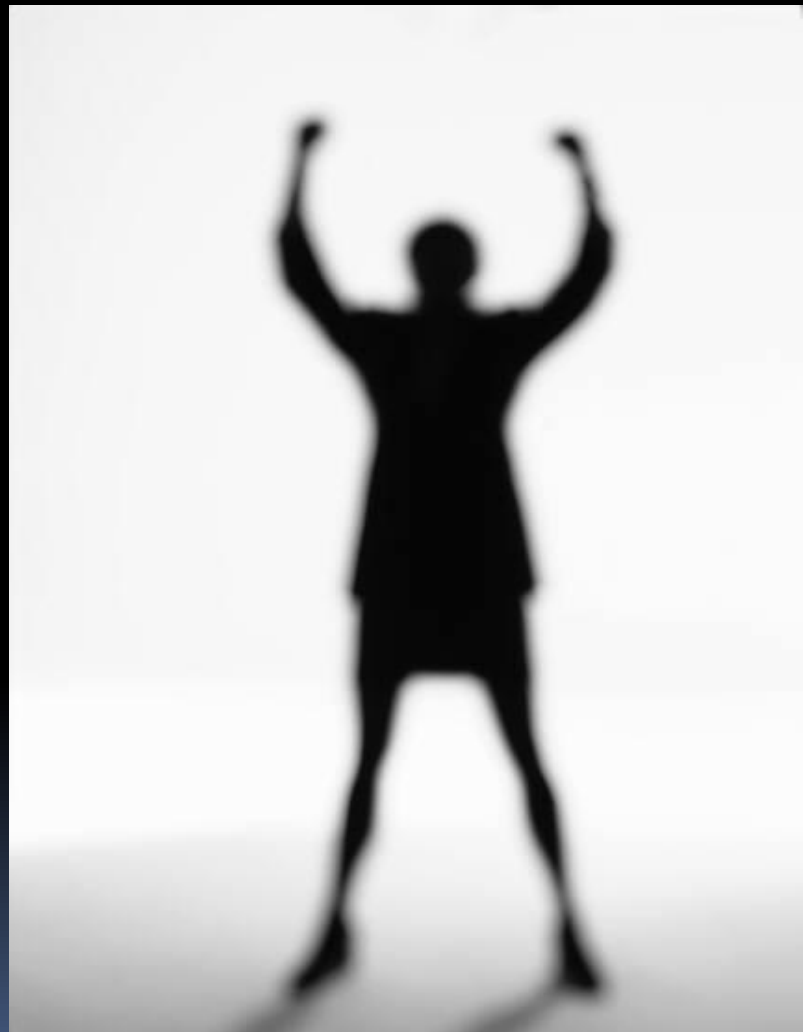
Простая – без нарушения архитектоники



Сложная – с нарушением архитектоники
эндометрия (без инвазии базальной
мембраны и железистых структур)

Риск канцерогенеза

- Простая – 1-2%
- Сложная – 3-6%
- Атипичическая – 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 форму, 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 – стромальный компонент преобладает над железистым



Аденоматозные



Полипы с очаговым аденоматозом – интенсивная пролиферация желез и слизистой

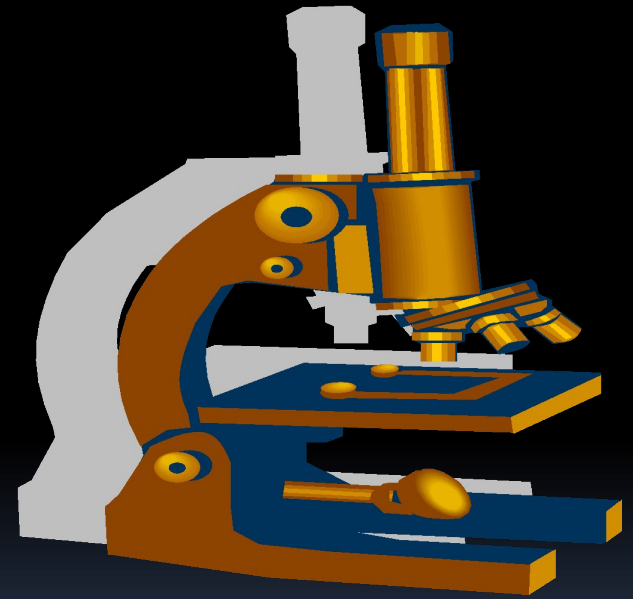
Полипы

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

Все полипы требуют лечения

Предрак эндометрия (морфологически по Б. И. Железнову)

- Атипичная 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

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



Условия трансформации предрака в рак

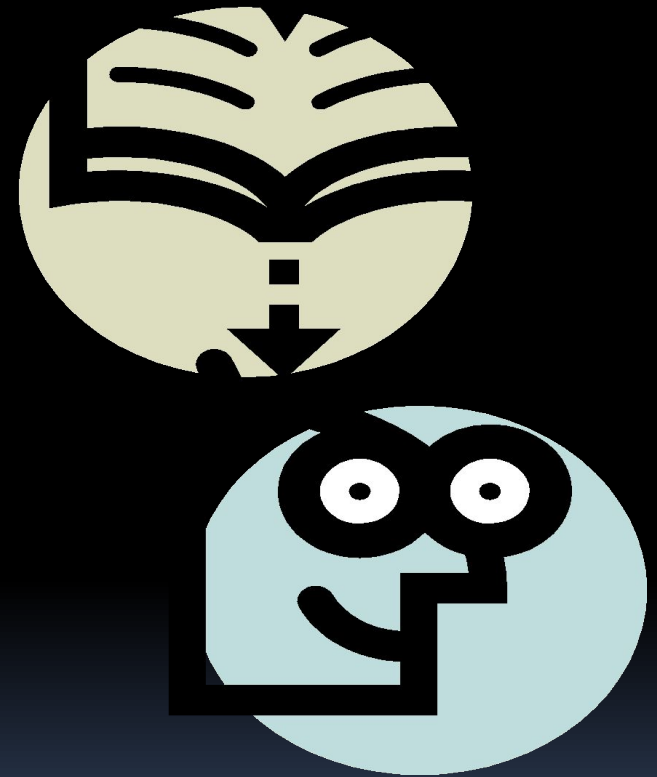
- Нейрообменно-эндокринный с-м
 - Пре- и постменопауза
 - Рецидивирование гиперпластического процесса
- 

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

- Аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте
- Железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с нейрообменно-эндокринным синдромом 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

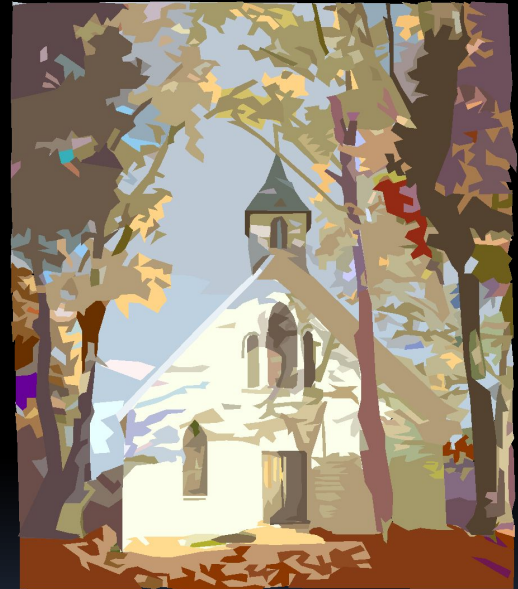
В комплексном применении способствуют торможению гиперплазии эндометрия, уменьшению очагов эндометриоза, предотвращению рецидивов.

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
- Прогестерондефицитное состояние
- Неполноценная пролиферация (строма отстаёт) 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

Атипичическая 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

Атипичическая гиперплазия эндометрия


- бусерелин, гозерелин, диферелин – 1 раз в 28 сут 6 мес
- 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

Простая гиперплазия эндометрия, полипы –

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 или 1 г
менопаузы**


Пременопауза

- Атипичическая 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

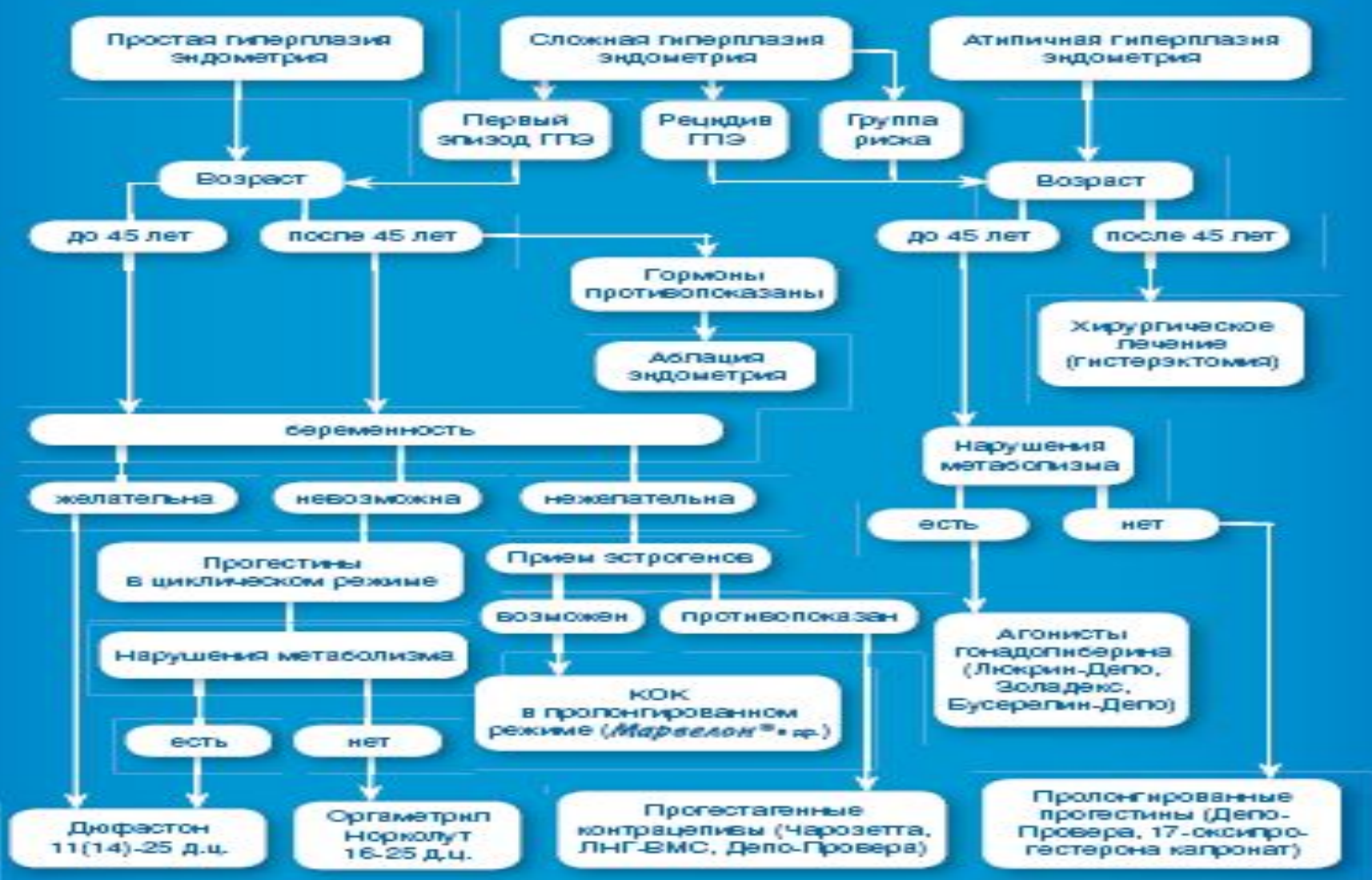
Лечение

- 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



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 Gn RH 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 атипичической гиперплазии

Прогноз

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

