

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ

Гіперплазія ендометрія – доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипових передракових станів ендометрія і розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії.

Класифікація за МКХ-10:

N84 Поліп жіночого статевого органа

N84.0 Поліп тіла матки

Поліп ендометрія

N85 Інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки

N85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія:

кістозна, залозисто-кістозна, поліпoidна

N85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна)

Класифікація гіперпроліферативних процесів ендометрія (розроблена субкомітетом по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена ВООЗ, 1994):

- проста неатипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна неатипова гіперплазія ендометрія;
- проста атипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна атипова гіперплазія ендометрія;
- аденокарцинома.

(більш детально поняття згаданих видів гіперплазій наведено на мал..1)

Мал. 1 – Особливості морфологічної структури ендометрія при гіперпластичних процесах згідно класифікації ВООЗ, 1994



Клініко-морфологічна класифікація гіперпроліферативних процесів ендометрія [Я.В. Бохман, 1985]:

1. Фонові процеси: залозиста гіперплазія, ендометріальні поліпи.
2. Передракові захворювання: атипова гіперплазія.
3. Рак ендометрія.

У термінології ВООЗ (1994), на відміну від класифікації Бохмана (1985) та МКХ-10 не виділено термін “поліпоз ендометрія” так, як його рекомендують трактувати як результат продуктивного хронічного ендометриту, що потребує дообстеження та адекватної етіопатогенетичної протизапальної терапії, а гормональна терапія у цих випадках визначається особливостями морфофункціональної структури фонового ендометрія.

Згідно класифікації ВООЗ(2004):

- для *простий неатиповий гіперплазії ендометрія* характерно збільшення кількості як залозистих, так і стромальних елементів, при незначній перевазі перших;

- основною ознакою *комплексної неатиповий гіперплазії ендометрія* є наявність тісного розташування залоз поширеного або вогнищового характеру. Залози щільно прилягають одна до одної з втратою строми між ними. Інша важлива ознака цього виду гіперплазій - підвищена структурна складність залоз з багаточисельними латеральними та внутрішньозалозовими виступами епітелію у просвіт залоз і строму. У залозах зазвичай спостерігається більш виражена багаторядність епітелію, ніж у разі простої гіперплазії.

- *проста атипова залозиста гіперплазія ендометрія* відрізняється від простої і комбінованої неатиповий гіперплазій наявністю атипії клітин залоз, що проявляється втратою полярності розташування та незвичайною конфігурацією ядер, які часто набувають округлу форму. Ядра клітин при даному виді гіперплазії – поліморфні, і в них нерідко виділяються великі ядерця. Цей варіант атиповий гіперплазії зустрічається досить рідко;

- *комплексна атипова гіперплазія ендометрія* характеризується вираженою проліферацією епітеліального компонента, що поєднується із тканинною та клітинною атипією без інвазії базальної мембрани залозистих структур. Залози втрачають звичну для нормального ендометрія регулярність розташування, вони вкрай різноманітні за формою і розмірами. Епітелій, який вистилає залози, складається із крупних клітин з поліморфними, округлими або витягнутими ядрами з порушеною полярністю та багаторядністю їх розташування.

Обстеження жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія за наявності клінічних показань включає:

1. Бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження.
2. Гормональне обстеження стану гіпофізарно-гонадної системи.
3. Дослідження функції щитоподібної залози.
4. Проведення тесту толерантності до глюкози.

При інтерпретації гістологічних заключень надзвичайно важливим є застосування уніфікованих методів оцінки ендометрія клініцистами і гістологами з використанням єдиної класифікації його патологічних станів та оцінки їх функціональної категорії (див.табл.1).

Таблиця 1. – Функціональні категорії різних видів гіперпроліферативних процесів ендометрія (G.L.Mutter et al.,2000) (В)

ВООЗ номенклатура (1994)	Функціональна категорія	Лікування
Проста неатипова гіперплазія	Ефект відносної або абсолютної гіперестрогенії	Гормонотерапія
Комплексна неатипова гіперплазія		
Проста атипова гіперплазія	Предрак	Гормональне або хірургічне лікування
Комплексна атипова гіперплазія		
Аденокарцинома	Рак	Базується на стадії

Клініка

Клінічними проявами гіперпроліферативних процесів ендометрія є маткові кровотечі по типу метро- або менорагії, однак у 10-30% випадків відмічається асимптомний перебіг захворювання (С).

Діагностика

Основні задачі діагностики:

1. Виявлення гіперпластичного процесу та клінічна інтерпретація результатів гістологічного дослідження ендометрія.
2. Встановлення гормонозалежності гіперпластичного процесу та оцінка особливостей гормонального дисбалансу у конкретної пацієнтки.

Основним методом скринінгу та моніторингу стану ендометрія є ультразвукове дослідження з використанням трансвагінального датчика.

Ультразвукове дослідження:

- товщина ендометрія;
- його структура;
- рельєф порожнини матки;
- наявність супутньої патології біометрія;
- анатомічні особливості додатків матки.

У пацієнток в пери- та постменопаузі доцільно обчислювати ендометріально-маткове співвідношення (ЕМС) - відношення товщини ендометрія до передньо-заднього розміру матки, яке дозволяє враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія у порівнянні з міометрієм.

Ультразвукові ознаки різних видів патології ендометрія наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Види патології ендометрія	Ультразвукові ознаки				
	Структура	Включення	Звукопровідність	Зовнішній контур М-ехо	Рельєф порожнини
Проста гіперплазія	неоднорідна (+)	дрібні багаточисельні ехопозитивні	підвищена	рівний	не змінений
Комплексна гіперплазія (аденоматозна)	неоднорідна (++)	дрібні багаточисельні ехонегативні	незначно підвищена	рівний	не змінений

Поліпи	неоднорідна (+++)	різної щільності та розмірів	середня або різко підвищена	округлі утворення різного діаметру	деформований
Атипова гіперплазія	неоднорідна (+++)	дрібні ехопозитивні або ехонегативні	підвищена	переважно нерівний, іноді відсутній розподіл з міометрієм	незмінений або деформований

Діагноз гіперплазії ендометрія може бути встановлений лише у результаті гістологічного дослідження.

Ультразвукові показання до взяття матеріалу для морфологічного дослідження ендометрія (А)

У перименопаузі та репродуктивному періоді:

- збільшення товщини ендометрія більш 16 мм або УЗД-ознаки порушення структури ендометрія;
- ЕМС більше 0,33.

У постменопаузі:

- збільшення товщини ендометрія більше 5 мм;
- ЕМС більше 0,15.

Основним методом отримання зразків ендометрія для гістологічного дослідження є ***діагностичне вишкрібання порожнини матки***, яке за умови відсутності протипоказань проводиться за 7 днів до місячних, діагностична можливість його значно розширюється при використанні гістероскопії.

Застосування гістероскопії дозволяє:

- візуалізувати патологічні зміни ендометрія і визначати їх особливості і локалізацію;
- контролювати якість діагностичного вишкрібання з прицільним видаленням можливих залишків гіперпроліферативного ендометрія або поліпів при мінімальному травматизмі здорової тканини.
- виконувати внутрішньоматкові операції з застосуванням електро і лазерної хірургії.

Аспіраційна біопсія ендометрія проводиться за допомогою Pipelle та рекомендується для моніторингу стану ендометрія у разі проведення гормонотерапії. Застосування її на етапі скринінгового обстеження не рекомендується у зв'язку з неспівпаданням результатів гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при біопсії і кюретажі, у 18-42% випадків (С).

Етапи лікування пацієнок з гіперплазією ендометрія

I етап - видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням та визначенням подальшої тактики залежно від виду патології ендометрія.

II етап - гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія.

Тривалість даного етапу гормональної терапії - 6 місяців з повторним гістологічним дослідженням через 3 та 6 місяців. За умови гістологічного підтвердження гіперплазії ендометрія через 3 місяці на тлі гормонотерапії проводиться корекція лікування, а у жінок із атиповими формами гіперплазії – метод лікування погоджується з онкогінекологом.

Гормонотерапія проводиться у репродуктивному періоді, а у пери- та постменопаузі – лише при неатипових формах гіперплазії ендометрія.

Групи препаратів, які застосовуються для гормонотерапії гіперпластичних процесів ендометрія

Гестагени:

- дідрогестерон (лише при неатиповій гіперплазії ендометрія у репродуктивному віці з 5 по 25 день в дозі 20-30мг на добу);
- медроксипрогестерона ацетат (режими та дози див. табл.3);
- гестонорону капроат (режими та дози див. табл.3);
- 12,5% 17 оксипрогестерону капронат (режими та дози див. табл.3).

Агоністи ГнРГ :

- гозерелін 3,6 мг підшкірно 1 раз у 28 днів;
- бусерелін 3,75 в/м 1 раз у 28 днів;
- бусерелін спрей назальний 900мг на добу щоденно.

Показання до застосування агоністів ГнРГ у жінок з гіперплазією ендометрія (В):

- проста неатипова ГЕ у пери- та постменопаузі;
- рецидивуючий перебіг простої неатипової ГЕ у репродуктивному віці після монотерапії гестагенами;
- неатипова комплексна ГЕ у репродуктивному віці та перименопаузі;
- рецидивуюча комплексна неатипова ГЕ в репродуктивному віці;
- проста і комплексна атипова ГЕ в репродуктивному віці;
- ГЕ у сполученні із лейоміомою матки або аденоміозом.

Застосування агоністів ГнРГ у поєднанні із гестагенами доцільно протягом 3 місяців, а у разі необхідності (за умови відсутності атрофії ендометрія при контрольному гістологічному дослідженні ендометрія після 3-х місяців терапії) - до 6 місяців. У разі підтвердженої атрофії ендометрія через 3 місяці у подальшому проводиться призначення монотерапії гестагенами ще 3 місяці. Агоністи у цих випадках використовуються з метою підвищення ефективності консервативної терапії та профілактики метаболічних і психопатологічних порушень у результаті тривалого застосування високих доз (див.табл.3) пролонгованих гестагенів (гестонорона капроат, медроксипрогестерон, депо-провера, 17-оксипрогестерону капроната).

У разі комплексного застосуванні гестагенів з агоністами ГнРГ можливе застосування непродовгованих форм гестагенів.

III етап-оптимізація гормонального статусу з метою попередження розвитку гіперестрогенемії.

У репродуктивному віці:

- відновлення двохфазного менструального циклу за умови необхідності збереження репродуктивної функції (див.протокол лікування ановуляторної неплідності);
- використання гормональних контрацептивів із гестагеном, що має виражений антипроліферативний ефект на ендометрій (монофазні естроген-гестагенні препарати:

етінілестрадіол (0,03 мг) – левоноргестрел (0,15 мг), етінілестрадіол (0,03 мг) – дезогестрел (0,15 мг), етінілестрадіол (0,03 мг) – дієногест (2,0 мг)) (С);

- локальне використання гестагенів (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом) (В).

У перименопаузі – меностаз із застосуванням агоністів ГнРГ (бусерелін- 3 місяці) на тлі прийому гестагенів протягом 6 місяців.

IV етап - диспансерне спостереження протягом 5 років після ефективної гормональної терапії та 6 місяців після оперативного лікування (УЗД органів малого тазу 2 рази на рік, див. наказ МОЗ від 28.12.2002 №503).

Паралельно з гормонотерапією за клінічними показаннями проводиться корекція обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної і вегетативної нервових систем, корекція імунного статусу (див.табл.4).

За умови неефективності консервативної терапії ГЕ показано хірургічне лікування. У разі неатипових формах ГЕ, особливо у жінок репродуктивного віку, доцільно використання гістероскопічної резекції або абляції ендометрія (В), а при атипових – перевага віддається гістеректомії. Однак у репродуктивному віці та у будь-якому віці за умови наявності соматичної патології можливо застосування абляції ендометрія і при атипових формах (С).

Показання до оперативного лікування хворих із гіперпластичними процесами ендометрія (В):

У репродуктивному віці:

- комплексна атипова ГЕ за умови відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 місяці,

- проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія за умови неефективності терапії через 6 місяців.

У клімактеричному періоді:

- комплексна атипова гіперплазія – при встановленні діагнозу,

- проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія – за умови відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 місяці.

Таблиця 3. - Схеми та режими застосування гестагенів в терапії атипової гіперплазії ендометрія у жінок різних вікових груп

(В) [4]

Вік, роки	Препарат	Дози та засіб застосування	Тривалість лікування, міс	Контроль ефективності	Диспансерне спостереження
до 18 - після погодження терапії з онко-гінекологом	12,5% розчин 17-оксипрогестерону капронат	500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень	6	Ехографія через 3, 6, 12 міс, біопсія та гістологічне дослідження ендометрія через 3 мес. Роздільне діагностичне вишкрібання через 6 міс.	не менше, ніж рік після стійкої нормалізації менструального циклу
	депостат (гестонорону капронат)	200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень	6		
	Депо-провера (медроксипрогестерону ацетат)	200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень	6		
19-40 років	12,5% розчин 17-оксипрогестерону капронат	500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень	6	Ехографія через 3, 6, 12 міс біопсія та гістологічне дослідження ендометрія через 3 мес. Роздільне діагностичне вишкрібання через 6 міс.	не менше, ніж рік після стійкої нормалізації менструального циклу
	депостат (гестонорону капронат)	200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень	6		
	Депо-провера	200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень	6		
41-50 років	12,5% розчин 17-оксипрогестерону капронат	500 мг внутрішньом'язово 3 рази на тиждень	6	Ехографія через 1, 3, 6, 12 міс Роздільне діагностичне вишкрібання через 3 та 12 міс. біопсія та гістологічне дослідження ендометрія через 12 міс.	не менше 1 року нормального менструального циклу чи 1 рік стійкої постменопаузи
	депостат (гестонорону капронат)	200-400 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень	6		
	Депо-провера (медроксипрогестерону ацетат)	400 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень	6		

Недоцільно розширювати показання до гістеректомії у разі ГЕ без попередньої консервативної терапії, особливо у пацієток у віці до 49 років. У той же час, важливо підкреслити необхідність розширення вищезгаданих показів до хірургічного лікування, у разі наявного ризику можливої малігнізації індивідуально у кожної конкретної пацієнтки з урахуванням факторів ризику розвитку раку ендометрія.

Фактори ризику розвитку раку ендометрія (В):

- неплідність в анамнезі;
- ожиріння;
- полікістоз яєчників;
- цукровий діабет, переважно II типу;
- інсулінорезистентність;
- сімейний варіант неоплазій молочної залози, яєчників, товстого кишковика та тіла матки (Lynch Syndrome Type II).

№	Механізм дії	Препарат, доза та режим прийому
Антистресові препарати		
1	<ul style="list-style-type: none"> - антистресова дія - ноотропний ефект - покращення мікроциркуляції та обмінних процесів у ЦНС з метою нормалізації регуляції у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ново-пасит по 1 табл. 2-3 рази/добу 2. Н-ка пустирнику по 30-50 крапель до їжі 3-4 раз/добу 3. Адаптол по 1 табл. 3 рази/добу 4. Гідазепам по 1 табл. 3 раз/добу 5. Н-ка валеріани 6. MgB₆ по 1-2 табл. 3 рази на добу
Вітаміни, антиоксиданти		
2.	<ul style="list-style-type: none"> - антиоксидантна дія - нормалізація взаємовідносин в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники - участь в синтезі стероїдних гормонів - адаптогенна дія 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Віт. В₁ по 1,0 в/м`язово 2. Віт. В₂ по 1,0 в/м`язово 3. Віт. В₃ по 1,0 в/м`язово 4. Віт. С по 500 мг/добу з 1-го по 25-й день менструального циклу 5. Віт. Е по 200 мг/добу з 14-го по 25-й день менструального циклу 6. Віт. А 150000-200000 МО/ добу з 5-го по 25-й день менструального циклу 7. Фолієва кислота 8. Полівітаміни
Венотоніки		
3.	<ul style="list-style-type: none"> - покращення мікроциркуляції; - підвищення венозного тонусу; - покращення функціонування дренажної системи; - покращення тканинної гідратації 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гінкор форт по 1 капс. 2-4 раз/добу 2. Ескузан 1 табл. 3 раз/добу
Імунокоректори, адаптогени		
4.	<ul style="list-style-type: none"> - стимуляція клітинного та гуморального імунітету; - підвищення неспецифічної резистентності організму; - підвищення адаптаційних можливостей організму; - протизапальна дія; - зниження продукції факторів росту 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тімалін по 1,0 мл в/м`язово №.10 2. Метилурацил по 500 мг 3 раз/добу 3. Імунофлам по 1 табл. 1 раз на день 4. Ербісол 1 ампл. внутрішньом`язово №10 щоденно

