

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» марта 2019 года
Протокол №56

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Коды МКБ-10:

N85.0	Железистая гиперплазия эндометрия
N85.1	Аденоматозная гиперплазия эндометрия

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2018 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

GnRH	–	Агонист – агонисты гонадотропин релизинг – гормона
ВМС ЛНГ	–	Внутриматочная система с левоноргестрелом
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ДМПА	–	Депонированный медроксипрогестерон ацетат
МГТ	-	менопаузальная гормонотерапия
ОАК	–	Общий анализ крови
СПКЯ	-	синдром поликистозных яичников
ТУЗИ ОМТ	–	Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза.
УД	–	Уровень доказательности

1.4. Пользователи протокола: ВОП, акушер-гинекологи, гинекологи-эндокринологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное

	или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

1.7. Определение:

Гиперплазия эндометрия – одна из форм патологических пролиферативных изменений эндометрия, с преимущественной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромальным компонентом [1].

1.8. Классификация [1,2]:

Классификация ВОЗ (2014):

- 1 группа – гиперплазия без атипии (железистая гиперплазия эндометрия);
- 2 группа – атипичная гиперплазия (аденоматозная гиперплазия эндометрия).

2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Диагностические критерии

Жалобы:

NB! В 10-30% течение бессимптомное.

Ведущий симптом: аномальные маточные кровотечения, включая обильные маточные кровотечения, межменструальные кровотечения, нерегулярные кровотечения, ациклические кровотечения на фоне МГТ, постменопаузальные кровотечения.

Анамнез (УД – В) [1,4]:

Возраст: репродуктивный, перименопаузальный., постменопаузальный (шкала STRAW+10;

- повышенный индекс массы тела;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- дисфункция щитовидной железы;
- синдром поликистозных яичников (наличие данной патологии у родственников по женской линии)
- лекарственная стимуляция яичников, в частности моногормонотерапия эстрогенами и длительное применение тамоксифена.

Физикальное обследование: специфических симптомов нет

Бимануальное исследование: специфических симптомов нет

Лабораторные исследования: специфических маркеров нет

Инструментальные исследования:

Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза - определяет толщины эндометрия, однородность структуры эндометрия, особенности эхогенности и контуров Мэхо (УД В) [1,2].

Репродуктивный, перименопаузальный периоды:

- увеличение толщины эндометрия более 16 мм, ультразвуковые признаки нарушения структуры эндометрия.

Постменопаузальный период:

- увеличение толщины эндометрия 5 и более мм.

NB! Диагноз гиперплазии эндометрия требует гистологической верификации [1,2,4].

Гистологическое исследование соскоба из полости матки (УД–А) [1,2] – 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:

- мануальная вакуум аспирация эндометрия – проводится за 5-7 дней до менструации;
- пайпель-биопсия эндометрия – рекомендуется для мониторинга состояния эндометрия при проведении гормонотерапии.

NB! Применение пайпель-биопсия эндометрия на этапе скринингового обследования не рекомендуется в связи с несовпадением результатов гистологического исследования образцов эндометрия, полученных при биопсии и кюретаже, в 18-42% случаев (УД–С) [1,3,4].

- Выскабливание слизистой оболочки матки

NB! Необходимо помнить, что у женщин репродуктивного периода следует ограничить проведения выскабливания полости матки.

Гистероскопия - показана при аномальных маточных кровотечениях, не поддающихся терапии, при очаговой патологии эндометрия, когда необходим прицельный забор материала для биопсии (УД-В) [1,3,4]. Гистероскопии производится до и после выскабливания полости матки. Для гиперплазии характерно: эндометрий утолщен в виде складок различной высоты, бледно-розового цвета; могут определяться бахромчатые обрывки эндометрия, просматриваться большое количество протоков желез, железистые полиповидные тусклые разрастания желтоватого или сероватого цвета.

NB! Гистероскопия более актуальна для диагностики, а не для исключения заболевания эндометрия, и диагностически значима для рака эндометрия, а не гиперплазии эндометрия (УД В) [1,3,4].

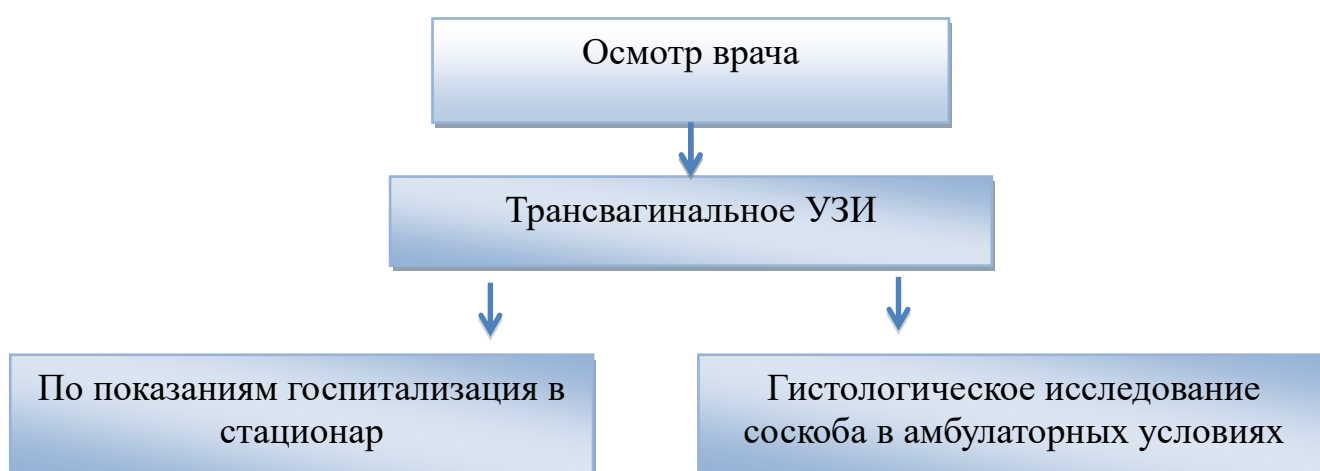
- **МРТ/КТ** органов малого таза – показано в случаях необходимости дифференциальной диагностики между гиперплазией с атипией и раком эндометрия 1 стадии (УД–В) [1,3,4]. Характерные признаки гиперплазии эндометрия: диффузное расширение изо или гипоинтенсивного сигнала от неизмененного эндометрия.

МРТ картины рака эндометрия – смотрите «КП Диагностика и лечение злокачественных неоплазий тела матки».

Показания для консультации специалистов:

- консультация онкогинеколога – при выявлении атипической гиперплазии;
- консультация гематолога – при выраженной анемии для коррекции лечения.

2.1 Диагностический алгоритм:



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица – 1. Дифференциальная диагностика гиперплазии эндометрия

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
прерывание беременности	кровотечение из половых путей	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ ОМТ; • кровь на ХГЧ 	<ul style="list-style-type: none"> • кровотечения из половых путей на фоне задержки менструации; • положительный тест на беременность; • симптомы беременности; • при УЗИ-наличие в полости матки плодное яйцо/остатки плацентарной ткани;

			• кровь на ХГЧ-положительный результат
миома матки	кровотечение из половых путей	• УЗИ ОМТ	• увеличение размеров матки, с обнаружением миоматозных узлов.
полип эндометрия	кровотечение из половых путей	• УЗИ ОМТ • гистероскопия	• наличие в полости матки округлого или овального образования высокой эхоплотности.
аденокарцинома эндометрия	кровотечение из половых путей	• гистологическое исследование соскоба полости матки	• гистологическое исследование – обнаружение характерных атипичных клеток.

3 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Выбор тактики лечения гиперплазии эндометрия зависит от возраста пациентки, анамнеза, степени развития болезни, возможного ее рецидива, гистологической картины.

При лекарственно-обусловленной гиперплазии (УД-В) [1,3,4]:

- следует пересмотреть режим, дозы и тип МГТ;
- продолжение терапии тамоксифеном следует решить совместно с онкологом;
- при гиперплазии эндометрия, обусловленную СПКЯ – следует решить вопросы восстановления овуляции.

Медикаментозное лечение показана [1-4]:

- при гиперплазии без атипии;
- атипической гиперплазии в репродуктивном возрасте;
- при атипической гиперплазии менопаузального возраста при отказе пациента от хирургического лечения под контролем биопсии эндометрия (смотрите п. 3.4)

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общий

Диета: №15

3.2 Медикаментозное лечение [1,3,4]:

1-я линия терапии:

- ВМС с Левоноргестрелом (УД-А) – более высокие показатели регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечения и оно связано с меньшим количеством побочных эффектов. Длительность минимум 6 месяцев;
- непрерывные применение прогестагенов (УД-В), длительность минимум 6 месяцев.

NB! Применение оральных или внутриматочных форм прогестерона в непрерывном режиме – наиболее эффективно приводит к регрессии гиперплазии эндометрия без атипии (УД –А).

NB! Другие виды лечения, такие как наблюдение, комбинированные оральные контрацептивы, GnRH агонист не могут применяться в рутинной терапии (УД – GPP) [1-3].

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа/ Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
ВМС с левоноргестрелом	20 мг /24 часа Устанавливается в полость матки	Лечение меноррагии, гиперменореи, местная терапия прогестагенами при проведении заместительной эстрогенной терапии	УД А
Дидрогестерон	таблетки 10 мг	Лечение аномальных маточных кровотечений, меноррагии, терапия прогестагенами при проведении заместительной эстрогенной терапии	УД – В
Микронизированный прогестерон, капсулы	Капсулы, 100-200 мг	Нарушения менструального цикла, связанные с ановуляцией и дисовуляцией, терапия прогестагенами при проведении заместительной эстрогенной терапии	УД – В
Норэтистерон	таблетки 5 мг	Гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения	УД – В

Депо медроксипрогестерон ацетат	150 мг	Гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения	УД – В
---------------------------------------	--------	--	--------

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы фибринолиза	Транексамовая кислота	Таблетки 250,500 мг	УД – В антифибринолитическая терапия, с целью уменьшения кровопотери.

3.3 Хирургическое вмешательство – проводится с лечебно-диагностической целью.

Виды операции:	Условия выполнения
Мануальная вакуум аспирация	Может проводиться под местной анестезией
Выскабливание полости матки	Может проводиться под местной анестезией и внутривенной анестезией в условиях дневного стационара
Гистероскопия с выскабливанием полости матки	Возможна офисная гистероскопия. Может проводиться под местной анестезией и внутривенной анестезией в условиях дневного стационара

3.4 Дальнейшее ведение [1,3,4]:

1. Наблюдение у врача акушер-гинеколога:

- гистологический мониторинг через 3 и 6 месяцев от первого гистологического исследования при атипичской гиперплазии. График наблюдения должен быть индивидуализирован и зависит от состояния пациентки (УД-С). Только при условии двух отрицательных результатов последовательных биопсий в течении 6 месяцев пациентка может быть снята с наблюдения (УД-GPP);
- гистологический мониторинг через 6 и 12 месяцев от первого гистологического исследования при гиперплазии без атипии. График наблюдения должен быть индивидуализирован и зависит от состояния пациентки (УД-С). Только при условии двух отрицательных результатов последовательных биопсий с интервалом в 6-месяцев пациентка может быть снята с наблюдения (УД – GPP);

2. Женщинам следует рекомендовать обратиться вновь, если вагинальное кровотечение рецидивирует после завершения лечения, так как это может указывать на рецидив заболевания (УД-GPP).

3. Женщинам с гиперплазией и повышенным риском рецидива (смотрите факторы риска) после лечения по поводу гиперплазии и проведенного мониторинга (получения двух отрицательных результатов) могут быть рекомендованы последующие биопсии эндометрия с годовым интервалом (УД-D) ссылка?.

Профилактические мероприятия:

- проведение длительной (не менее 6 мес) гормонотерапии прогестагенами /прогестинами, комбинированными оральными контрацептивами с целью профилактики рецидива гиперплазии эндометрия.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- отсутствие рецидива гиперплазии эндометрия в течение 1 года.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- отсутствие условий дообследования пациента в амбулаторных условиях;
- отсутствие возможности взятия соскоба из полости матки в амбулаторных условиях;
- неэффективность медикаментозной терапии в виде рецидивирующих кровотечений;
- сопутствующая патология матки (миома матки больших размеров);
- невозможность применения медикаментозной терапии (из-за побочных эффектов).

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из половых путей, сочетающееся с выраженной анемией (для выскабливания полости матки).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения, маршрутизация пациента



5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: общий

Диета №15

5.3 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы фибринолиза	Транексамовая кислота	раствор для инъекций 100 мг/мл 5 мл в/в кап.	УД – В антифибринолитическая терапия, с целью уменьшения кровопотери.
Кристаллоидные растворы	раствор натрия хлорид 0,9%, натрия ацетат трихлорид, натрия гидрокарбонат, р-		V 1500-2000мл – при признаках гемморагического шока.

	р калия хлорид		
--	----------------	--	--

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы фибринолиза	Транексамовая кислота	Таблетки 250,500 мг 3-4 мг в сутки	УД – В антифибринолитическая терапия, с целью уменьшения кровопотери.
Кристаллоидные растворы	раствор натрия хлорид 0,9%, натрия ацетат трихлорид, натрия гидрокарбонат, р-р калия хлорид		V 1500-2000мл – при признаках гемморагического шока.
Препараты железа сульфат (II)	Железа сульфат	Согласно инструкции препарата	для коррекции анемии

NB! гемотрансфузия – по показаниям.

5.4 Хирургическое лечение (УД – С) [1,3,4]:

При срочных показаниях, связанных с угрозой жизни женщины из-за обильных кровотечений показано – оперативное вмешательство. Предоперационная подготовка пациента, заключается в гемостатической, антианемической терапии и в восполнении кровопотери.

Виды операции:	Показания:
Выскабливание полости матки	обильные маточные кровотечения, требующие хирургического гемостаза.
Гистероскопия с выскабливанием полости матки	при отсутствии возможности взятия биопсии в амбулаторных условиях и необходимости выполнения внутриматочных манипуляций.
Абляция эндометрия	Быстрый хороший эффект, противопоказан при атипии
Гистерэктомия.	не желание сохранить свою фертильность; прогрессирование атипичной гиперплазии в течение периода наблюдения; отсутствие гистологической регрессии гиперплазии в течение 12 месяцев лечения; рецидив

	гиперплазии эндометрия после завершения лечения прогестинами/прогестагенами; сохранение симптомов кровотечения на фоне медикаментозного лечения; при отказе проходить биопсию эндометрия и соблюдать медицинские рекомендации.
--	--

NB! Гистероскопия: Позволяет лучше визуализировать патологические участки, контролировать качество выскабливания с прицельным удалением возможных остатков пролиферативной ткани при минимальной травматизации здоровой ткани, а также выполнять внутриматочные манипуляции с применением лазера или электрохирургии. При этом не рекомендуется абляция эндометрия для лечения гиперплазии эндометрия, так как полное и тотальное разрушение эндометрия, может привести к формированию внутриматочной адгезии, что может препятствовать дальнейшему гистологическому наблюдению (УД-GPP) [1,3,4].

NB! Гистерэктомия: Не следует рассматривать в качестве первой линии терапии для гиперплазии без атипии, поскольку прогестагенотерапия индуцирует гистологическую и симптоматическую ремиссию у большинства женщин и позволяет избежать осложнений, связанных с серьезной операцией (УД-С) [1,3,4]. При атипичной гиперплазии эндометрия у женщин постменопаузального периода должна проводиться тотальная гистерэктомия из-за риска озлокачествления (УД - В) [1,3,4]. Предпочтительна лапароскопическая гистерэктомия если нет необходимости в экстренном гистологическом исследовании и/или проведении рутинной лимфаденэктомии (УД-С) [1,3,4]. Преимущества лапароскопической гистерэктомии: более короткий срок госпитализации, меньше послеоперационных болей, быстрое восстановление (УД-В) [1,3,4]. Женщинам с атипичной гиперплазией постменопаузального периода показана тотальная гистерэктомия с двусторонним удалением придатков матки (УД-В) [1,3,4].

5.5 Дальнейшее ведение: см п. 3.4

6. Индикаторы эффективности лечения:

- остановка кровотечения, отсутствие рецидива.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Дощанова Айкери Мжаверовна – доктор медицинских наук, врач акушер – гинеколог высшей категории, профессор, президент ассоциации акушер-гинекологов г. Астана;
- 2) Тулетова Айнура Серикбаевна – врач акушер – гинеколог высшей категории, PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии интернатуры НАО «Медицинский университет Астана»;

3) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензент:

1) Рыжкова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии НАО «Западно - Казахстанский медицинский университет им М. Оспанова».

7.4 Указания условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5. Список использованной литературы:

- 1) Management of endometrial hyperplasia - Green-top Guideline RCOG/BSGE, 2016
- 2) New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications – Menopause Rev 2017, 16(3): 107-111
- 3) Committee on Gynecologic practice, Society of Gynecologic oncology. The American College of obstetricians and gynecologist Committee Opinion no.631 Endometrial intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2015; 125:1271-1278
- 4) HKCOG GUIDELINES NUMBER 16 (September 2015) Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia