

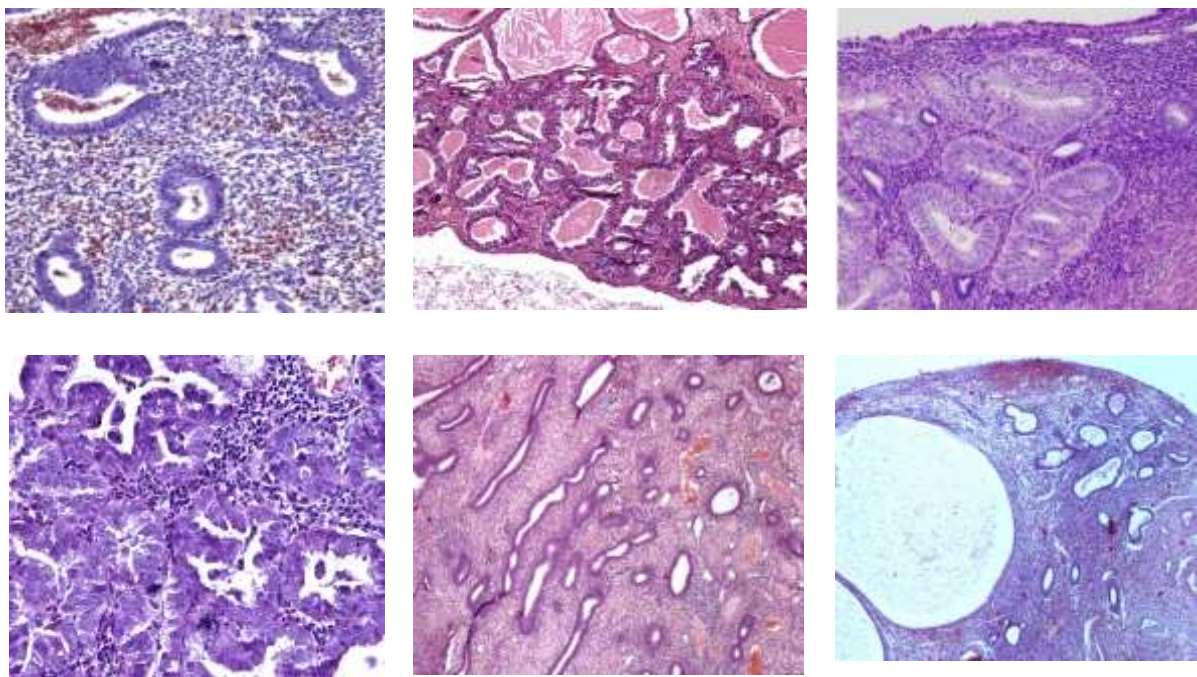
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, Н.Н. Шибаева, А.И. Козлова, Л.П.
Коршунова, А.В. Марченко, О.В. Мурашко

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: СО- ВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2018

Составители:

А.С. Подгорная врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, (заведующий отделением гинекологии) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

А.Ю. Захарко врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

Н.Н. Шибаета врач-патологоанатом лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

А.И. Козлова врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории гинекологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

Л.П. Коршунова И.Г. врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории гинекологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

А.В. Марченко врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории гинекологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

О.В. Мурашко врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории гинекологического отделения ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

Рецензенты:

Л.А. Мартемьянова, заведующий кафедрой патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

А.В. Узлова, заведующий гинекологическим отделением УЗ «Гомельская областная клиническая больница», врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории

Подгорная А.С.

Пролиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы / А.С. Подгорная, и др. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017. – 33 с.

В практическом пособии освещены вопросы этиопатогенеза, классификации, гистологической характеристики, клиники, диагностики, лечения пролиферативных процессов эндометрия: гиперплазии эндометрия, полипа тела матки. Отдельно рассмотрена тамоксифен-индуцированная патология эндометрия. Представлена современная тактика ведения пациенток в зависимости от возраста и гистологического варианта гиперплазии эндометрия. Практическое пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов амбулаторного и стационарного звена, врачей-патологоанатомов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» протокол № 9 от 04.10.2018 г.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ – агонисты гонадотропин рилизинг – гормона

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АМК – аномальные маточные кровотечения

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ИМТ – индекс массы тела

КГК – комбинированные гормональные контрацептивы

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел содержащая внутриматочная система

МПА – медроксипрогестерона ацетат

МС – метаболический синдром

ПГЭ – простая гиперплазия эндометрия

РЭ – рак эндометрия

СД – сахарный диабет

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТУЗИ ОМТ – трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза

УД – уровень доказательности

ЭП – эндометриальный полип

ACOG - Американский колледж акушерства и гинекологии

BSGE - Британское общество гинекологической эндоскопии

EIN - Endometrial Intraepithelial Neoplasia

RCOG - Королевский колледж акушеров и гинекологов

SGO - Общество гинекологической онкологии

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ	5
ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ	5
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ.....	6
КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	6
КЛИНИКА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ	13
ДИАГНОСТИКА.....	14
ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ	15
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ.....	20
ПОЛИП ТЕЛА МАТКИ.....	21
ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ	26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	29

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы пролиферативных процессов связана с высокой частотой распространенности заболевания и высоким риском трансформации в злокачественный процесс. В 25% случаев рак эндометрия (РЭ) развивается на фоне доброкачественных изменений эндометрия. Средняя длительность периода от диагностики гиперплазии эндометрия до диагностики злокачественного процесса в среднем составляет 6,7 года [20]. В Республике Беларусь в структуре онкологической заболеваемости у женщин рак тела матки занимает третье место (8,7%), уступая по распространенности только раку молочной железы (17,8%) и колоректальному раку (10,7%). В структуре гинекологической заболеваемости гиперплазия эндометрия составляет от 10 до 50%, и ее частота постоянно растет [1].

К пролиферативным процессам эндометрия согласно МКБ-10 относят: гиперплазию эндометрия (N85), полипы эндометрия (N84.0), аденоматозный полип (D28).

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия и проявляющийся увеличением общего числа желез, а также различными изменениями фенотипических характеристик клеток [1, 15, 16].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия:

- 1) возраст старше 35 лет, перименопауза;
- 2) отсутствие беременности в анамнезе;
- 3) нерегулярный менструальный цикл;
- 4) метаболический синдром (МС);
- 5) повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- 6) артериальная гипертензия;
- 7) сахарный диабет (СД);
- 8) дисфункция щитовидной железы;
- 9) синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (наличие данной патологии у родственников по женской линии);
- 10) курение;
- 11) неблагоприятный семейный анамнез по раку яичника, матки и кишечника (УД – В) [1, 13].

Главная роль в патогенезе развития ГЭ принадлежит ановуляции с дефицитом прогестерона, нарушению пролиферации, подавлению процессов апоптоза, нарушению функции рецепторного аппарата эндометрия [1].

ГЭ может развиваться вследствие **трех основных механизмов**:

1. Чрезмерного влияния эстрогенов без противодействующих эффектов прогестерона.
2. Аномального ответа железистых структур эндометрия на нормальный уровень эстрогенов.
3. Повышенной активности инсулиноподобного фактора роста при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (СД 2-го типа, МС, СПКЯ).

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что ГЭ без атипии является результатом относительной или абсолютной гиперэстрогении, тогда как ГЭ с атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом [16].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Наиболее распространенные генетические изменения при ГЭ включают микросателлитную нестабильность, которая может приводить к множественным генным мутациям (MLH1, MLH2, MSH6), и вызывать мутацию гена супрессора PTEN. Выявление таких иммуногистохимических изменений в эндометрии может служить маркером наследственной формы ГЭ и предрасположенности к ее малигнизации при атипической ГЭ и эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии. У пациенток с ГЭ, особенно в случае сложной ГЭ, выявлено чрезмерное увеличение экспрессии гена, Bcl-2, что вызывает усиление подавления апоптоза, и снижение экспрессии проапоптотической группы генов Fas/FasL, что также снижает апоптоз клеток функционального слоя эндометрия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

I. Согласно классификации, разработанной и утвержденной ВОЗ (1994), выделяют: простую и комплексную неатипические ГЭ; простую и комплексную атипические ГЭ; аденокарциному [3, 6].



Рис. 1 – Классификация ГЭ, утвержденная ВОЗ, 1994 г.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГЭ

1. При простой железистой гиперплазии без атипии (ПГЭ):

- отсутствуют признаки нормальной фазы пролиферации или секреции;
- функциональный слой высокий, нет деления на компактную и спонгиозную части;
- пролиферация клеток поверхностного эпителия разной степени выраженности;
- количество желез по отношению к строме увеличено (более 1:1);
- железы имеют тубулярную форму; могут быть расширены до кистозной трансформации или очагово скручены;
- эпителиальные клетки напоминают нормальные в фазу пролиферации; ядра клеток овальные, базально ориентированы; размеры клеток и ядер могут быть слегка увеличены;
- пролиферация клеток стромы разной степени выраженности;
- в железах и строме встречаются митозы.

Дифференциальную диагностику ПГЭ следует проводить с:

- эндометрием фазы пролиферации;
- эндометрием при ановуляторном цикле;
- эндометриальным полипом;
- комплексной неатипической гиперплазией;
- постменопаузной кистозной атрофией.

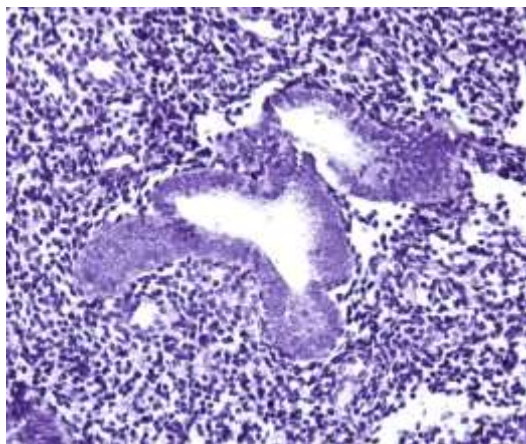


Рис. 2 - Простая гиперплазия эндометрия без атипии. Железы скучены с угловатыми контурами (гематоксилин-эозин, х200)

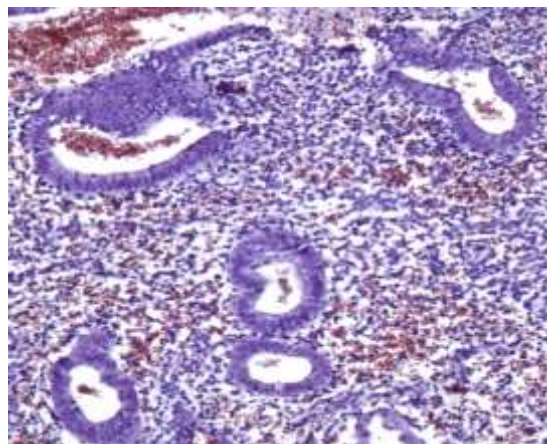


Рис. 3 - Простая гиперплазия эндометрия без атипии (гематоксилин-эозин, х200)

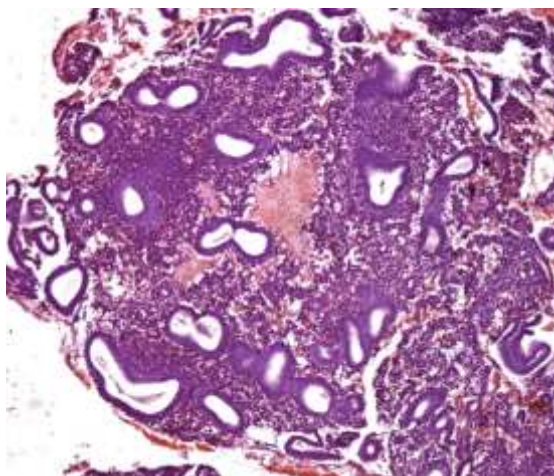


Рис. 4 - Простая гиперплазия эндометрия без атипии. Неравномерное распределение угловатых желез (гематоксилин-эозин, х200)

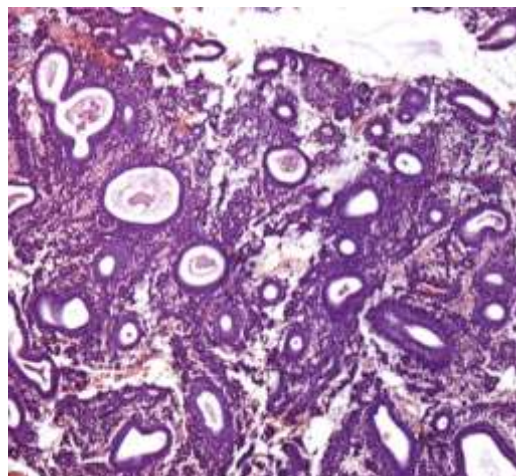


Рис. 5 - Простая гиперплазия эндометрия без атипии. Часть желез кистозно трансформированы (гематоксилин-эозин, х200)

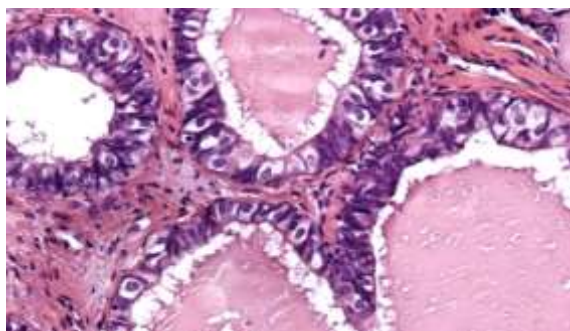


Рис. 6 - Простая гиперплазия эндометрия без атипии. Очаговая трубная метаплазия (гематоксилин-эозин, х200)

2. -При комплексной, или сложной (аденоматозной), гиперплазия без атипии

- нарастание железистого компонента и уменьшение стромального компонента (более 3:1);
- структурная перестройка искривление, разветвление и почкование желез;
- нарушение полярности расположения желез;
- тесное расположение желез «спинка к спинке»;
- пролиферация железистого эпителия до 2-4-х слоев с формированием псевдососочков и истинных сосочков, внутрижелезистых эпителиальных мостиков, криброзных структур;
- повышение митотической активности (от 5 до 10 митозов на 10 полей зрения при увеличении x400);
- могут быть очаги псевдоплоскоклеточной метаплазии («морулы»);
- уменьшение стромального компонента из-за нарастания железистого компонента;
- пролиферация клеток поверхностного эпителия разной степени выраженности.

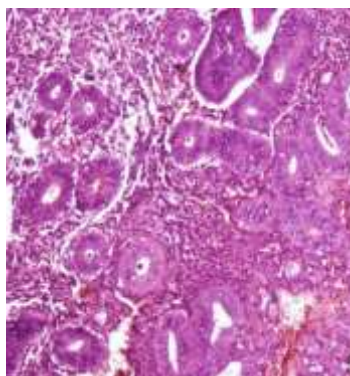


Рис. 7 - Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии. Значительное увеличение количества желез (гематоксилин-эозин, x200)

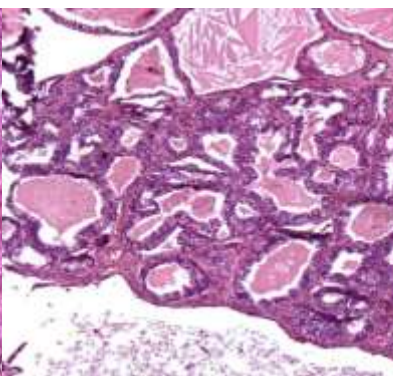


Рис. 8 - Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии. Контуров желез с псевдососочками (гематоксилин-эозин, x200)

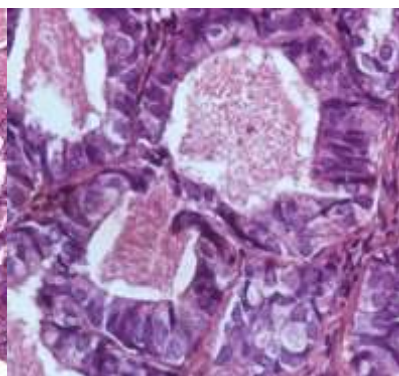


Рис. 9 - Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии. Железы плотно прилежат друг к другу («спинка к спинке»). Тубарная метаплазия эпителия желез (гематоксилин - эозин, x200)

Дифференциальную диагностику сложной (комплексной) неатипической гиперплазии эндометрия следует проводить с:

- простой неатипической гиперплазией эндометрия;
- атипической гиперплазией эндометрия;
- высокодифференцированной аденокарциномой тела матки.

3. При простой атипической гиперплазии эндометрия наблюдается наличие цитологической атипии без признаков тканевой атипии:

- железы тубулярной формы с признаками клеточного и ядерного полиморфизма;
- потеря вертикальной анизоморфности и округление клеток и ядер (что свидетельствует об отсутствии реакции клеток на половые гормоны, дедифференцировке эпителия и слизиобразовании);
- патологические изменения носят очаговый характер;
- строма выражена хорошо, клетки стромы пролиферируют.

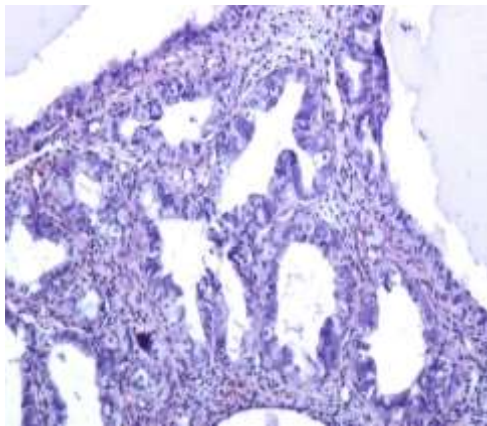


Рис. 10 - Простая атипическая гиперплазия эндометрия. Очаговые признаки цитологической атипии. (гематоксилин - эозин, x200)

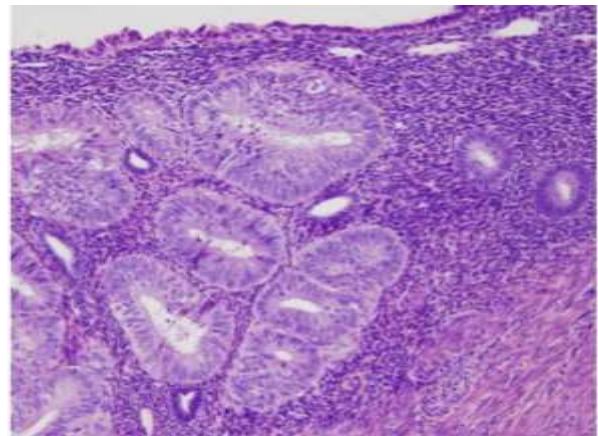


Рис. 11 - Простая атипическая гиперплазия эндометрия. Очаговые признаки цитологической атипии. (гематоксилин -эозин, x200)

4. При комплексной, или сложной (аденоматозной) атипической гиперплазии эндометрия выражена пролиферация эндометриальных желез в сочетании с клеточным и ядерным полиморфизмом.

Гистологические признаки тканевой атипии (аденоматоз см. выше):

- выраженная сложность и ветвистость желез: их многослойность и многорядность;
- более частое обнаружение псевдоплоскоклеточной метаплазии (аденоакантоз);
- выраженное слизиобразование;
- в сочетании с признаками цитологической атипии:
- эпителиальные клетки крупные, базофильные;
- увеличение и полиморфизм ядер, нарастание многорядности и нарушение полярности их расположения;
- выраженная изрезанность контуров ядер, их гипо- или гиперхромность;
- крупные ядрышки, неправильная их форма;
- увеличение количества метафаз и появление патологических митозов;
- сохранность цитогенной стромы;

- наличие пенистых клеток в строме.

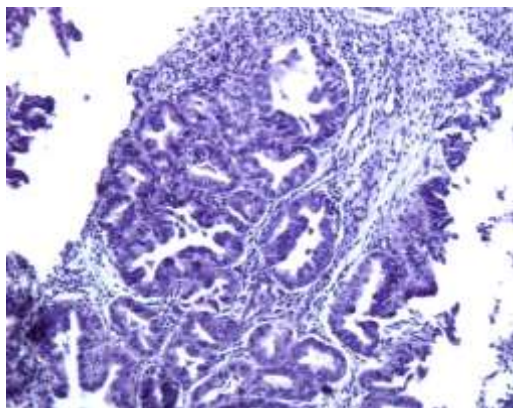


Рис. 12 - Комплексная, или сложная (аденоматозная) атипичная гиперплазия эндометрия (гематоксилин -эозин, x200)

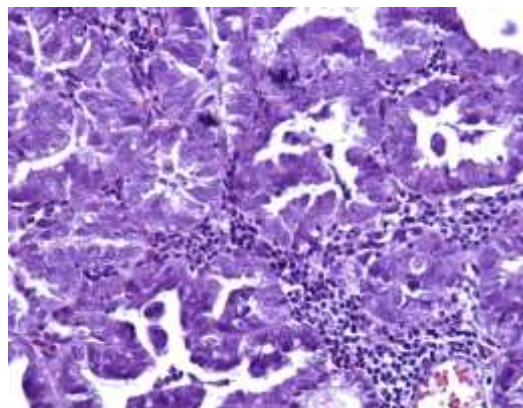


Рис. 13 - Комплексная, или сложная (аденоматозная) атипичная гиперплазия эндометрия (гематоксилин -эозин, x200)

Основными недостатками классификации ВОЗ (1994 г.) является описательный характер изменений и, как следствие, низкая воспроизводимость гистологических заключений и прогностическая ценность.

II. EIN-классификация, основанная на морфологических, цитологических и морфометрических данных

Термин EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN, «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия») предложен в 1997 году на основании доказательств того, что предраки эндометрия являются моноклональными и, следовательно, неопластическими, часто сочетаясь с другими предраками женских половых органов. EIN –это фокальное изменение желез.

Диагностика предрака эндометрия осуществляется путем введения гистологических диагностических критериев EIN:

1. Железистый компонент превышает стромальный > 1 (уменьшение стромы менее чем на 45% за счет железистой пролиферации);
2. Цитологическая атипия (атипия при EIN предполагает любые цитологические отличия эпителия желез неопластического фокуса от фонового состояния эпителия желез эндометрия. Со временем происходит замещение «фоновое» эндометрия неоплазированными железами, и процесс становится диффузным);
3. Максимальный размер поражения более 1 мм (величина фокального изменения желез должна быть не менее 1 мм в диаметре. Если фокус менее 1 мм, то тогда нужно дать описательное заключение и рекомендовать повторное исследование через 3-6 месяцев);
4. Исключение похожих доброкачественных поражений и РЭ.

Диагноз EIN возможен только при наличии 2-х диагностических признаков: атипия и уменьшение соотношения стромального и железистого компонентов.

Диагноз «Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» должен сопровождаться заключением «Сложная атипическая гиперплазия».

Эндометрий, в котором отсутствуют изменения, определяемые как диагностические критерии EIN, и при этом отмечены вторичные признаки, обусловленные гиперэстрогенным влиянием, оценивается как эндометриальная гиперплазия (Endometrial Hyperplasia, EH) (табл. 1) [1, 6, 9,].

Таблица 1. – Сопоставимость классификаций ГЭ

Классификация ВОЗ, 1994	EIN-классификация	МКБ-10	Функциональная категория	Лечение
Простая неатипическая гиперплазия	EH (эндометриальная гиперплазия)	N85.0 – железистая гиперплазия эндометрия (кистозная, железисто-кистозная, полиповидная)	Эффект относительной или абсолютной гиперэстрогении. Частота развития РЭ 1-2,3%	Гормональная терапия
Комплексная (сложная; аденоматоз без атипии) неатипическая гиперплазия	EH (эндометриальная гиперплазия)	N85.1 – аденоматозная гиперплазия эндометрия	Эффект относительной или абсолютной гиперэстрогении. Частота развития РЭ 3-6%	Гормональная терапия
Простая атипическая гиперплазия	EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)		Предрак. Частота развития РЭ 8-13%	Гормональное или хирургическое лечение
Комплексная (сложная) атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией)	EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)		Предрак. Частота развития РЭ 29-44%	Гормональное или хирургическое лечение
Аденокарцинома	Аденокарцинома	Злокачественное новообразование тела матки (C54.1) Карцинома in situ эндометрия (D07.0)	Рак	Зависит от стадии

III. В 2014 г. ВОЗ предложена классификация гиперплазии эндометрия, на основании только двух категорий: без атипии и с атипией [15, 16, 17].

В рутинной работе патологоанатомических отделений проводить молекулярное исследование не представляется возможным, что очень затрудняло применение термина «EIN» в гистологическом заключении. В связи с этим в классификации ВОЗ 2014 г. термины «атипическая гиперплазия» и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» объединены в одну группу как синонимы. Понятие «атипия» не разделяется по степени выраженности и изменений и включает в себя весь спектр диспластических изменений от малой степени до *carcinoma in situ*. С клинической точки зрения целесообразно указывать атипия носит очаговый или распространенный (диффузный) характер [2].

Таблица 2. - Бинарная классификация ГЭ, предложенная ВОЗ в 2014 году

Термин	Синонимы	Генетические изменения	Сопри- сутствие инвазив- ного РЭ	Риск про- грессиро- вания в инва- зивный РЭ
ГЭ без атипии (EH)	Доброкачественная ГЭ, простая неатипическая ГЭ, комплексная неатипическая ГЭ, простая ГЭ без атипии, комплексная ГЭ без атипии	Низкий уровень соматических мутаций в отдельно расположенных железах, не окрашивается гематоксилин-эозином	<1%	Относительный риск 1,01–1,03
ГЭ с атипией (EIN)	Комплексная атипическая ГЭ, простая атипическая ГЭ, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия	Многие из генетических изменений, типичных для РЭ: микросателлитная нестабильность, инактивация PAX2, мутация PTEN, KRAS и CTNNB1 (β-катенин)	От 25–33% [24] до 59% [1]	Относительный риск 14–45.

IV. По МКБ-10

N85.0 – железистая гиперплазия эндометрия

N85.1 – аденоматозная гиперплазия эндометрия

КЛИНИКА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Специфических проявлений, характерных для пролиферативных процессов эндометрия в целом и для каждой из нозологических единиц в отдельности,

не существует. Клиника обусловлена абсолютной или относительной гиперэстрогенией, прогестерон-дефицитным состоянием, которые вызывают:

- 1) аномальные маточные кровотечения (АМК);
- 2) ановуляторное бесплодие;
- 3) общие симптомы, связанные с анемией: слабость, повышенную утомляемость, головокружение и т.д.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика пролиферативных процессов эндометрия основывается на основании жалоб, данных ультразвукового исследования органов малого таза с обязательной гистологической верификацией. Выработка адекватной тактики ведения и лечения пациенток невозможна без правильной клинической интерпретации морфологических изменений эндометрия, выявления их гормоночувствительности.

При физикальном и бимануальном влагалищном исследовании специфических симптомов, указывающих на развитие патологии нет.

Методы диагностики пролиферативных процессов эндометрия:

1. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза (ТУЗИ ОМТ) определяют толщину эндометрия, однородность структуры эндометрия, особенности эхогенности и контуров М-эхо (УД – А) [15, 17].

В репродуктивный и перименопаузальный период заподозрить патологию позволяет увеличение толщины эндометрия **более 16 мм**/ультразвуковые признаки нарушения структуры эндометрия. В постменопаузальный период увеличение толщины эндометрия более 5 мм, по некоторым данным **более 3-4 мм** [9].

2. Гистероскопия – «золотой стандарт» обследования пациенток с подозрением на ГЭ, позволяет провести идентификацию, биопсию, удаления локальных поражений (гистерорезектоскопия). Основное показание для использования гистероскопии – получение ткани эндометрия.

3. Гистологическое исследование. Диагноз гиперплазии эндометрия требует гистологической верификации [1, 4, 16,]. При гистологическом исследовании соскоба из полости матки (УД – А) – отмечается увеличение ядер по сравнению с размерами клетки, полиморфизм величины и формы отдельных клеток, а также пролиферативные изменения эндометрия, с преимущественной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромальным компонентом.

Методами получения соскоба являются:

А) Аспирационная пайпель-биопсия эндометрия – используется для мониторинга состояния эндометрия при проведении гормонотерапии. Применение ее на этапе скрининга не рекомендуется в связи с несовпадением результатов гистологического исследования образцов эндометрия, полученных при биопсии и

кюретаже, в 18-42% случаев (УД - С). У менструирующих женщин аспират из матки рекомендуют брать на 25–26-й день менструального цикла; у женщин пре- и перименопаузального возраста — в любое время. В постменопаузе цитологический метод информативнее гистологического, т.к. даже из скудного соскоба можно центрифугировать материал, пригодный для изготовления цитологического мазка.

Б) Дифференцированный curettage полости матки и цервикального канала в настоящее время не рекомендуется в качестве первоначального метода обследования, т.к. проводится вслепую, не имеет преимуществ перед другими методами исследования, обладая при этом рядом рисков. Вероятность получения ложноотрицательных результатов составляет около 11% у женщин с раком эндометрия, 48-50% у женщин с гиперплазией без атипии, и от 17 до 60% у женщин с АГЭ.

Дифференциальная диагностика ГЭ проводится с:

- 1) прерыванием беременности;
- 2) миомой матки;
- 3) полипом эндометрия;
- 4) аденокарциномой

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

В выборе лечебной тактики учитываются следующие моменты:

1. наличие атипии клеток эндометрия;
2. симптоматика;
3. возраст;
4. сопутствующая гинекологическая патология;
5. наличие репродуктивных планов;
6. наличие противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимость препаратов;
7. возможность оперативного вмешательства (противопоказания из-за соматической патологии);
8. комплаенс в случае консервативной терапии.

В рекомендациях Американского колледжа акушерства и гинекологии (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Общества гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO), Российских клинических рекомендациях по ведению больных с гиперпластическими процессами матки от 2015 г., в совместном руководстве по лечению ГЭ Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE) и Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) изложены следующие подходы к ведению пациенток с ГЭ [1, 7, 15, 20]. **Основные положения:**

1. Забор материала для исследования предпочтительно производить при гистероскопии с последующим проведением отдельного диагностического выскабливания, поскольку патолого-гистологическому исследованию подлежат и подозрительные участки, и весь эндометрий.

2. Гистероскопию с выскабливанием эндометрия нельзя рассматривать в качестве надежного метода лечения ГЭ, т.к. через 6 месяцев в каждом 2-м случае возможен рецидив процесса, а в каждом 10-м случае – прогрессирование простой ГЭ в сложную.

3. Учитывая, что у 70-80% пациенток наблюдается самостоятельная регрессия ПГЭ, при отсутствии симптомов и факторов риска пациентке может быть предложено наблюдение и контроль за состоянием эндометрия посредством биопсии эндометрия без назначения медикаментозной терапии. Гистологический контроль проводится через 6 месяцев, при сохранении ГЭ – медикаментозная терапия, при отрицательном результате и отсутствии симптомов – повторная биопсия еще через 6 месяцев и снятие с учета. При этом женщина должна быть проинформирована о том, что риск прогрессирования гиперплазии без атипии в рак составляет менее 5% за 20 лет.

4. Средняя длительность лечения ГЭ у женщин, заинтересованных в беременности, 6 месяцев.

5. Режим терапии определяется возрастом и формой ГЭ – циклический (ПГЭ) или непрерывный (рецидивирующая ГЭ без атипии или АГЭ).

6. При терапии гестагенами гистологический контроль рекомендовано проводить каждые 3–6 месяцев, на 7–10 день после кровотечения отмены, хотя на сегодня нет доказательств хорошего качества оптимального режима контроля эффективности такой терапии. Биопсия эндометрия может проводиться на фоне левоноргестрел содержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС).

7. При отсутствии эффекта вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

8. Женщинам с высоким риском рецидива (ИМТ 35 кг/м² и более или пролеченные пероральными прогестагенами) должна быть рекомендована оценка эндометрия 1 раз в 6 месяцев, при получении 2 последовательных негативных биопсий должно быть рекомендовано длительное ежегодное наблюдение.

9. При выявлении АГЭ показана консультация онкогинеколога.

10. Данных об эффективности консервативной терапии EIN с помощью гестагенов недостаточно, поэтому консервативное лечение данной патологии проводится, только если пациентка настаивает на сохранении фертильности или есть противопоказания к оперативному лечению.

11. В случае EIN недопустимы суправагинальная гистерэктомия, морцелляция, абляция эндометрия.

Медикаментозное лечение показано при гиперплазии без атипии при наличии симптомов, факторов риска или если не произошел регресс ГЭ за 6 месяцев наблюдения, а также при АГЭ в репродуктивном периоде [16, 17, 13, 20]. **Длительность терапии должна составлять минимум 6 месяцев.**

Медикаментозное лечение:

1. 1-я линия терапии: **ЛНГ-ВМС (УД – А)** – более высокие показатели регрессии заболевания, снижение объема кровопотери, меньший риск побочных эффектов, минимальные системные эффекты. Частота регресса ГЭ после применения ЛНГ-ВМС достигает 95%, частота рецидивов в среднем через 32,2 месяца – 13,7%. После введения ЛНГ-ВМС рекомендуется повторить гистологическое исследование эндометрия через 6 и 12 месяцев. Если во время двух последовательных обследований не будут обнаружены признаки ГЭ, женщине рекомендуется продолжить ношение спирали. Если через один год после введения спирали результаты гистологического анализа будут указывать на присутствие гиперплазии без атипии, рекомендовано изменение терапии или рассмотреть вопрос о целесообразности гистерэктомии.

2. 2-я линия терапии: **Прогестагены**, которые могут применяться в циклическом либо непрерывном режиме. Циклический режим традиционно используется при ПГЭ у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Непрерывный режим используется при сложной ГЭ, сочетании патологии эндо- и миометрия, (УД – В), длительность терапии минимум 6 месяцев [2, 6, 20, 13]. Частота регресса ГЭ после применения оральных прогестагенов достигает 84%, частота рецидивов в среднем через 13,7 месяцев – 30,3%. Следует отметить, что согласно руководству BSGE и RCOG (2016 г.) гестагены в циклическом режиме не рекомендуются.

А) Медروксипрогестерона ацетат (МПА) (10-20 мг/сутки 10-дневная схема или в непрерывном режиме, а также внутримышечно 150 мг каждые 3 месяца)

Б) Норэтистерон (Норколут) 10-15 мг в сутки 10-, 21-дневная схема или в непрерывном режиме (с 16 по 25 или с 5 по 25 день менструального цикла).

В) Дидрогестерон (Дюфастон) (10 мг 2 раза в сутки с 11 по 25 день менструального цикла)

Г) Микронизированный прогестерон (Утрожестан, Сустен) (интравагинально 100-400 мг/сутки по 14- или 21-дневной схеме). Следует отметить, что 21-дневная схема сопровождается более высокой частотой кровотечений прорыва.

3. **Агонисты гонадотропин релизинг-гормона (аГнРГ)** используются при рецидивирующем течении заболевания, атипичской ГЭ у женщин репродуктивного возраста, желающих сохранить матку. Связываясь с рецепторами гонадолиберина в аденогипофизе, аГнРГ ингибируют секрецию гонадо-

тропинов, что вызывает уменьшение образования половых стероидов в яичниках и снижение уровня эстрогенов до менопаузальных значений, что клинически проявляется развитием аменореи. Эффективность лечения 68-92%.

Таблица 3. - органосохраняющие методы лечения гиперплазии эндометрия без атипии (асог и sgo, 2015) [1]

Метод	Преимущества	Ограничения
Пероральные прогестины (УД - VI)	Доступность. Доказательная база и опыт использования при всех формах ГЭ.	Системные эффекты (акне, дислипидемия, метеоризм, задержка жидкости и др.). Непереносимость, особенно при патологии печени. Необходимость длительного применения. Влияние на сопутствующую гинекологическую патологию (миома матки). Кровомазания
ЛНГ-ВМС (УД - VI)	Доказательная база и опыт использования при ГЭ без атипии. Отсутствие системных эффектов. Хороший контроль цикла. Контрацептивный эффект. В большинстве случаев отсутствие отрицательного влияния на сопутствующую гинекологическую патологию (миома матки).	Ограничения в использовании при сильной деформации полости матки и патологии шейки.
аГнРГ	Применение при рецидивирующем процессе, атипической ГЭ у пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить орган.	Высокая стоимость. Невозможность длительного использования из-за снижения минеральной плотности кости, симптомов эстрогенного дефицита.
Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК)	Опыт использования ГЭ без атипии у пациенток репродуктивного возраста. Снижение менструальной кровопотери и симптомов дисменореи. Контроль цикла. Хорошая переносимость.	Отсутствует доказательная база данных о пользе их применения. В то же время нет доказательств, что прием КГК приводит к прогрессированию ГЭ.
Абляция эндометрия (уровень доказательности DII)	Быстрый эффект. Высокая эффективность в отношении АМК.	Отсутствие стандарта контроля полноты абляции. В отдаленные сроки ограничение возможности для полноценного забора материала для гистологического исследования в связи с

		образованием синехий (синдром Ашермана). Противопоказана при атипии.
--	--	---

Согласно клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии от 2012 года (РБ) для лечения железистой гиперплазии эндометрия могут быть использованы аГн-РГ, натуральные (прогестерон микронизированный, дидрогестерон) и синтетические гестагены (дезогестрел, линестренол, норэтистерон); при подтверждении гистологического диагноза аденоматозной гиперплазии эндометрия требуется консультация онкогинеколога для определения тактики лечения.

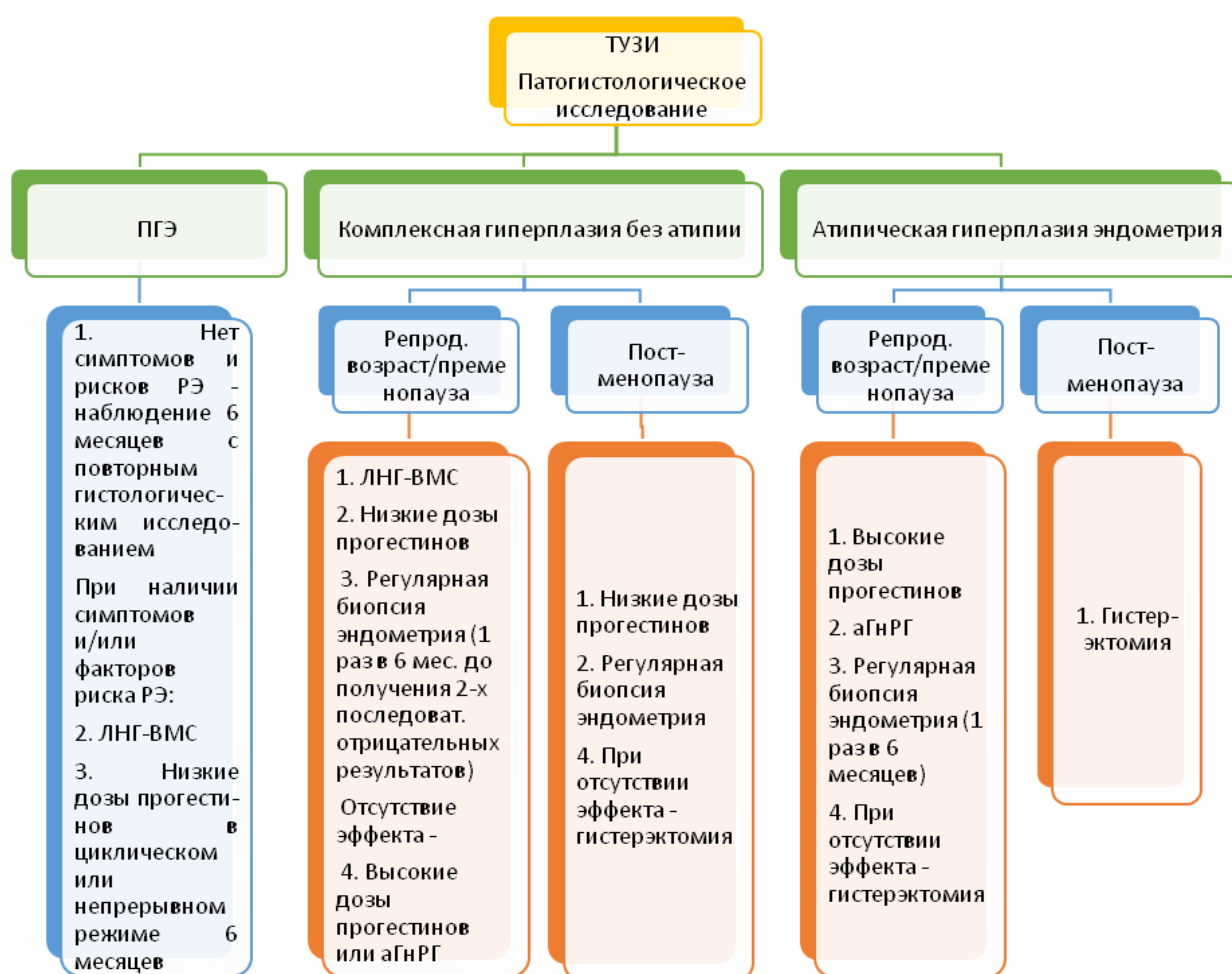


Рис. 14 – Дифференцированный подход к терапии ГЭ в зависимости от возраста и вида

Лечение атипичической гиперплазии эндометрия

Атипическая гиперплазия эндометрия требует хирургического лечения. Но если не выполнена репродуктивная функция, то возможно медикаментозное лечение большими дозами гормонов. При полном излечении – планирование беременности.

В соответствии с руководством BSGE и RCOG (2016 г.) органосохраняющее лечение АГЭ (EIN) и рака эндометрия 1 стадии с целью сохранения фертильности включает следующие пункты [20]:

1. Пациентка должна быть направлена в специализированный центр – лечение проводит гинеколог-онколог.
2. Должно быть проведено РДВ с\без гистероскопией.
3. Диагноз должен быть подтвержден экспертом патологоанатомом.
4. МРТ должно быть проведено для исключения инвазии и вовлечения яичников (альтернатива – экспертный УЗИ).
5. Пациентка должна быть информирована о том, что подобное лечение не является стандартным, о необходимости тщательного наблюдения и последующей гистерэктомии.
6. Рекомендованное лечение: МПА 400-600 мг\день или мегестрола ацетат 160-320 мг\день, однако ЛНГ-ВМС с (или без) аГнРГ также может рассматриваться.
7. РДВ, гистероскопия, визуализация должна быть проведена через 6 месяцев.
8. В случае отсутствия лечебного эффекта должно быть проведено хирургическое лечение.
9. В случае полного лечебного эффекта рекомендовано планирование беременности.
10. Пациенткам, откладывающим реализацию репродуктивной функции, рекомендована поддерживающая терапия.
11. Пациенткам с интактной маткой рекомендовано обследование каждые 6 месяцев.
12. После реализации репродуктивной функции, рекомендована гистерэктомия, вопрос о сохранении яичников решается индивидуально в зависимости от возраста и генетических рисков.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Согласно рекомендациям BSGE и RCOG (2016 г.) динамическое наблюдение после лечения ГЭ включает:

1. ТУЗИ каждые 6-12 месяцев

2. Гистологический мониторинг (аспирационная пайпель-биопсия эндометрия/РДВ/гистерорезектоскопия) через 3 – 6 месяцев при АГЭ; через 6 – 12 месяцев при ГЭ без атипии. Только при условии двух отрицательных результатов последовательных биопсий с интервалом в 6-месяцев можно увеличить интервал наблюдения или снять пациента с наблюдения (УД – GPP).

3. Если после завершения лечения возобновились жалобы на вагинальное кровотечение, то это может указывать на рецидив заболевания (УД – GPP).

4. У женщин с повышенным риском рецидива (ИМТ более 35 кг\м², пациенты, получавшие оральные гестагены) рекомендуются 6-месячные биопсии эндометрия. После двух последовательных отрицательных результатов биопсии с интервалом в 6 месяцев, могут быть рекомендованы биопсии с годовым интервалом (УД – D).

ПОЛИП ТЕЛА МАТКИ

Полип тела матки, или эндометриальный полип (ЭП) – это образование в виде узла, выступающего над поверхностью эндометрия, состоящее из желез и стромы, преимущественно, фиброзной, содержащей «клубок» толстостенных кровеносных сосудов (по определению ВОЗ).

ЭП обычно развиваются путем пролиферации эпителия желез базального слоя эндометрия. Вначале разрастающиеся железы и окружающая их строма образует полиповидный вырост на широком основании, позднее формируется ножка полипа различной толщины, в которую могут быть втянуты мышечные волокна. По результатам генетических исследований ЭП - это доброкачественные пролифераты мезенхимы с частыми кариотипическими изменениями хромосомальных регионов 6p21 и 12p15.

ЭП могут быть единичными и множественными, располагаются чаще всего в области дна и трубных углов тела матки. Наружная поверхность полипов обычно гладкая, розового цвета. На разрезе полип имеет губчатый вид. Иногда могут наблюдаться очаги изъязвлений и кровоизлияний. Диаметр полипа чаще не превышает 0,3-1 см, но встречаются и более крупные разрастания, выполняющие всю полость матки.

Два самых главных морфологических диагностических признака ЭП любого типа:

1. Ножка или широкое основание, состоящие из фиброзной стромы с толстостенными кровеносными сосудами.

2. Разнонаправленность и хаотичность желез, неравномерное их распределение.

Полип эндометрия в классификации ВОЗ (1994 г.) отдельно не выделен, он трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения.

С 2014 г. применяют термин «эндометриальный полип». При наличии атипии необходимо указать степень ее выраженности [3, 5].

С клинической точки зрения **выделение отдельных гистологических вариантов полипа не имеет значения для выработки дальнейшей тактики ведения, за исключением аденоматозного полипа**, который рассматривается в качестве предрака эндометрия. Но т.к. многие патологоанатомы нашей страны используют классификацию полипов эндометрия 2003г., то мы приводим ниже их гистологические характеристики.

Гистологическая классификация полипов эндометрия (Lyon, 2003):

1. Проллиферативный или гиперпластический ЭП (надо указывать наличие/отсутствие цитологической атипии). Чаще возникают при ГЭ в виде простой или сложной ГЭ без признаков цитологической атипии. Гиперпластические железистые структуры нередко с кистовидным расширением и типичным эпителием пролиферативного типа с многоядерным расположением ядер.

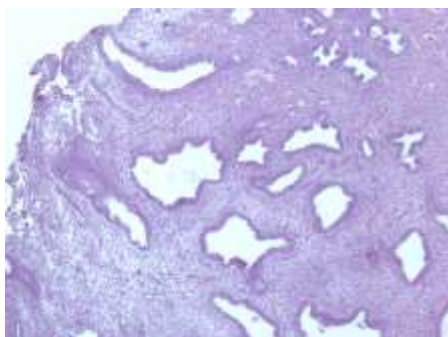


Рис. 15 - Гиперпластический полип эндометрия. Разнонаправленные железы пролиферативного типа. В верхнем правом углу - сосудистая ножка полипа (гематоксилин-эозин, х 200)

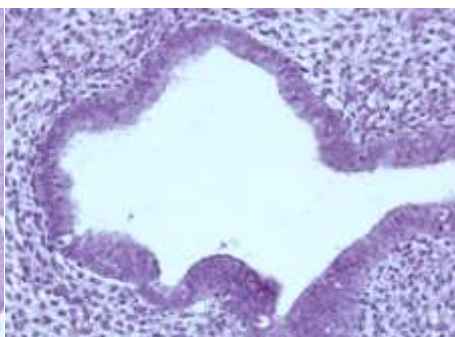


Рис. 16 - Гиперпластический полип эндометрия. Эпителий железы пролиферативного типа (гематоксилин-эозин, х 200)

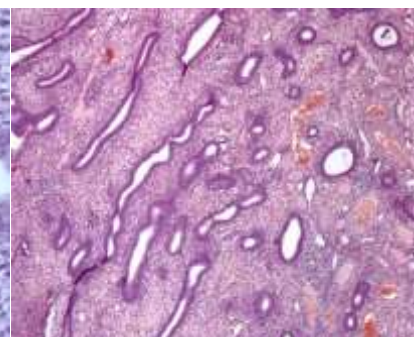


Рис. 17 - Гиперпластический полип эндометрия. Разнообразные железы пролиферативного типа. Справа хорошо просматривается сосудистая ножка полипа (гематоксилин-эозин, х 200)

При гистероскопии гиперпластические ЭП бывают большими (от 0,5х1 до 5х6 см), единичными, хотя может быть и несколько полипов. Форма полипов продолговатая, конусовидная, неправильная (с перемычками), поверхность гладкая, ровная, в некоторых случаях над ней выступают кистозные образования с тонкой стенкой и прозрачным содержимым. Цвет - бледно-розовый, бледно-желтый, серовато-розовый. Нередко верхушка полипа бывает темно-багровой или синюшно-багровой, на поверхности видны сосуды в виде капиллярной сети.

Имеют **высокий риск рецидивирования – 13%.**

2. Атрофический ЭП

Особенности: кистозно-трансформированные железы выстланы уплощенным, атрофичным эпителием с очаговой муцинозной или серозной папиллярной метаплазией и окружены плотной фиброзной стромой. Эти полипы обычно развиваются на фоне индифферентного (покоящегося) эндометрия.

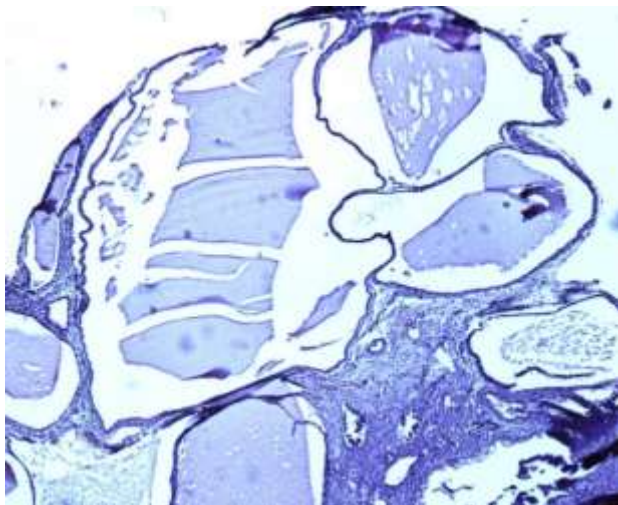


Рис. 18 - Атрофический полип эндометрия с кистозно-трансформированными железами, эпителий который уплощен. (гематоксилин-эозин, x 200)

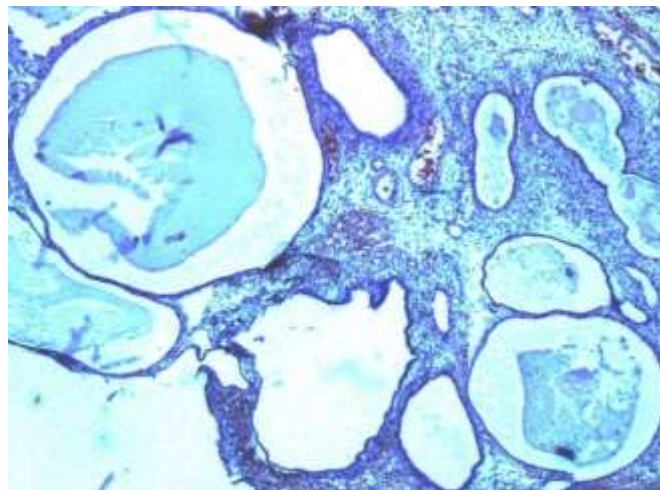


Рис. 19 - Атрофический полип эндометрия с кистозно-трансформированными железами, эпителий который уплощен. (гематоксилин-эозин, x 200)

При гистероскопии атрофические полипы определяются в виде бледных единичных образований, округлой или овальной формы, чаще небольших размеров (от 0,5х1 до 0,5х1,5 см), обычно на ножке, плотной структуры, с гладкой поверхностью, маловаскуляризированных. Иногда фиброзные полипы эндометрия достигают больших размеров, и при гистероскопии поверхность полипа, который плотно прилегает к стенке матки, ошибочно считают атрофичной слизистой оболочкой и полип не диагностируют. При обнаружении полипа необходимо обследовать его со всех сторон, оценить величину, локализацию, место прикрепления, величину ножки. Фиброзные полипы напоминают подслизистые миоматозные узлы.

3. Функциональный ЭП (секреторный или пролиферативный типы)

Присутствуют основные диагностические признаки ЭП: сосудисто-стромальная ножка и хаотическое расположение желез, но гистологическая картина ЭП такая же, как и в остальном эндометрии (гормональные изменения желез стромы совпадают с менструальным циклом женщины), что говорит о гормональной чувствительности эстроген - прогестероновых рецепторов ЭП.

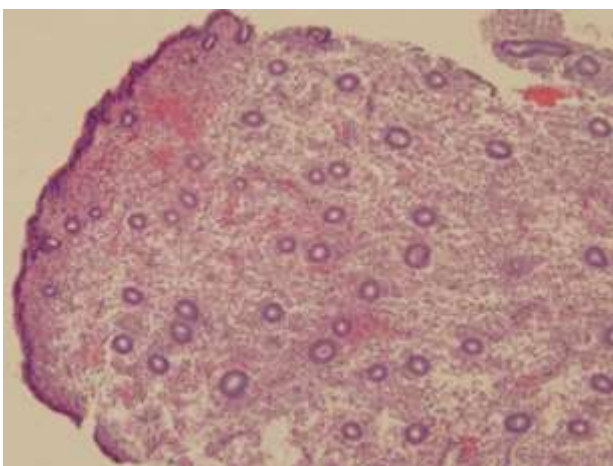


Рис. 20 - Функциональный ЭП (пролиферативный тип). (гематоксилин-эозин, х 200)

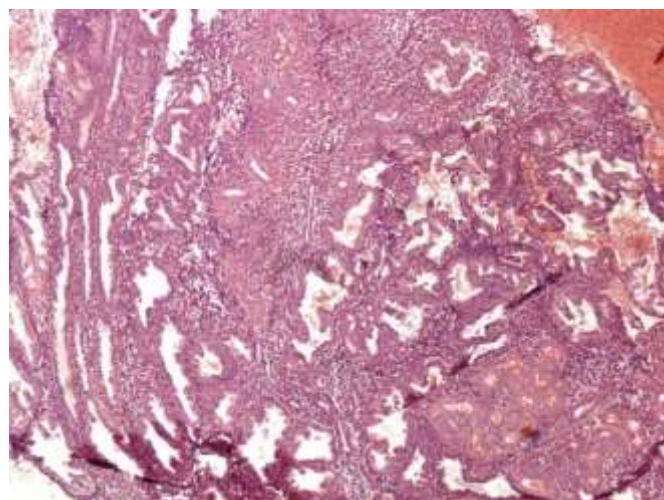


Рис. 21 - Функциональный ЭП секреторного типа. Выраженная сосудистая ножка полипа и очаговая скученность желез (гематоксилин-эозин, х 200)

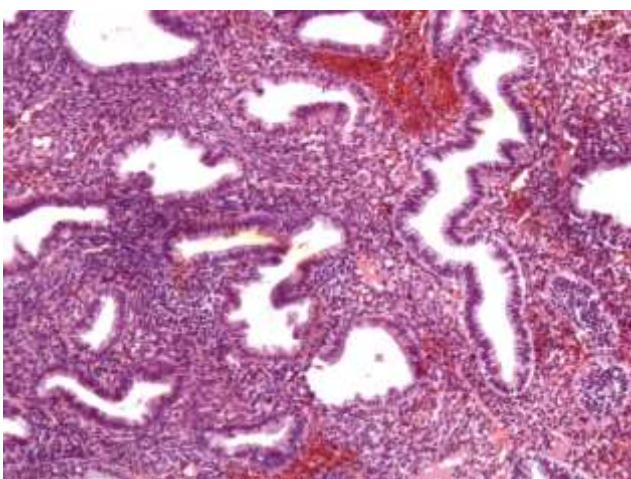


Рис. 22 - Функциональный ЭП секреторного типа. Плотная строма, железы с субнуклеарной вакуолизацией (гематоксилин-эозин, х 200)

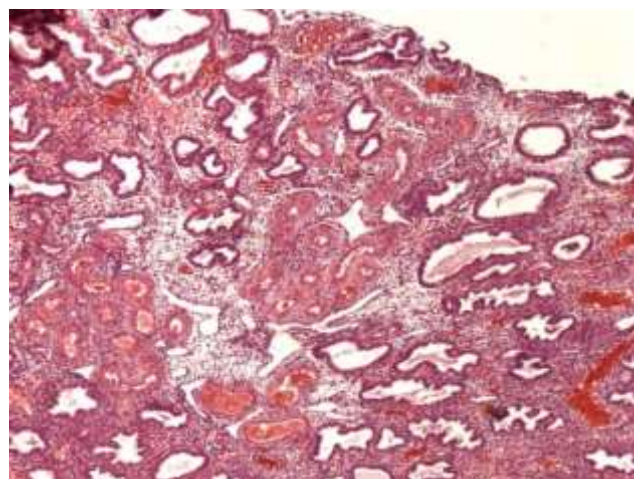


Рис. 23 - Функциональный ЭП секреторного типа. Выраженная сосудистая ножка полипа и разнонаправленность желез (гематоксилин-эозин, х 200)

4. Смешанный эндометриально-цервикальный ЭП

ЭП, исходящий из нижнего сегмента матки, поэтому поверхность и часть желез его представлены железами цервикального типа.

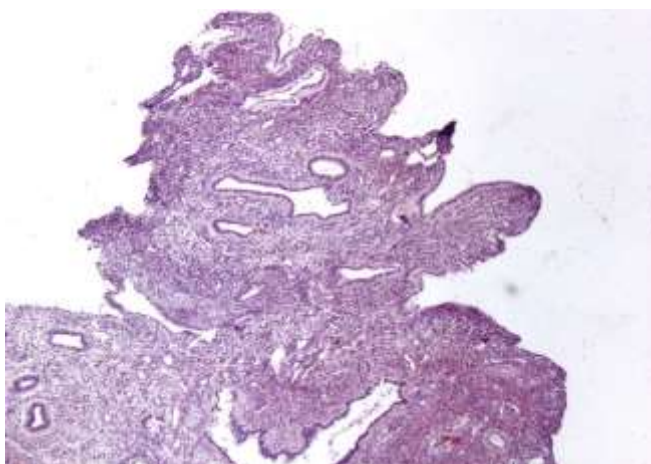


Рис. 24 - Эндометриально-цервикальный полип эндометрия (гематоксилин-эозин, х 200)

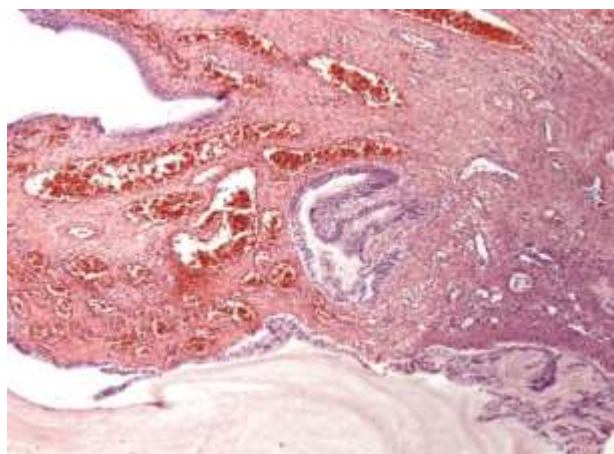


Рис. 25 - Эндометриально-цервикальный полип эндометрия. Кистозно расширенные железы заполнены цервикальным секретом. Выражена сосудистая ножка полипа (гематоксилин-эозин, х 200)

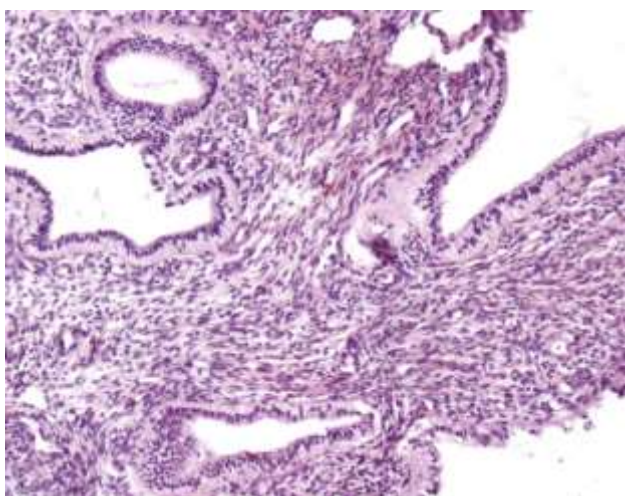


Рис. 26 - Эндометриально-цервикальный полип эндометрия. В кистозно расширенных железах высокий призматический эпителий цервикального типа (гематоксилин-эозин, х 200)

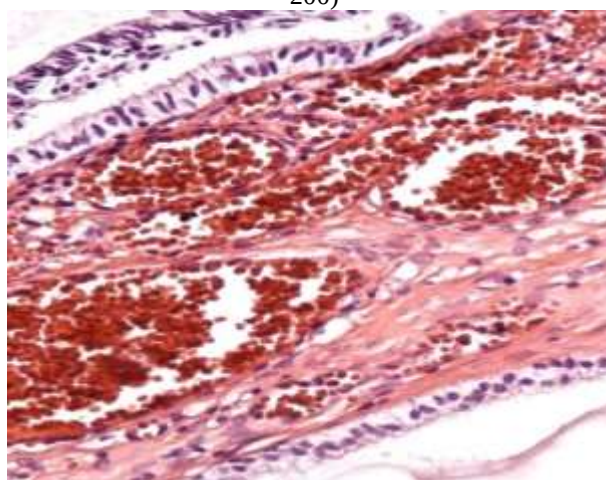


Рис. 27 - Эндометриально-цервикальный полип эндометрия. В кистозно расширенных железах пролиферирует эпителий цервикального типа. Выражена сосудистая ножка полипа (гематоксилин-эозин, х 200)

5. Аденоматозный ЭП

Характерна интенсивная пролиферация желез, которые приобретают причудливую форму. Железы лежат тесно, нередко разветвлены. Выраженная очаговая или диффузная пролиферация эпителия с формированием многорядных истинных или псевдососочковых структур. Может наблюдаться значительное количество фигур митозов. Строма таких полипов обычно соответствует строме базальных отделов. Имеется сходство со сложной (аденоматозной) ГЭ или АГЭ. Нередко обнаруживается плоскоклеточная метаплазия (аденоакантоз). Аденоматозные полипы развиваются исключительно на фоне ановуляции. Аденоматозный ЭП, особенно с признаками атипической гиперплазии, рассматриваются сегодня как предрак слизистой оболочки тела матки.

Гистероскопическая картина: чаще локализуются ближе к устьям маточных труб и, как правило, бывают небольших размеров (от 0,5х1 до 0,5х1,5 см), выглядят тусклыми, серыми, рыхлыми. Аденоматозные изменения могут определяться и в ткани железисто-кистозных полипов, в этом случае характер полипа при эндоскопическом исследовании определить не удастся.

КЛИНИКА ЭП

В большинстве случаев наличие ЭП не сопровождается клинической симптоматикой. Основным симптомом ЭП является АМК и боли внизу живота различной интенсивности. У женщин репродуктивного возраста ЭП может вызывать бесплодие вследствие механической помехи для транспорта спермы или нарушения имплантации, т.к. вызывают локальные воспалительные изменения эндометрия.

С возрастом частота встречаемости ЭП возрастает.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИПОВ ТЕЛА МАТКИ

1. Учитывая, что большинство полипов является доброкачественными, возможна выжидательная тактика у женщин перименопаузе с бессимптомным течением. Небольшие полипы размерами до 10 мм могут самопроизвольно регрессировать в 25% случаев [14].

2. Роль медикаментозной терапии в лечении ЭП ограничена. ЛНГ-ВМС используются в основном для предотвращения образования полипов.

3. Гистерорезектоскопия – «золотой стандарт» в лечении ЭП.

Частота рецидива ЭП в течение 5 лет после гистерорезектоскопии достигает 43% [19].

ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Тамоксифен является наиболее часто применяемым антиэстрогенным препаратом для адъювантной терапии рака молочной железы. На фоне приема тамоксифена может возрастать частота гиперпластических процессов и полипов эндометрия; кистозной атрофии эндометрия; увеличиваются размеры матки за счет миоматозных узлов, формируются очаги аденомиоза, возрастает вероятность развития рака эндометрия [18].

Тамоксифен является независимым фактором риска развития рака эндометрия наряду с СД, артериальной гипертензией, возрастом, избыточным весом, курением, наследственной предрасположенностью к раку молочной железы или гениталий. Данные анализа Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group также свидетельствуют о трехкратном повышении риска развития рака эндометрия у пациенток, получающих тамоксифен (1,9 против 0,6 на 1000/год) [12].

Установлено, что риск развития рака эндометрия у пациентов, принимающих тамоксифен, увеличивается в два раза и составляет 1,3-7,5 - кратный риск по сравнению с женщинами, которые страдают раком молочной железы, но не принимают тамоксифен.

К тамоксифен-индуцированной патологии эндометрия относят [21, 22]:

1. **Полип эндометрия** (частота среди женщин, получающих тамоксифен, 8-36 %). Тамоксифен - ассоциированные полипы эндометрия имеют кистозную структуру, поверхность полипов выстлана плоским, атрофичным, метапластичным или секреторным эпителием, что свидетельствует о предыдущей эстрогенной стимуляции тамоксифеном. Особенность гистологии - причудливая звездчатая форма желез и частая эпителиальная (муцинозная, реснитчатая, эозинофильная, микрогландулярная) и стромальная (гладкомышечная) метаплазия. Одной из наиболее важных проблем является высокая частота рецидивирования полипов эндометрия - 8 – 36%. Малигнизация наблюдается в 3% случаев. Дальнейшая тактика ведения таких больных остается не изученной [12, 21].

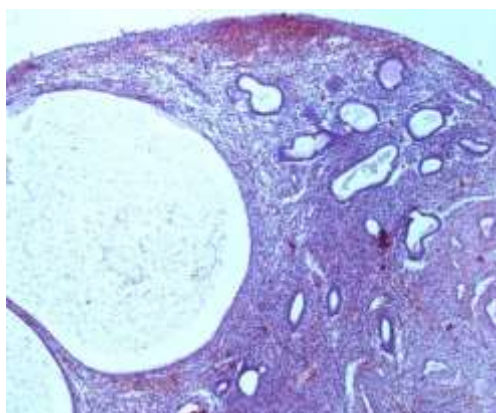


Рис. 28 - Тамоксифен-индуцированный полип эндометрия. Сочетание кистозно атрофированных и гиперплазированных желез (гематоксилин-эозин, х 200)

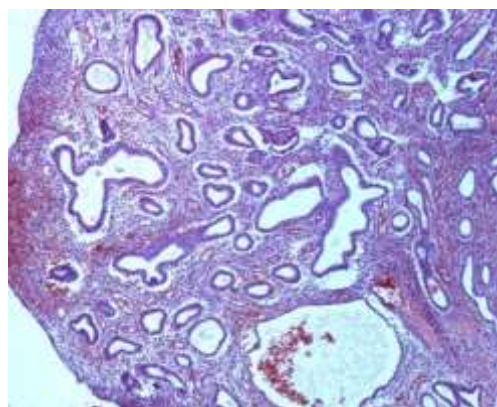


Рис. 29 - Тамоксифен-индуцированный полип эндометрия (гематоксилин-эозин, х 200)

2. **Тамоксифен-индуцированная ГЭ** (частота среди женщин, получающих тамоксифен, 5-20%).

3. **Тамоксифен-ассоциированный РЭ**, является высокодифференцированным, с поверхностной инвазией, имеет строение муцинозной светлоклеточной или серозно-папиллярной аденокарциномы и, как правило, легко поддается лечению только гистерэктомией. Есть данные, что более чем у 1/3 пациентов, в прошлом принимающих тамоксифен, рак эндометрия имеет более агрессивную гистологическую картину и худший прогноз, чем у тех, кто принимает тамоксифен в настоящем [21].

4. **Кистозная атрофия эндометрия** объясняется сложным механизмом действия тамоксифена, включая как агонистическое, так и антагонистиче-

ское воздействие на эндометрий, а также механизмы, не связанные с эстрогеновыми рецепторами [18].

При обследовании эндометрия на фоне приема тамоксифена нередко встречается увеличение толщины М-Эхо, при этом никакой патологии со стороны эндометрия при гистологическом исследовании не обнаруживается. Большинство исследователей считают, что **значение М-Эхо имеет низкую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность** [18].

Ультразвуковая картина изменений эндометрия при длительном приеме тамоксифена имеет ряд особенностей: неоднородность эхоструктуры эндометрия; множественные анэхогенные кистозные включения разного диаметра; М-Эхо утолщено в сравнении с нормой в постменопаузе. Утолщение эндометрия при ультразвуковом сканировании может быть визуализировано уже через 6 месяцев от начала приема препарата, в основном из-за тамоксифен-индуцированной субэпителиальной стромальной пролиферации, вовлекающей в процесс железы, что ведет к кистозным изменениям в эндометрии. При УЗИ это состояние имитирует гиперплазию эндометрия, однако в большинстве случаев эпителий остается нормальным или атрофичным. После прекращения приема тамоксифена толщина эндометрия стремится к уменьшению, но у некоторых пациенток аномальная толщина эндометрия может сохраняться достаточно длительное время. Согласно данным проспективных исследований, аномальная толщина эндометрия встречается у 45% и 42% пациентов через 12 и 30 месяцев после прекращения приема тамоксифена соответственно [12, 18,].

По данным некоторых исследователей, одним из возможных путей профилактики и лечения патологических процессов эндометрия у пациенток, длительно принимающих адъювантную терапию, может быть установка ЛНГ-ВМС [10, 23]. Тем не менее, возможность применения ЛНГ-ВМС у женщин, принимающих тамоксифен, а тем более у женщин в поздней постменопаузе до сих пор не ясна. В Кокрейновском обзоре было показано, что ЛНГ-ВМС значительно снижает частоту полипов эндометрия у женщин, получающих тамоксифен, однако не было выявлено четких доказательств, что ЛНГ-ВМС служит профилактикой ГЭ или РЭ [23]. Другие же считают, что у женщин в постменопаузе с раком молочной железы, принимающих тамоксифен, ЛНГ-ВМС успешно предупреждают развитие ГЭ [11]. Вместе с тем, по некоторым данным левоноргестрел является фактором риска развития рака молочной железы [23]. Хотя некоторые исследователи считают спорным вопрос о рецидивирующем раке молочной железы при применении ЛНГ-ВМС и указывают на необходимость проведения новых исследований для выявления взаимосвязи применения ЛНГ-ВМС и рецидивом рака молочной железы [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. Клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян. – М.: – 2015. – 92 с.
2. Андреева, Ю.Ю. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / Ю. Ю. Андреева, Г. А. Франк. - М.: Практическая медицина, 2015. - 304 с.
3. Казачков, Е.П. Патоморфология метаплазии, гиперплазии и предраковых состояний эндометрия / Е.П. Казачков, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова - Челябинск.: - 2014. – 54 с.
4. Клинический протокол «Нарушение менструального цикла», утвержденный Экспертным советом МЗ РК, протокол №10 от 04.06.2014г.
5. Ожиганова, И.Н. Неопухолевая патология эндометрия / И.Н. Ожиганова. – СПб.: ВВМ, 2007. – 52 с.
6. Татарчук, Т.Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Кулугина, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология – 2015. - №5 (25). – С. 7 – 13.
7. ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125 - P. 1272–1278.
8. Antonsen, S.L. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers / S.L. Antonsen, L. Ulrich, C. Hogdall // Gynecol Oncol. – 2012. – Vol. 125. – P. 124–128.
9. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra [et al.] // J Gynecol Oncol. – 2016. - Vol. 27 (1). – P. 128-136.
10. Chin, J. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen [Electronic resource] / J. Chin, J.C. Konje., M. Hickey // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – № 4.
11. Donne, M. Endometrial pathology in breast cancer patients : Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings / M. Le Donne [et al.] // Oncol. Lett. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 1305–1310.
12. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9472). – P. 1687-1717.
13. Epplein, M. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein [et al.] // Am J Epidemiol. – 2008. – Vol. 168. – P. 563–70.

14. Hamani, Y. The clinical significance of small endometrial polyps / Y. Hamani [et al.] // Eur J of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology – 2013. – Vol. 170(2). – P. 497–500.
15. HKCOG GUIDELINES NUMBER 16 (September 2015) Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia.
16. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. XX (Joint with the British Society for Gynaecological Endoscopy) April 2015.
17. Kurman, R.J., Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
18. Negoită, M. Tamoxifen and endometrial pathology / M. Negoită, C. Terinte, M.S. Mihailovici // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2010. – Vol. 114 (4). – P. 1114-1117.
19. Paradisi, R. Recurrence of endometrial polyps / R. Paradisi [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2014. – Vol. 78. – P. 26–32.
20. RCOG/BSGE Joint Guideline. Management of Endometrial Hyperplasia / Green-top Guideline No. 67. - 2016. - P. 1-30.
21. Saccardi, C. Endometrial surveillance in tamoxifen users : role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation. Observational longitudinal cohort study / C. Saccardi [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2013. – Vol. 20 (4). – P. 455-462.
22. Uglietti, A. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy / A. Uglietti [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289 (4). - 839-843.
23. Wong, A.W.Y. Prophylactic Use of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Women with Breast Cancer Treated With Tamoxifen / A.W.Y. Wong [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121 (5). – P. 943-950.
24. Zaino, R. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors / R. Zaino, S.G. Carinelli, L.H. Ellenson // Lyon. WHO Press. – 2014. – P. 125–126.