

Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения

👁 Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова

Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Обсуждаются современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия. Представлены данные по использованию гормонотерапии с целью нивелирования пролиферации эндометриальных клеток: прогестины, аналоги гонадотропных релизинг-гормонов.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, прогестины, аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, абляция эндометрия, гистерорезектоскопия.

Гиперпластические процессы эндометрия остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком эндометрия.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента эндометрия на фоне избыточного влияния эстрогенов.

В настоящее время используется следующая классификация изменений в эндометрии (ВОЗ, 1994):

- ГЭ без атипии — пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипии:
 - простая ГЭ;
 - комплексная, или сложная ГЭ (аденоматоз);
- атипическая ГЭ (АГЭ) — пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипии:
 - простая АГЭ;
 - комплексная, или сложная АГЭ (аденоматоз с атипией).

Отдельно выделяют полипы эндометрия (ПЭ).

Простая ГЭ без атипии соответствует железисто-кистозной гиперплазии в ранее применявшейся классификации. При этом состоянии железы расширены, могут образовывать кисты, извитость практически отсутствует, количество желез увеличено, однако они не образуют скоплений, клеточного атипизма нет. Комплексная, или сложная ГЭ без атипии соответствует АГЭ I степени — отличается от простой ГЭ структурной перестройкой и пролиферацией желез эпителия. Простая АГЭ соответствует АГЭ II степени и отличается выраженной пролиферацией железистого эпителия при отсутствии в нем признаков клеточного и ядерного полиморфизма; комплексная, или сложная АГЭ аналогична АГЭ III степени, имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

Этиология и патогенез

Патологическую пролиферацию клеток эндометрия могут вызывать:

Контактная информация: Сапрыкина Людмила Витальевна, lioudsap@yandex.ru

- дисгормональные нарушения (нарушение соотношения между содержанием прогестерона и эстрогенов). Непосредственной причиной ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения, возникающая при расстройствах овуляции (ановуляция, монофазные циклы). Данная патология чаще наблюдается в пубертатном и пременопаузальном периодах, несколько реже у женщин репродуктивного возраста с неустойчивой регуляцией функций репродуктивной системы. Особую роль в генезе гиперэстрогении отводят чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов (в жировой ткани). Гиперпластические процессы в эндометрии наблюдаются нередко при поликистозных яичниках, а именно при вторичной форме этой патологии, возникающей в связи с нарушениями функций гипоталамических структур и сопровождающейся ожирением;
- травматические повреждения клеток, вследствие которых формируются инфильтраты, состоящие из макрофагов, лейкоцитов, лимфоцитов и др., индуцируют факторы, стимулирующие рост стромы, и протеолитические ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс;
- воспалительные заболевания, ингибирующие апоптоз, что ускоряет трансформацию поврежденных клеток. На основании анализа большого клинического материала была предложена гипотеза о механизмах возникновения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в постменопаузе. После наступления менопаузы в половых органах происходят закономерные атрофические процессы, при этом биологические барьеры, препятствующие проникновению инфекционного агента в полость матки, нарушаются. В результате возможно возникновение хронического эндометрита инфекционной этиологии, особенно у женщин, страдавших длительными или хроническими воспалительными процессами половых органов. Дальнейшее

развитие инфекционного воспаления в полости матки может проходить двумя путями. Первый путь — деструктивный гнойный воспалительный процесс, при этом нередко развивается пиометра; второй — длительно текущий продуктивный воспалительный процесс с дегенеративно-пролиферативными изменениями, нарушениями процессов митоза в клетках эндометрия.

Клиническая картина

Для клинической картины ГЭ характерны так называемые дисфункциональные (ановуляторные) маточные кровотечения, возникающие, как правило, после задержки менструации. Кровотечение обычно бывает продолжительным с умеренной кровопотерей или обильным профузным. Интенсивный характер кровотечения нередко наблюдается при ановуляторных циклах в периоде полового созревания (ювенильные маточные кровотечения), но может быть также у женщин репродуктивного и пожилого возраста. Иногда появляются межменструальные кровянистые выделения. Гиперплазия эндометрия обычно сопровождается бесплодием, основной причиной которого является ановуляция. У некоторых больных ГЭ протекает с маловыраженными симптомами или бессимптомно.

Как сочетанную патологию часто отмечают миому матки, ПЭ, аденомиоз, мастопатию.

Диагностика

Ультразвуковое исследование органов малого таза (вне кровотечения) имеет большую информативную ценность. Увеличение М-эха — основной прогностический маркер патологии эндометрия. У менструирующих женщин величина данного показателя определяется фазой менструального цикла и в норме достигает максимальных значений в позднюю стадию секреции — пик секреторных преобразований в слизистой оболочке тела матки — 16 мм. Для ГЭ

характерно увеличение эхограммы эндометрия до 2–3 см.

Распознавание ГЭ имеет важное значение для выбора метода лечения и профилактики рака эндометрия. С целью диагностики широко используют диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела матки и последующее гистологическое исследование полученного материала. Выскабливание эндометрия рекомендуется производить накануне ожидаемой менструации или в самом начале появления кровянистых выделений. При этом необходимо удалить всю слизистую оболочку, включая область дна матки и маточных трубных углов, где нередко располагаются очаги аденоматоза и полипы. Практика последних лет показывает значительную диагностическую ценность гистероскопии. Метод позволяет обнаружить ГЭ в виде утолщенной, неравномерно складчатой поверхности эндометрия бледно-розового или красного цвета. При очаговой ГЭ подобные изменения наблюдаются в виде локальных очагов. При полиповидной ГЭ выступы утолщенного эндометрия выполняют полость матки.

Удаленную слизистую оболочку направляют на гистологическое исследование с сопровождающим бланком, где в краткой форме излагают сведения о больной (возраст, жалобы, основные симптомы, характер менструального цикла, длительность заболевания, клинический диагноз), что помогает морфологу правильно оценить гистологические данные. Гистологическое исследование является наиболее достоверным методом диагностики ГЭ и определения характера данной патологии. При гистологическом и гистохимическом исследовании устанавливают и активность ГЭ по степени митотической активности клеток, содержанию нуклеиновых кислот и другим параметрам. Повторные выскабливания слизистой оболочки тела матки должны производиться по показаниям, разумно аргументированным в каждом конкретном случае (например, контрольное диагностическое выскабливание после окончания

курса гормонотерапии по поводу аденоматоза и аденоматозных полипов у женщин репродуктивного возраста, рецидив кровотечений в постменопаузе и др.).

Для контроля лечения, а также в порядке скринингового обследования женщин (диспансеризация) используют цитологический метод изучения содержимого матки, полученного путем аспирации. Аспирацию осуществляют во второй половине менструального цикла с соблюдением правил асептики. Если в аспирате обнаруживаются активно пролиферирующие клетки в железистых комплексах, то эти находки указывают на ГЭ. Однако аспирационно-цитологический метод не дает отчетливого представления о характере ГЭ. Поэтому он используется главным образом с целью отбора больных для более детального исследования.

Лечение

Лечение ГЭ проводится с учетом многочисленных факторов — возраста больной, причин ГЭ и характера этой патологии, клинических проявлений, противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимости лечебных препаратов, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

При отсутствии противопоказаний к гормонотерапии у пациенток репродуктивного возраста с ГЭ без атипии возможно использование комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) — монофазных, с содержанием эстрадиола 0,05 мг. Комбинированные пероральные контрацептивы назначают в циклическом режиме (21 день с 7-дневным перерывом) в течение не менее 6 мес.

Прогестины (дидрогестерон, реже — натуральный микронизированный прогестерон) назначают пациенткам с простой ГЭ. Режим дозирования зависит от возраста пациентки. В репродуктивном периоде — с 16-го по 25-й день менструального цикла (по 10 мг дидрогестерона 2 раза в день или 200–300 мг натурального микронизированного прогестерона 2 раза в день). В премено-

нопаузальном возрасте — с 5-го по 25-й день менструального цикла. Под влиянием гестагенов в эндометрии последовательно происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой, децидуальная реакция стромы, а при дальнейшем использовании — атрофические изменения желез и стромы. Выбор препарата зависит от возраста пациентки и морфологического состояния эндометрия. В последние годы обсуждается возможность использования для лечения маточных кровотечений левоноргестрела, содержащегося во внутриматочной системе. Механизм снижения менструальной кровопотери обусловлен атрофией эндометрия, уменьшением его васкуляризации, снижением уровня простагландинов и ингибированием фибринолитической активности. Использование контрацептивного гормонального средства особенно показано той категории женщин, которые ставят вопрос о предохранении от беременности или по состоянию гомеостаза нуждаются в минимизации системных эффектов прогестинов.

Агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ). При ГЭ применяется препарат Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия). Бусерелин-лонг ФС конкурентно связывается с рецепторами передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови, в дальнейшем препарат приводит к полной обратимой блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в яичниках, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в крови до уровня, соответствующего овариэктомии или постменопаузе. Концентрация эстрадиола сохраняется сниженной в течение всего периода лечения, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонзависимых опухолей. Бусерелин-лонг ФС обеспечивает стойкий терапевтический эффект при однократном внутримышечном введении

1 раз в 28 дней в дозировке 3,75 мг. Рекомендованная длительность лечения — до 6 мес.

При АГЭ в репродуктивном возрасте рекомендовано использование Бусерелина-лонг ФС в течение 6 мес, возможно назначение медроксипрогестерона ацетата по 100 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес в непрерывном режиме или 17-ОПК в дозе 250 мг 3 раза в неделю в непрерывном режиме.

При АГЭ в пременопаузе показано хирургическое лечение — гистерэктомия. Однако при тяжелой сочетанной патологии, противопоказаниях к операции возможно использование внутриматочного вмешательства — абляции или резекции эндометрия. При этом большинство исследователей считают критерием эффективности эндохирurgicalического лечения наступление маточной формы аменореи. Использование Бусерелина-лонг ФС в предоперационной гормональной подготовке перед абляцией эндометрия значительно облегчает технику проведения операции и улучшает ее отдаленные результаты.

Учитывая высокую ответственность за жизнь и здоровье пациентки, органосохраняющее лечение больных с АГЭ должно выполняться в специализированных онкологических учреждениях и обеспечиваться строгим динамическим контролем.

Полипы эндометрия

Полипы эндометрия представляют собой локальную доброкачественную опухоль, исходящую из базального слоя эндометрия. Принято выделять следующие формы ПЭ: 1) железистые, исходящие из базального слоя; состоят из стромы и желез, просвет которых может быть расширен (железисто-кистозные ПЭ); 2) железисто-фиброзные ПЭ, состоящие из соединительнотканной стромы и ограниченного количества желез; 3) фиброзные ПЭ — соединительнотканное образования, которые нередко коллагенизированы; желез очень мало, или они отсутствуют. В отли-

чие от ГЭ эстрогензависимость полипов подвергается сомнению.

У женщин репродуктивного возраста ПЭ обычно имеют железистое строение.

Фиброзные ПЭ встречаются значительно реже, преимущественно у женщин пожилого возраста. Вопрос о малигнизации ПЭ однозначно не решен. Железистые и железисто-фиброзные ПЭ чрезвычайно редко подвергаются озлокачествлению, но могут служить благоприятным фоном для развития рака эндометрия.

Клиническая картина, несмотря на многообразие форм ПЭ, изучена довольно полно. В большинстве случаев (12–56%) они протекают бессимптомно и являются диагностической находкой при скрининговом ультразвуковом исследовании органов малого таза, но в то же время занимают ведущее место среди причин маточных кровотечений в постменопаузе. Клиническими проявлениями ПЭ в постменопаузе обычно являются кровяные выделения (от мажущих до обильных). Полипы эндометрия больших размеров могут сопровождаться схваткообразными болями в низу живота.

Вопрос о необходимости и целесообразности гормональной терапии после полипэктомии до сих пор остается спорным. Вид гормональной терапии, длительность лечения зависят от возраста пациентки, морфологического строения полипа, характера сопутствующей патологии. При этом длительная гормональная терапия, учитывая ее побочные эффекты, для многих пациенток малопримемлема. При лечении больных с ПЭ используются те же гормональные препараты, что и при других видах гиперпластических процессов эндометрия (КПК, прогестины, аГнРГ Бусерелин-лонг ФС).

Профилактика гиперпластических процессов эндометрия — использование КПК, своевременное лечение причин ановуляции и ее клинических проявлений.

Рекомендуемая литература

Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2000. 768 с.

Гинекология по Эмилио Новаку / Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. Пер. с англ. М.: Практика, 2002. 896 с.

Епифанова О.И. Лекции о клеточном цикле. М.: КМК, 2003. 160 с.

Каппушева Л.М., Комарован С.В., Ибрагимова З.А., Коган О.М. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2005. Т. 4. № 3. С. 54–60.

Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд график групп, 2005. 345 с.

Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология (клинические лекции). М.: МЕДпресс-информ, 2001. 720 с.

Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005. С. 59–99.

Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // *Акуш. и гинекол.* 1987. № 9. С. 55–56.

Genton Y.C. Histopathology aspect of lesions // *Arch. Ob. Stet. Gynecol.* 1994. V. 255. Suppl. 2. P. 76–79.

Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al. World Health Organization. Histologic Typing of Tumors of the Female Genital Tract. Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. P. 26–28.

Hyperplastic Processes of Endometrium: Problems of Etiopathogenesis, Clinics, Diagnostics and Treatment

L.V. Saprykina, Yu.E. Dobrokhotova, and N.A. Litvinova

We review main aspects of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of endometrial hyperplasia. Data of hormonal antiproliferative treatment are presented, effectiveness of progestin and gonadotropin-releasing hormone analogs is reviewed.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyp, progestin, gonadotropin-releasing hormone analogs, endometrial ablation, hysteroresectoscopy.