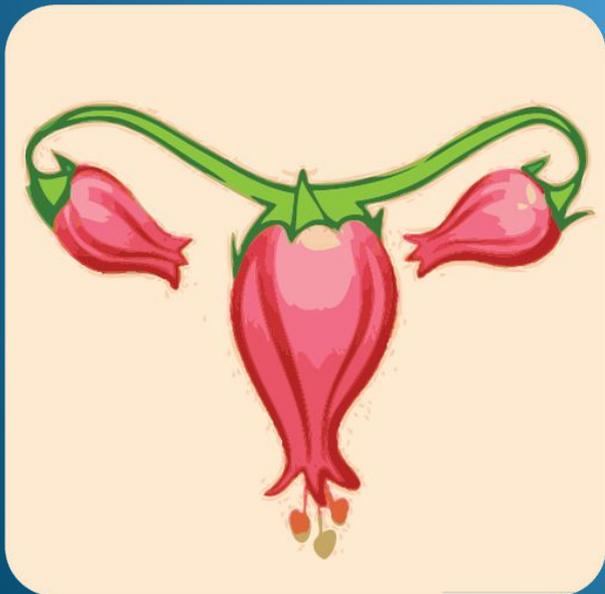
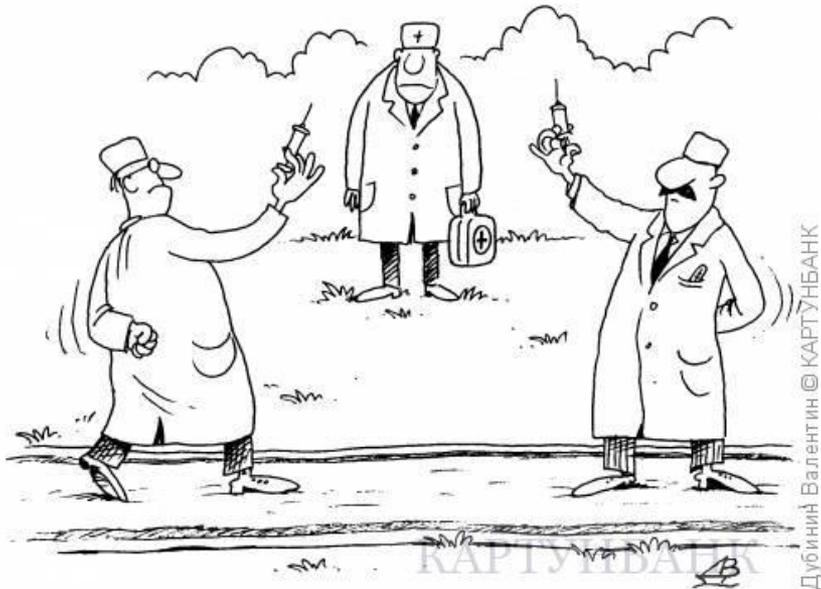


Интерпретация соскобов и биопсий
эндометрия. Общие принципы. Циклические
изменения эндометрия. Ошибки и сложности
интерпретации. Изменения эндометрия,
вызванные гормональными препаратами



Федорина Татьяна Александровна
профессор

- ❖ Диагностика изменений эндометрия по соскобам оказывается полноценной только при наличии тесного контакта в работе между патологоанатомом и гинекологом.
- ❖ Морфологи и клиницисты должны разговаривать «на одном языке»



«Идеальное» направление

- Возраст пациентки
- День менструального цикла (дата последней менструации)
- Клинический диагноз (показания к исследованию)
- Метод получения биопсии (аспирационная биопсия, выскабливание полости матки, цуг)
- Информация о проведенном лечении (особенно гормональными препаратами)
- Результаты дополнительных исследований.

Возраст пациентки

Препубертат, подростки	Репродуктивный возраст	Перименопауза	Постменопауза
- ДМК (ановуляторные циклы)	- ДМК (ановуляторные циклы, дефекты фазы желтого тела)	- ДМК (ановуляторные циклы)	- Атрофия
- Осложнения беременности	- Осложнения беременности	-	-
- Органическая патология (эндометрит)	- Органическая патология (опухоли, гиперплазии, полипы, эндометрит)	- Органическая патология (опухоли, гиперплазии, полипы, эндометрит)	- Органическая патология (опухоли, гиперплазии, полипы, эндометрит)
-	- Гормонотерапия (ОК, лечение гиперплазии, рака молочной железы, бесплодия, эндометриоза)	- Гормонотерапия (ГЗТ, лечение гиперплазии, рака молочной железы, эндометриоза)	-
- Патология системы свертывания	- Патология системы свертывания	- Патология системы свертывания	- Патология системы свертывания

Особенности преаналитического этапа

- Врач или лаборант?
- Объем присланного материала (гиперплазия, пузырьный занос)
- Макроскопические особенности материала (полиповидные фрагменты, наличие ворсинчатой ткани, наличие эмбриона)

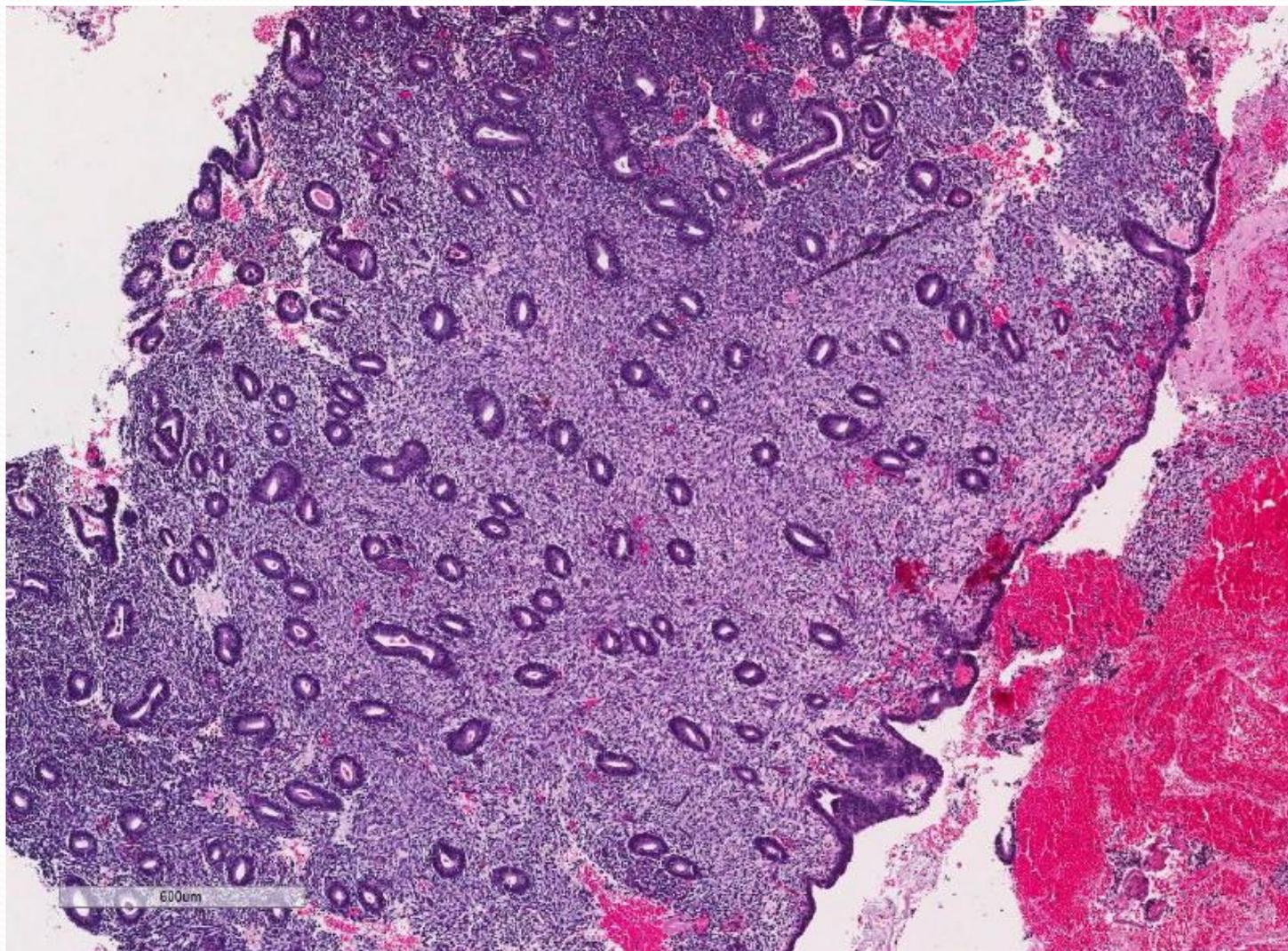
Основные принципы оценки биоптата

- На малом увеличении (40x):
 - *Адекватность*
 - Артефакты
 - Соотношение железистого и стромального компонентов
 - Распределение и форма желез
 - Зоны, выделяющиеся из общего фона
 - Полиповидные фрагменты эндометрия
 - Ворсины хориона

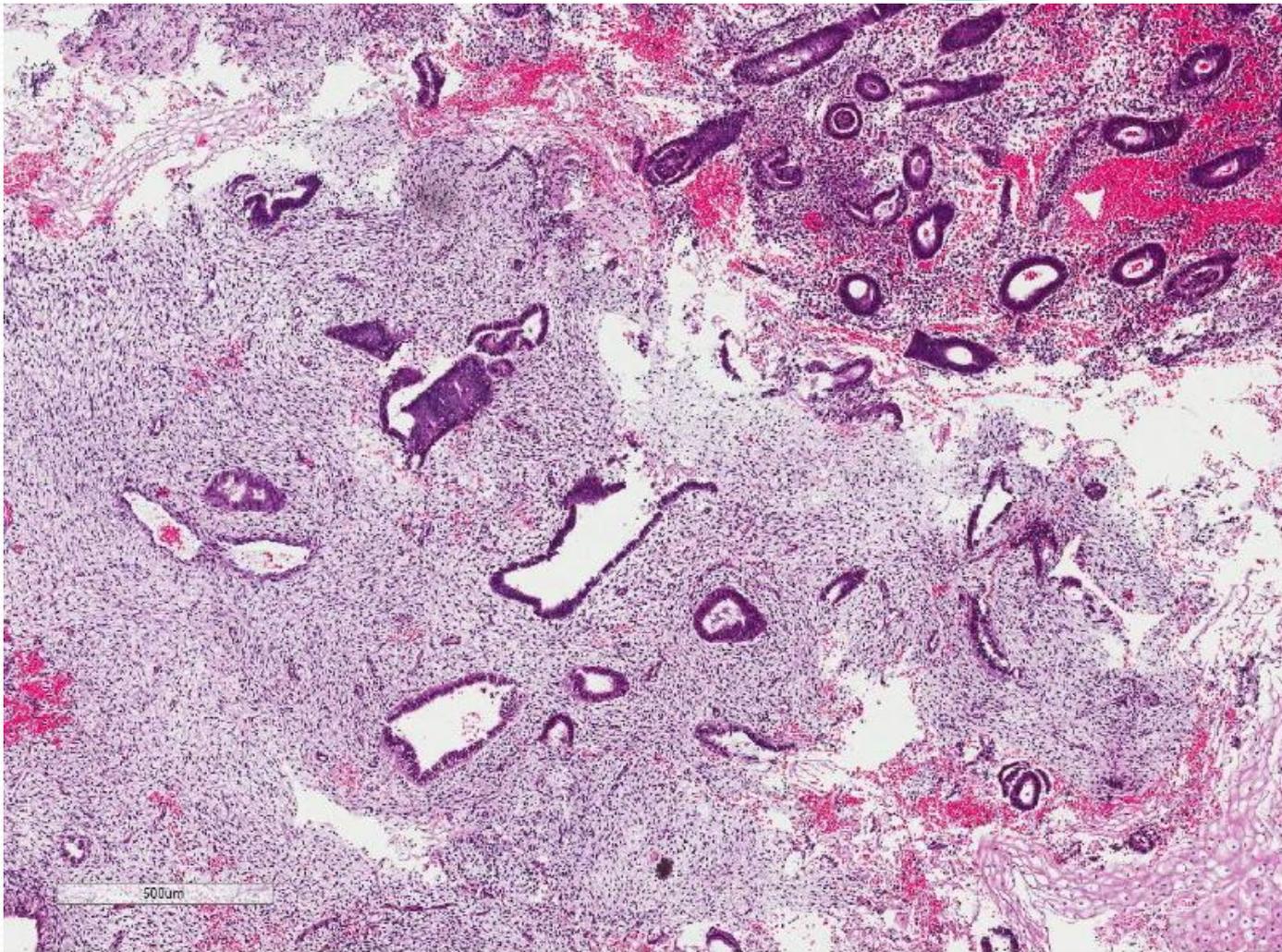
Основные принципы оценки биоптата

● Критерии адекватности биоптата

- Достаточный объем (исключение – атрофия)
- Наличие покровного эпителия
- Эндометрий из нижнего маточного сегмента и базальный слой эндометрия – неинформативны
- Лучше описательный ответ, чем «материал неинформативен/ малоинформативен»



Эндометрий фазы пролиферации. Достаточный объем материала, наличие покровного эпителия

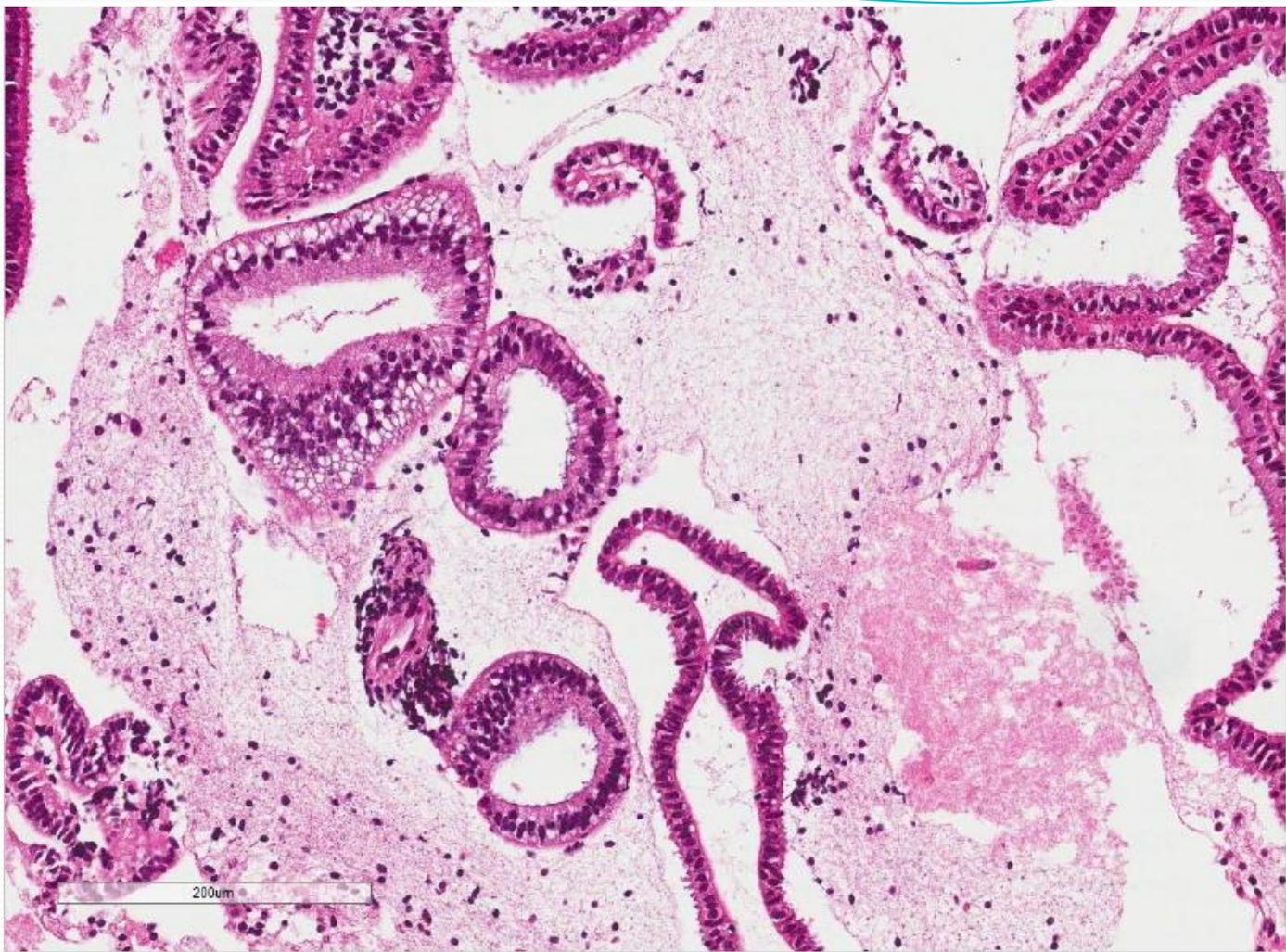


Эндометрий из области нижнего маточного сегмента

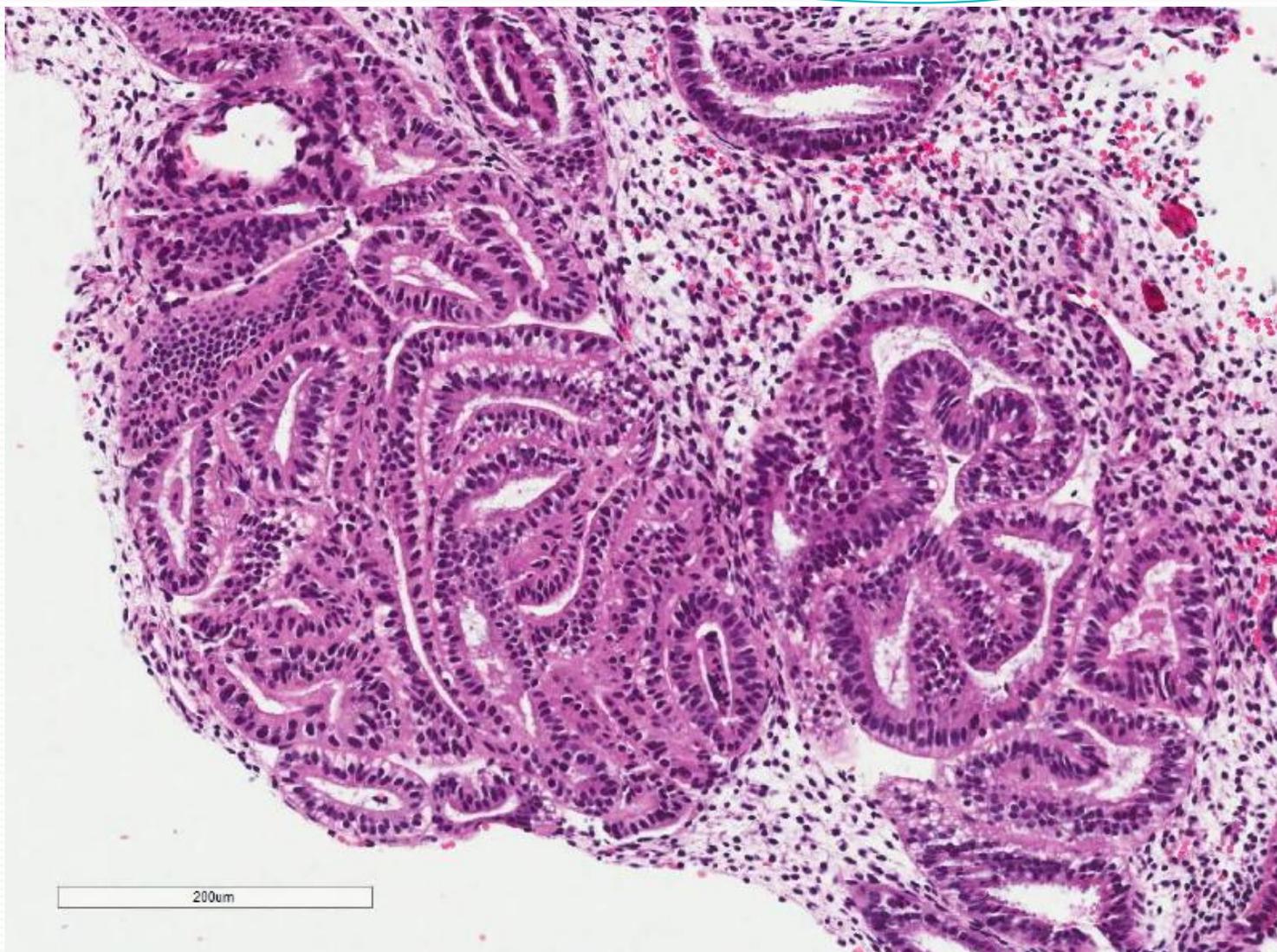
Основные принципы оценки биоптата

Основные артефакты

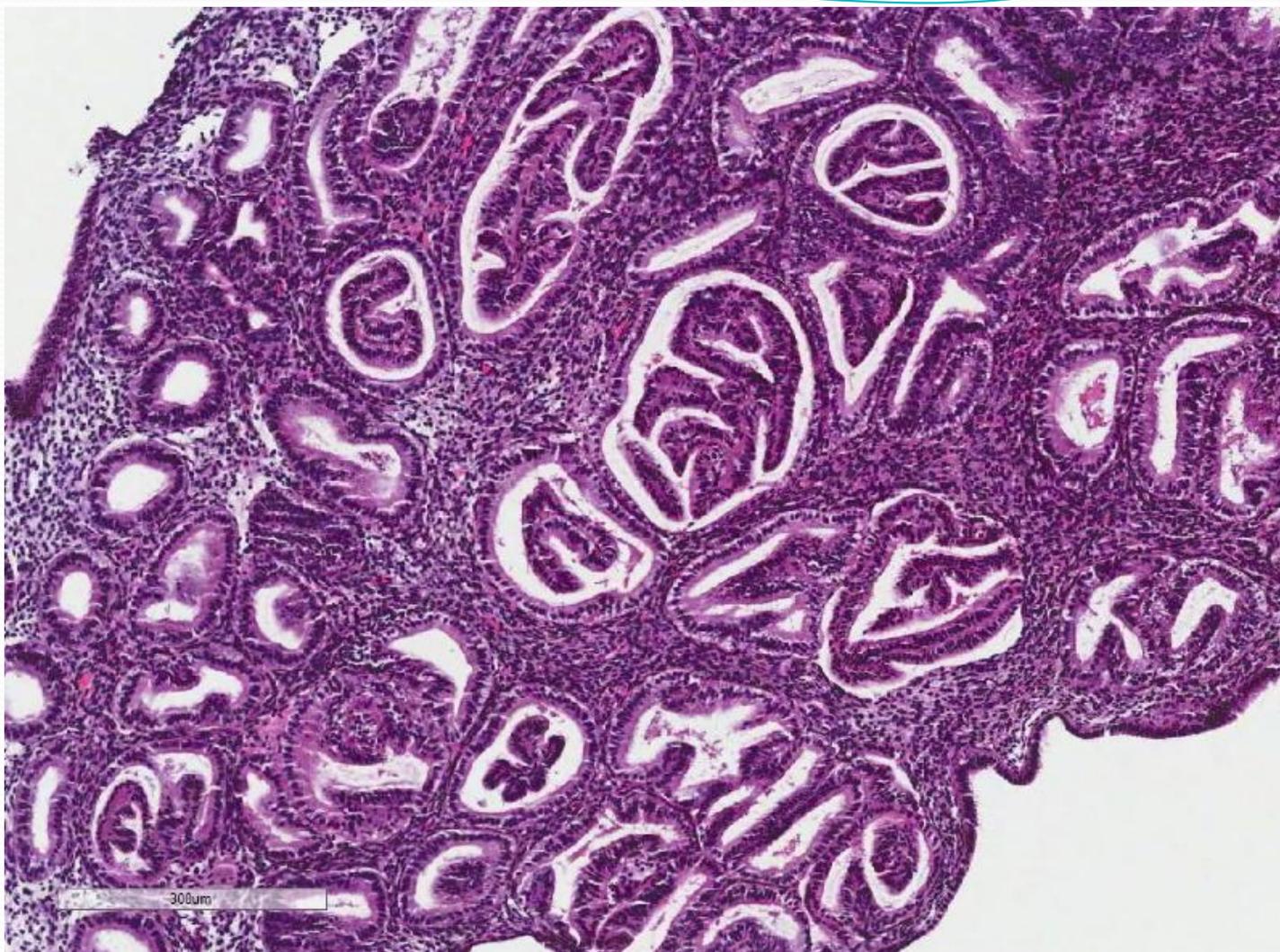
- Фрагментация тканей (crash-артефакт) – имитирует распад желез и стромы
- Артифициальная «скученность» желез – имитирует гиперплазию
- Фрагменты ткани шейки матки
- «Телескопический» эффект («железа в железе»)
- трудности в дифференциальной диагностике с гиперплазией и аденокарциномой



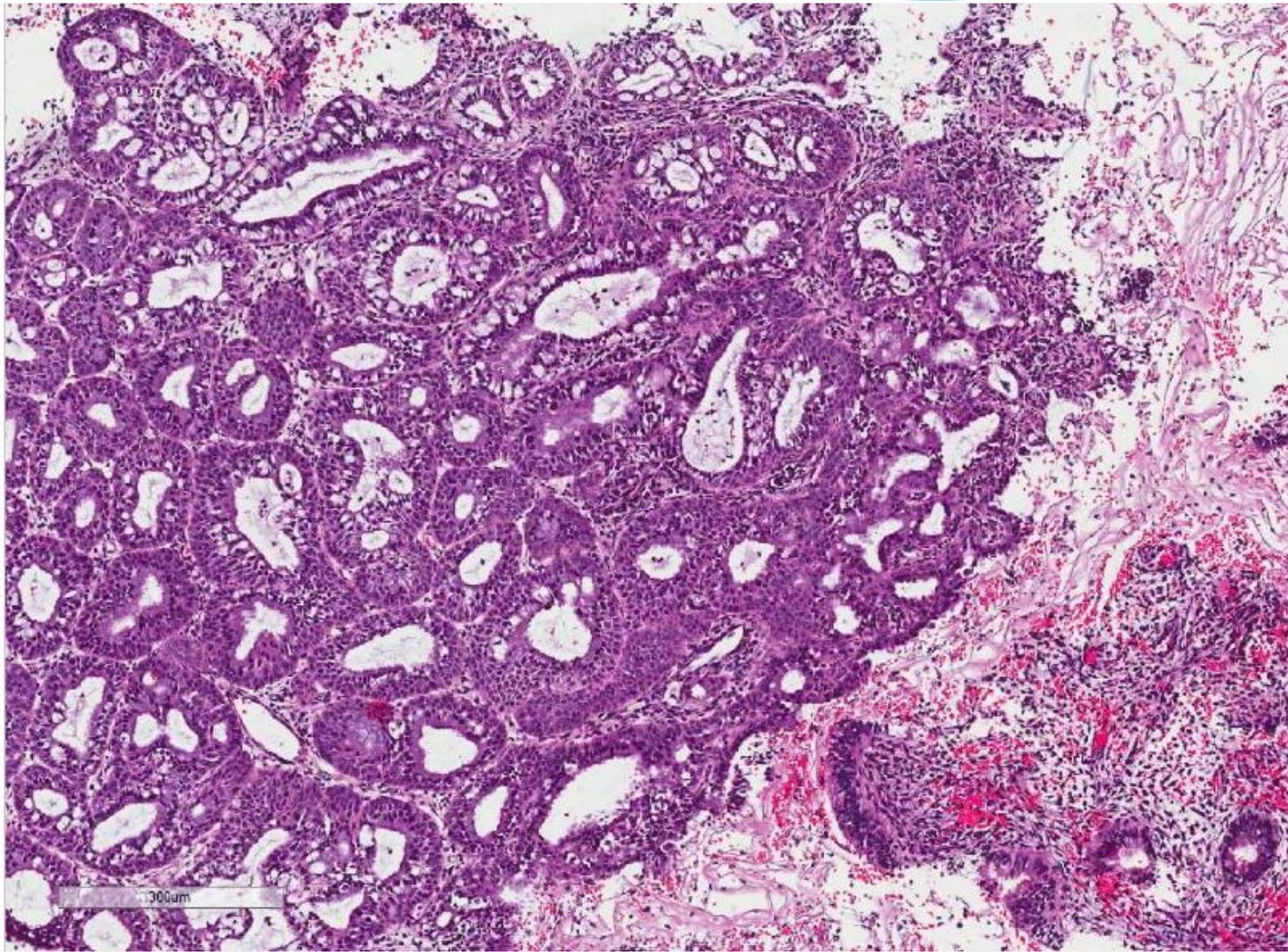
Crash-артефакты



«Скученность» желез



«Телескопический» эффект, «железа в железе»

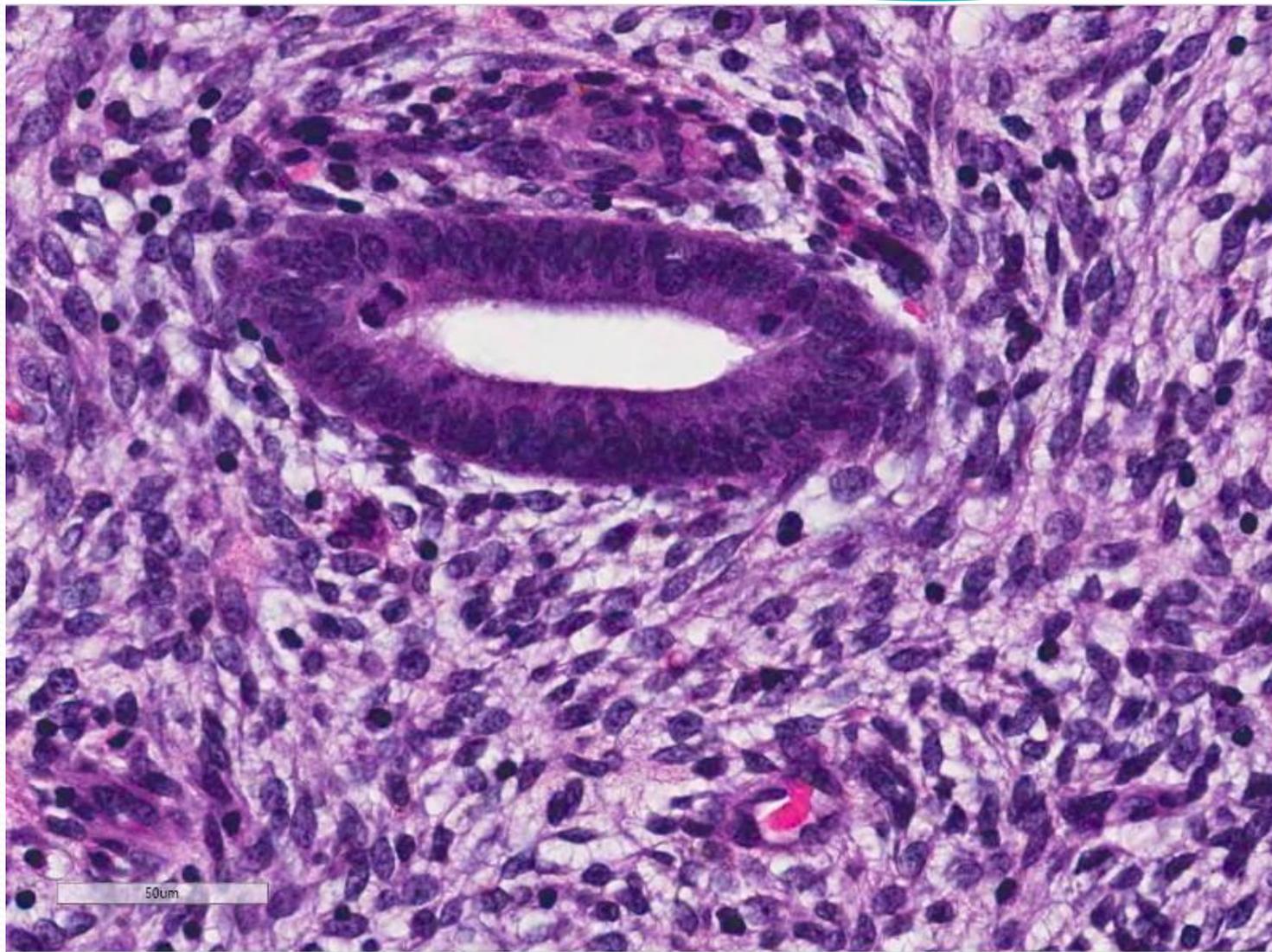


Микрожелезистая гиперплазия шейки матки

Основные принципы оценки биоптата

На большом увеличении (100-200x):

- Особенности эпителия желез (митозы, атипия)
- Особенности стромы (воспалительная инфильтрация, митозы)
- Особенности покровного эпителия (метапластические и реактивные изменения)
- Особенности ворсин хориона



Пролиферация железистого эпителия, псевдостратификация, митоз

Написание заключения

1. Патологический процесс («Полип эндометрия»).
2. Наличие и статус непораженного эндометрия («фрагменты эндометрия в ранней фазе секреции»)
3. Наличие признаков продолжающегося маточного кровотечения («признаки распада желез и стромы эндометрия»)
4. Признаки изменений, вызванных приемом гормонально-активных препаратов.
5. Артефакты («крупные фрагменты эпителия экзоцервикального типа»).

Примеры заключений

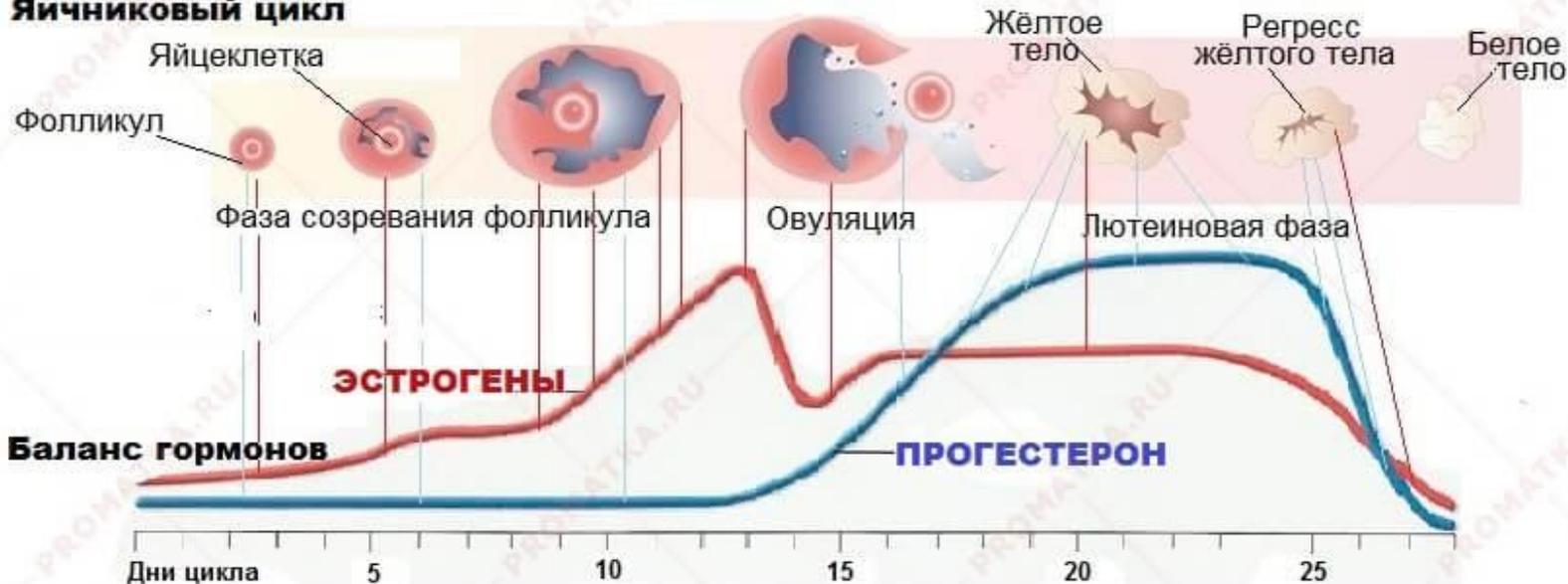
- **Заключение:** Полип эндометрия. Фрагменты эндометрия в фазе пролиферации. Морфологические признаки продолжающегося маточного кровотечения.
- **Заключение:** Фрагменты эндометрия с признаками воздействия гормонально-активных препаратов (гестагены)
- **Заключение:** Присланный материал малоинформативный, представлен сгустками крови, десквамированными эпителиальными клетками, фрагментами слизистой эндоцервикального типа.

Нормальный циклический эндометрий

- Две фазы цикла: пролиферация и секреция
- Пролиферация: рост желез и стромы, вызванный эстрогенами клеток гранулезы фолликула
- Овуляция
- Секреция: секреторная активность, подготовка к имплантации, вызванная эстрогенами и гестагенами (лютеинизированная гранулеза и тека-клетки желтого тела яичника).

Менструальный цикл

Яичниковый цикл

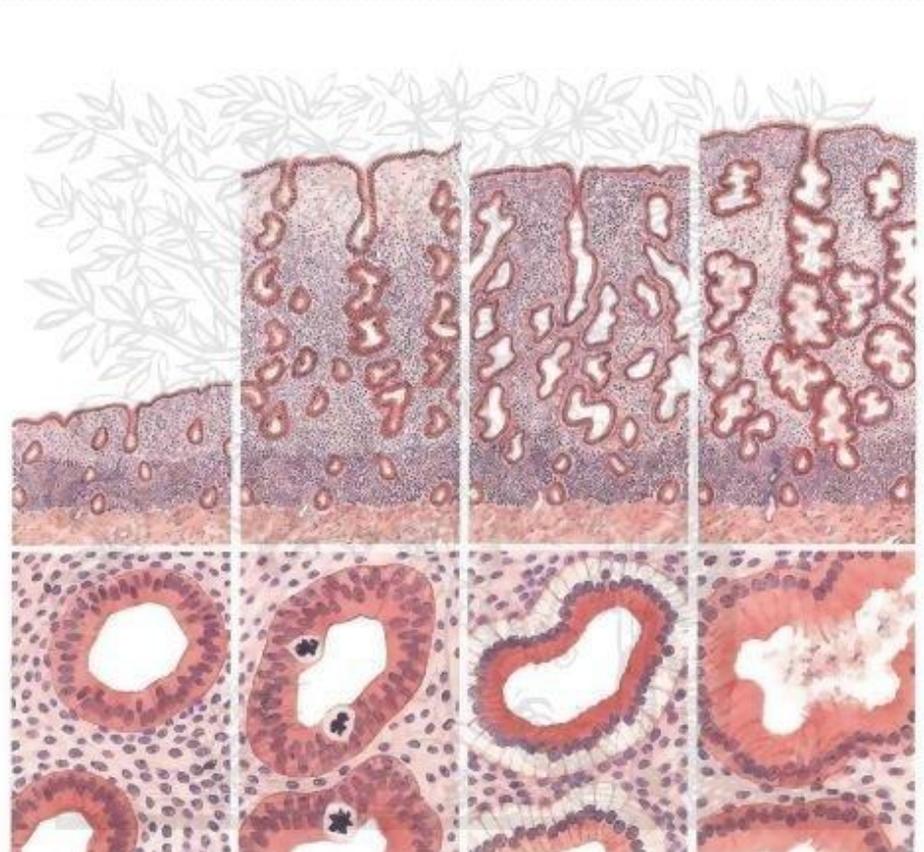


Маточный цикл



Нормальный циклический эндометрий

- различная УЗ-картина (вариации толщины, может быть полиповидный в секретю)
- различный объем материала (больше – в секретю), **но!** – учет способа получения



Нормальный циклический эндометрий

- циклические изменения эндометрия – отражение гипоталамо-гипофизарного и яичникового циклов
- «стандартный» (идеальный) цикл длится 28 дней и начинается с первого дня менструации
- «стандартная» овуляция происходит на 14 день идеального цикла
- таким образом, идеальная фаза пролиферации составляет 14 дней и идеальная фаза секреции – 14 дней.
- В заключении: ... день ИМЦ или ... день ПО.

Основные изменения желез и стромы

● Железы:

1. Характер желез (прямые, извитые), их просвет (узкий, широкий)
2. Состояние эпителия (одно-, многорядный)
3. Наличие или отсутствие митозов
4. Характеристика ядер: вытянутой формы вдоль длинника клетки; расположено в базальной части клетки; везикулярной формы
5. Наличие или отсутствие субнуклеарных вакуолей и/или вакуолей в апикальной части клетки
6. Состояние апикальной поверхности клеток
7. Секрет в просвете

Основные изменения желез и стромы

● Строма:

1. Отек
2. Наличие или отсутствие митозов
3. Инфильтрация лимфоцитами
4. Наличие или отсутствие предецидуальных клеток
5. Инфильтрация эндометриальными гранулоцитами
6. Признаки дезинтеграции стромы

● Сосудистый компонент:

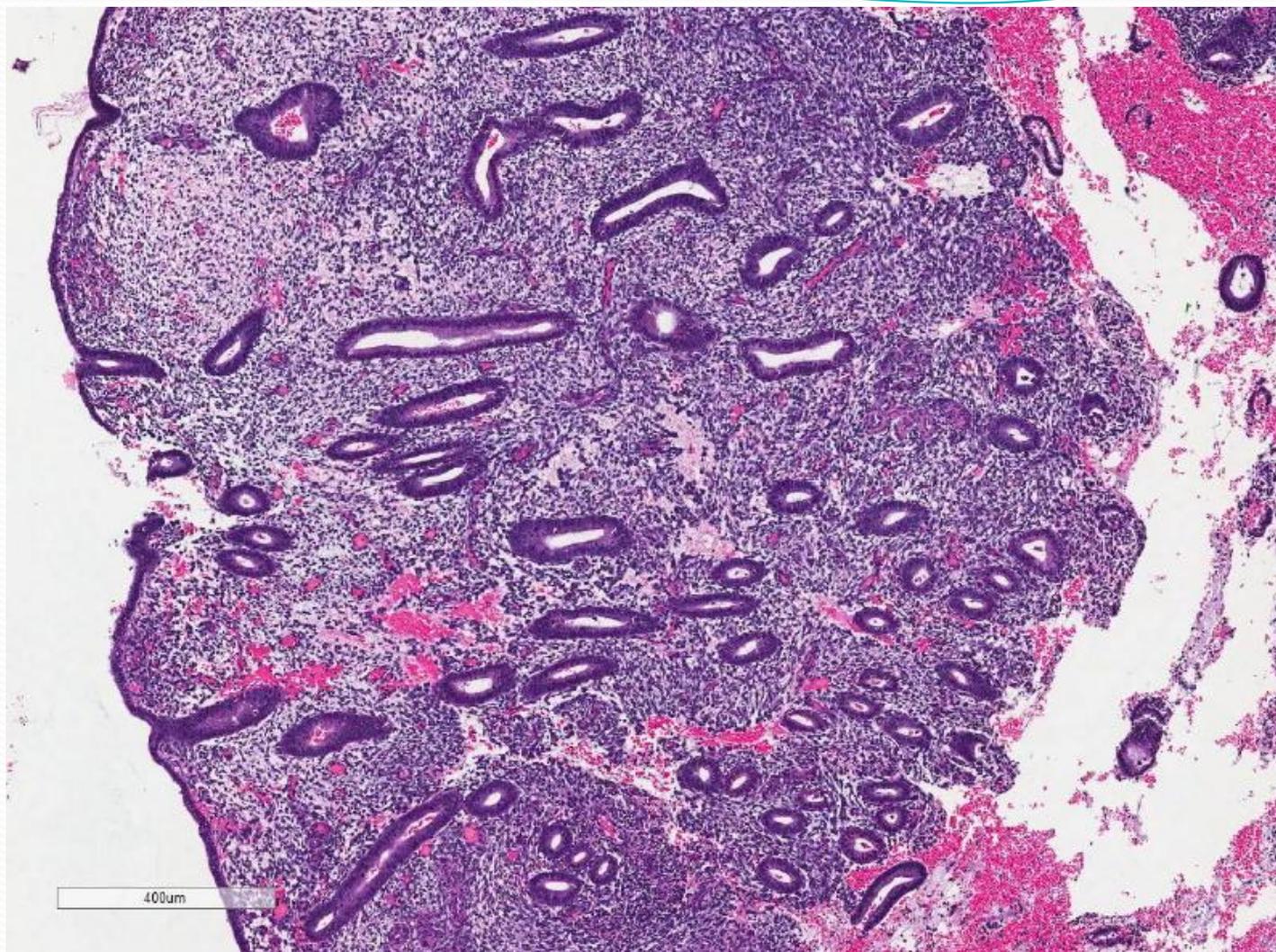
1. Структурные особенности сосудов
2. Выраженность васкуляризации
3. Явления стаза

Фаза пролиферации

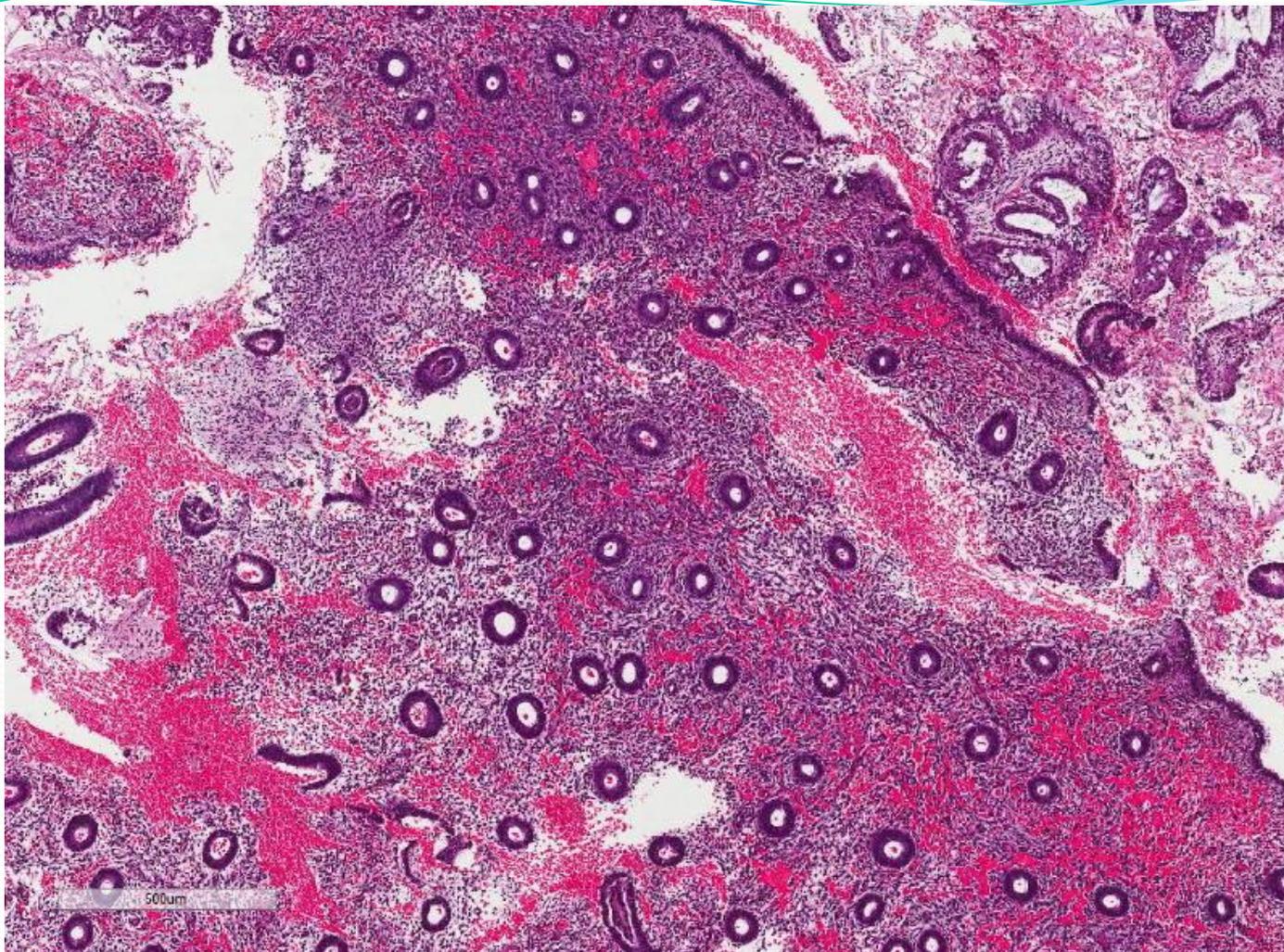
- - Толщина эндометрия прогрессивно возрастает (соответственно и объем ткани).
- - Три стадии (ранняя, средняя и поздняя) – редко используется.
- - Биопсия в первой фазе цикла: при длительной первой фазе; для исключения эндометрита, органической патологии.
- - Ценность для репродуктолога минимальна (при отсутствии органической патологии).

Фаза пролиферации

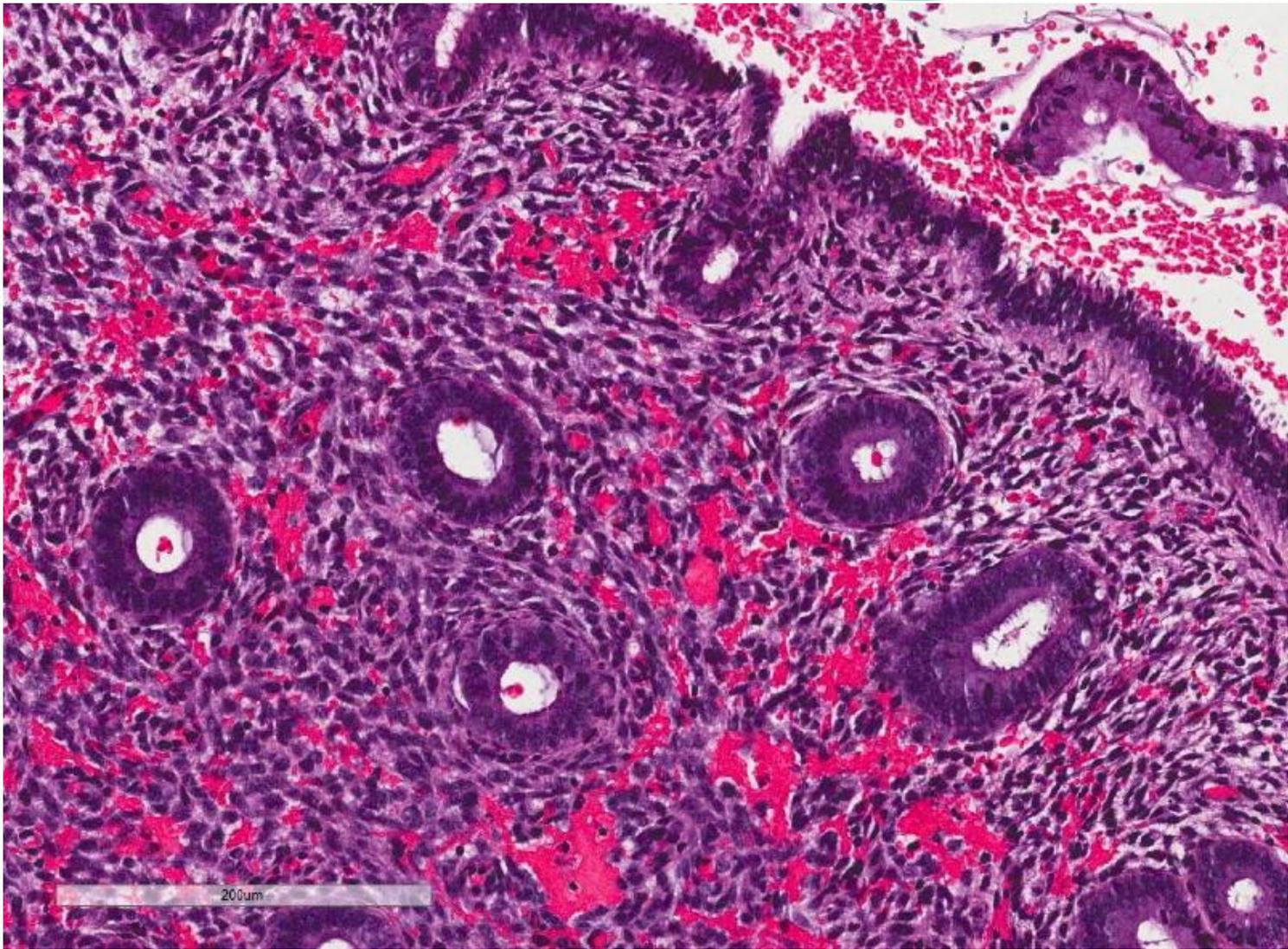
- **Железы:** округлые, позже – слабо/умеренно извитые, мономорфные;
- Распределение равномерное, с преобладанием стромы, перпендикулярно поверхности;
- **Эпителий:** псевдостратификация, овальные ядра, митозы. Субъядерные вакуоли – нерегулярные, немногочисленные;
- **Строма** компактная, иногда слабоотечная, митозы; спиральные артерии плохо выражены.



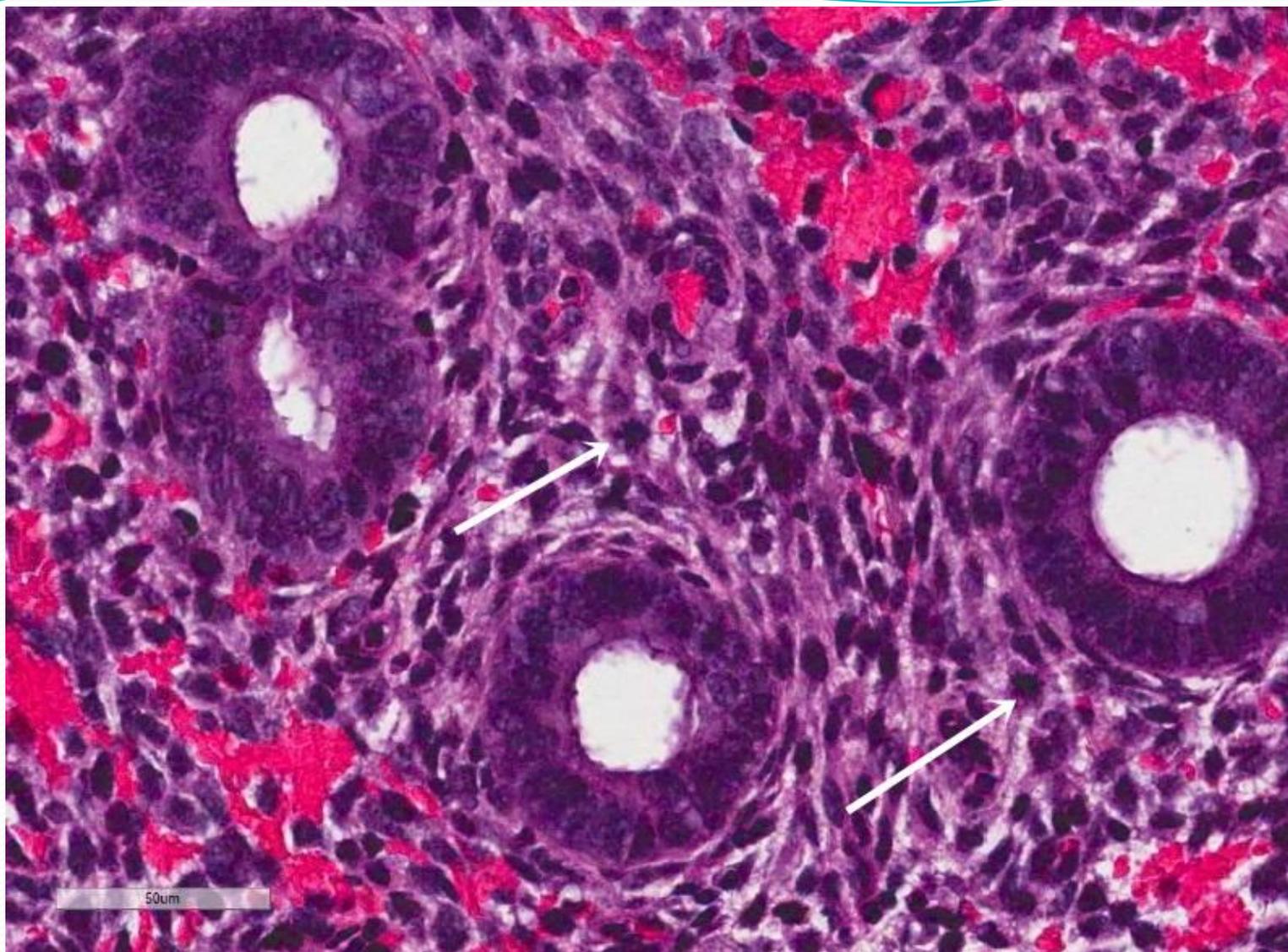
Фаза пролиферации. Слабоизвитые железы. Равномерное распределение, железы ориентированы перпендикулярно покровному эпителию.



Фаза пролиферации. Трубчатые железы.



Фаза пролиферации. Округлые железы, митозы.



Фаза пролиферации. Митозы в строме.

Фаза секреции

- - Толщина эндометрия возрастает значительно (и объем ткани);
- - Изменений стадийны, дискретны (период – 1 сутки);
- - Первая половина – преобладают изменения желез, вторая – стромы;
- - Биопсия во вторую фазу: контроль овуляции, полноценность лютеиновой фазы.

Фаза секреции

Ранняя секреция (16-20 день ИМЦ)

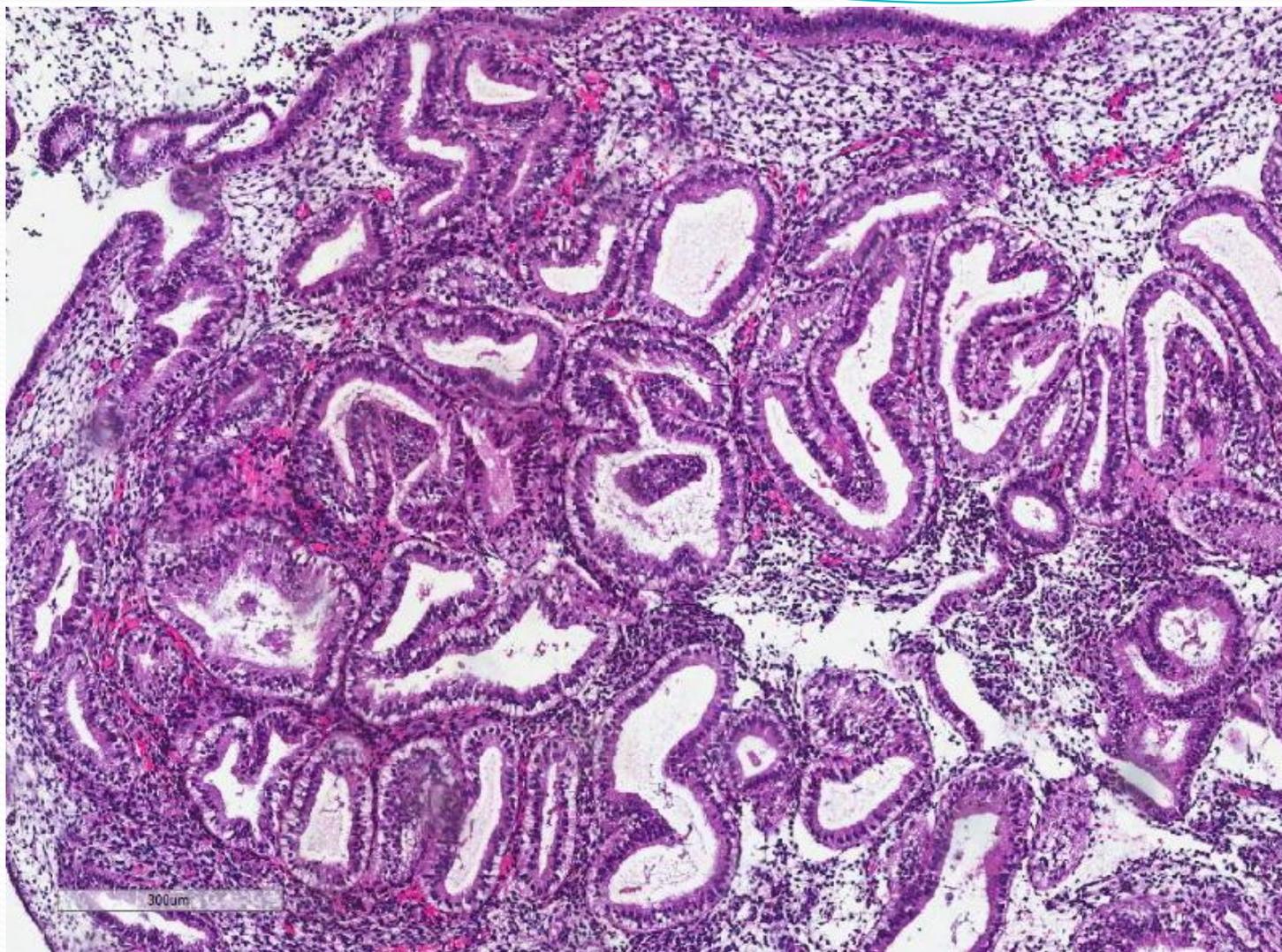
Преимущественно железистый компонент

- **16 день** – субъядерные вакуоли (правило 50%)
- **17 день** – регулярная вакуолизация (ядра равномерно приподняты)
- **18 день** – вакуоли уменьшены в размерах, ранние признаки секреции, **ядра – базально**
- **19 день** – одиночные вакуоли, признаки секреции, ядра на одном уровне, **нет митозов**
- **20 день** – максимум секреторных изменений

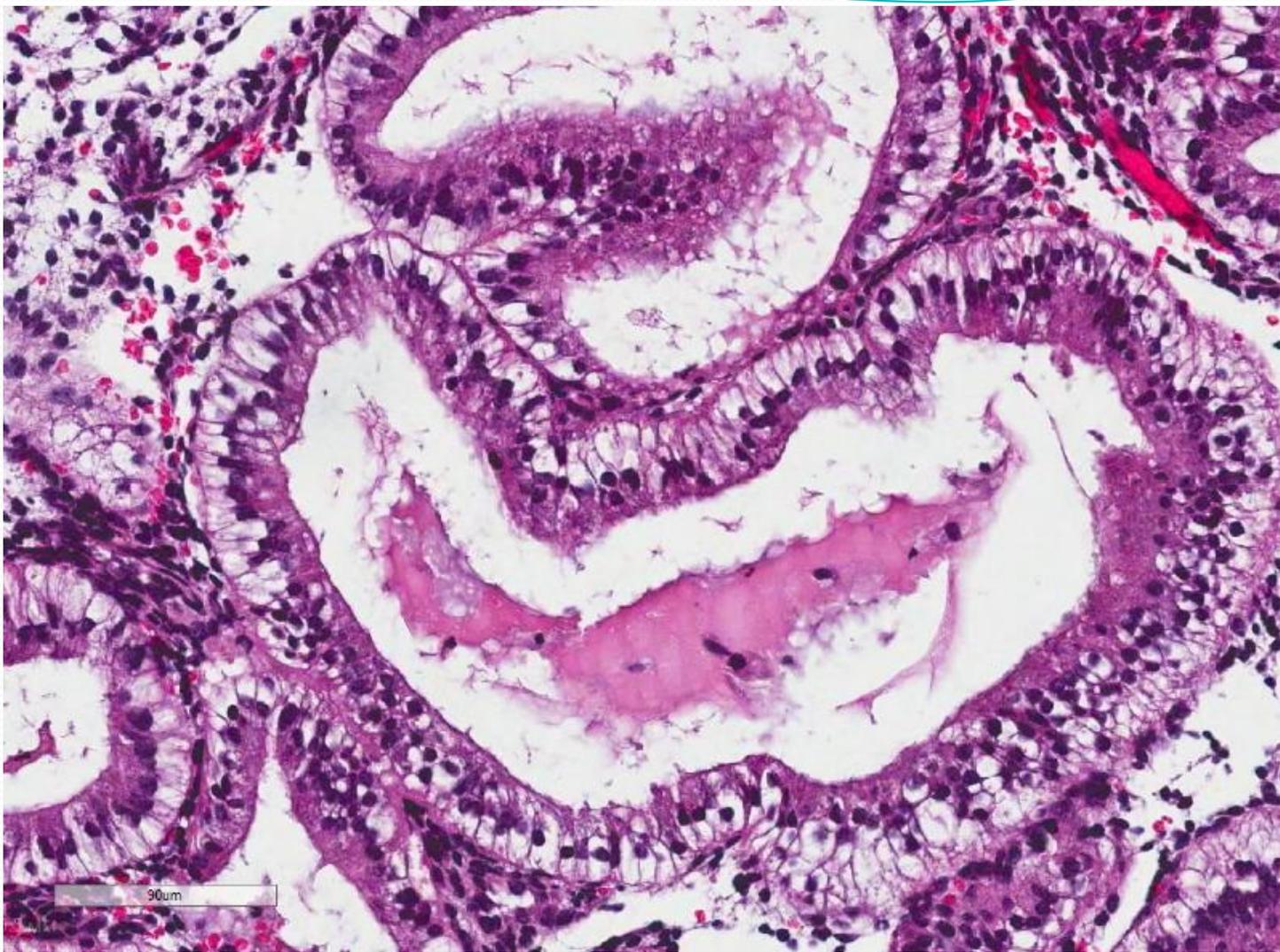
Поздняя секреция (21-27 день ИМЦ)

Преимущественно стромальный компонент

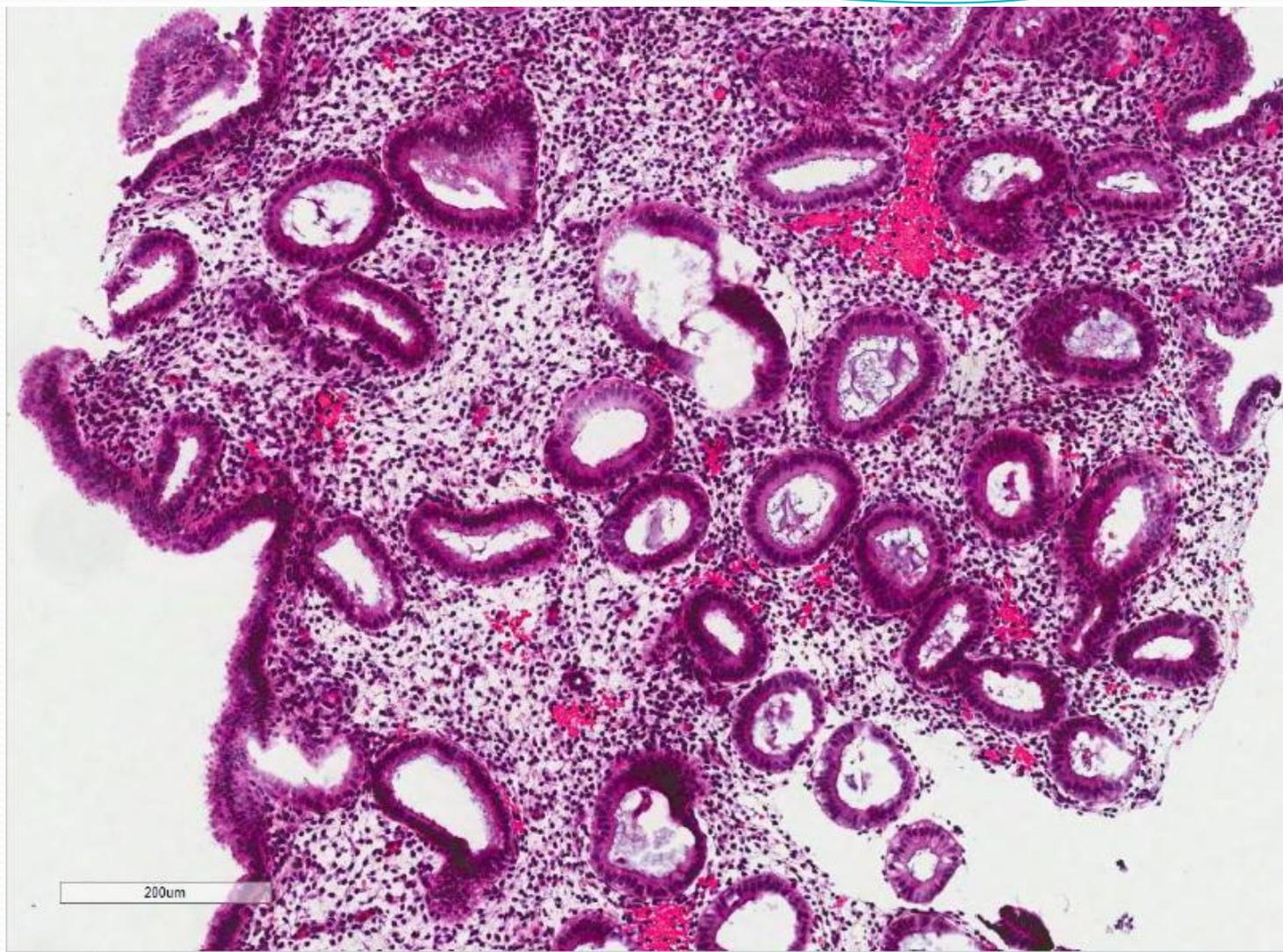
- **21 день** – выраженный отек стромы
 - **22 день** – максимальный отек стромы («обнажение» ядер)
 - **23 день** – прецедуальная реакция клеток вокруг артерий, спиральные артерии выражены
 - **24 день** – прецедуальная реакция более выражена, митозы в строме
 - **25 день** – **прецедуализация под покровным эпителием**, увеличение числа нейтрофилов
 - **26 день** – «сливающаяся» прецедуальная реакция
 - **27 день** – многочисленные нейтрофилы, очаговые некрозы
- 24-27 день* – железы выражено извитые, с выступами, вакуолями, признаками секреции.



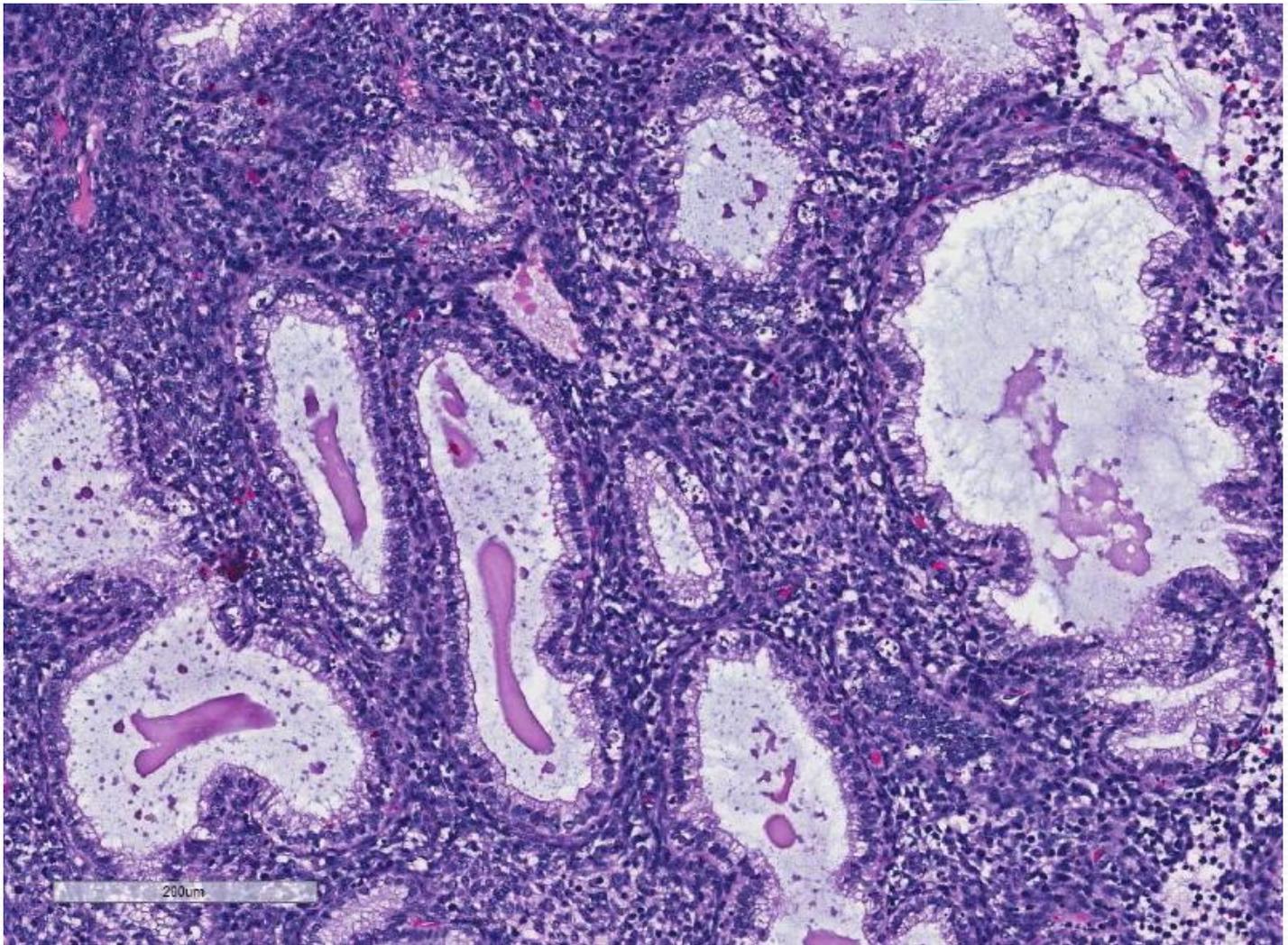
Фаза секреции. Равномерная вакуолизация железистого эпителия.



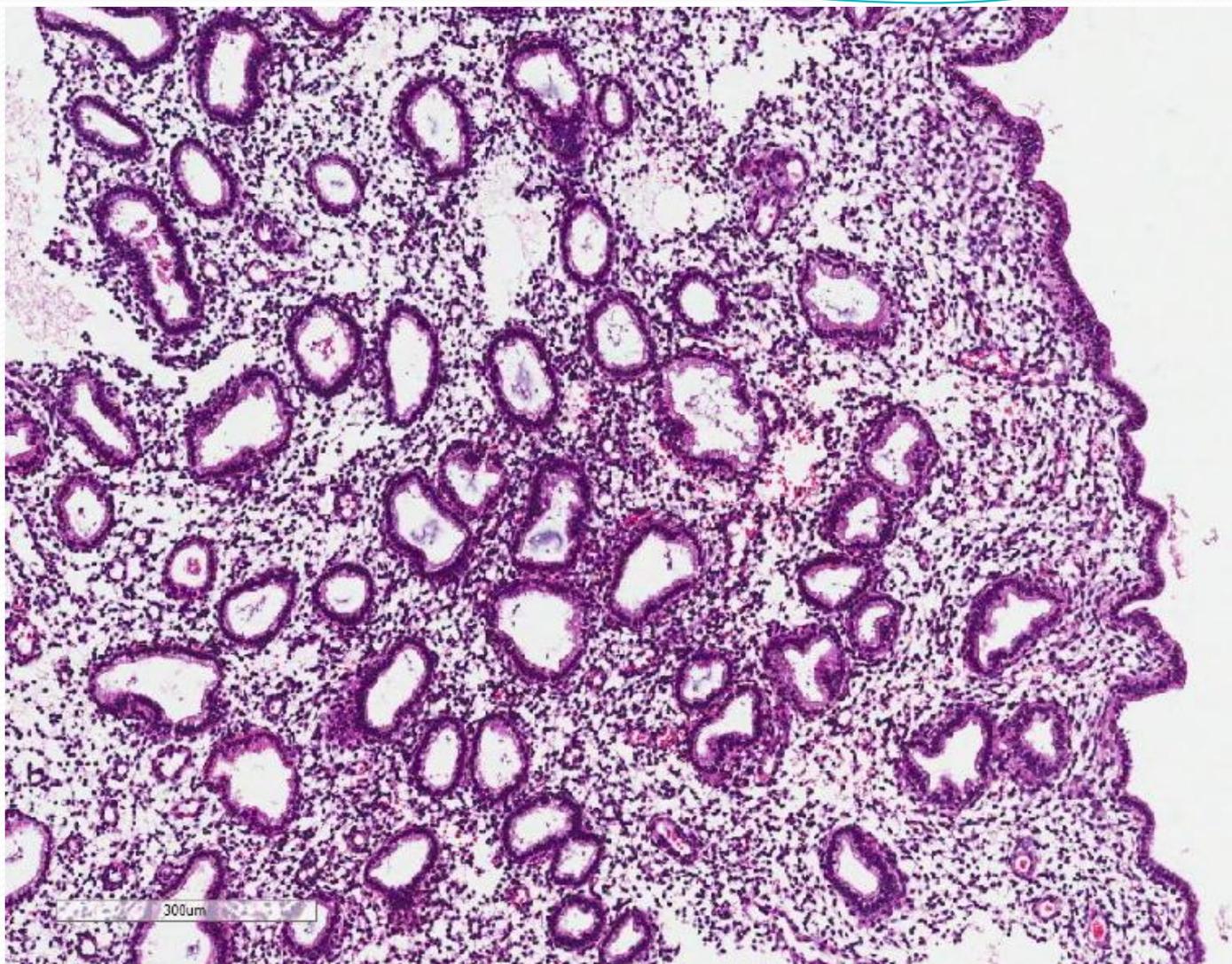
Субнуклеарная вакуолизация железистого эпителия.



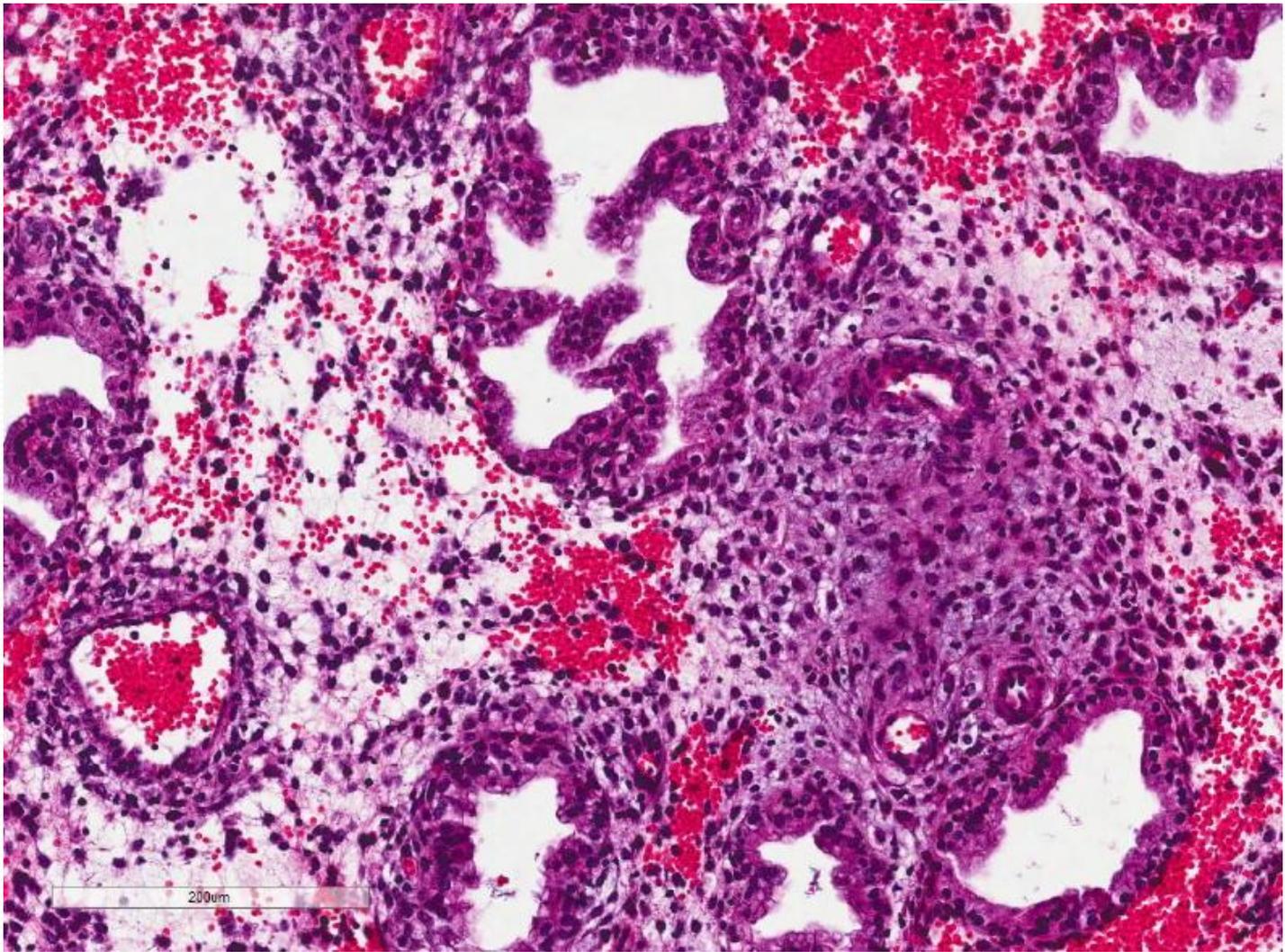
Фаза секреции. 19 день ИМЦ: признаки секреции, ядра расположены базально, на одном уровне, митозы отсутствуют



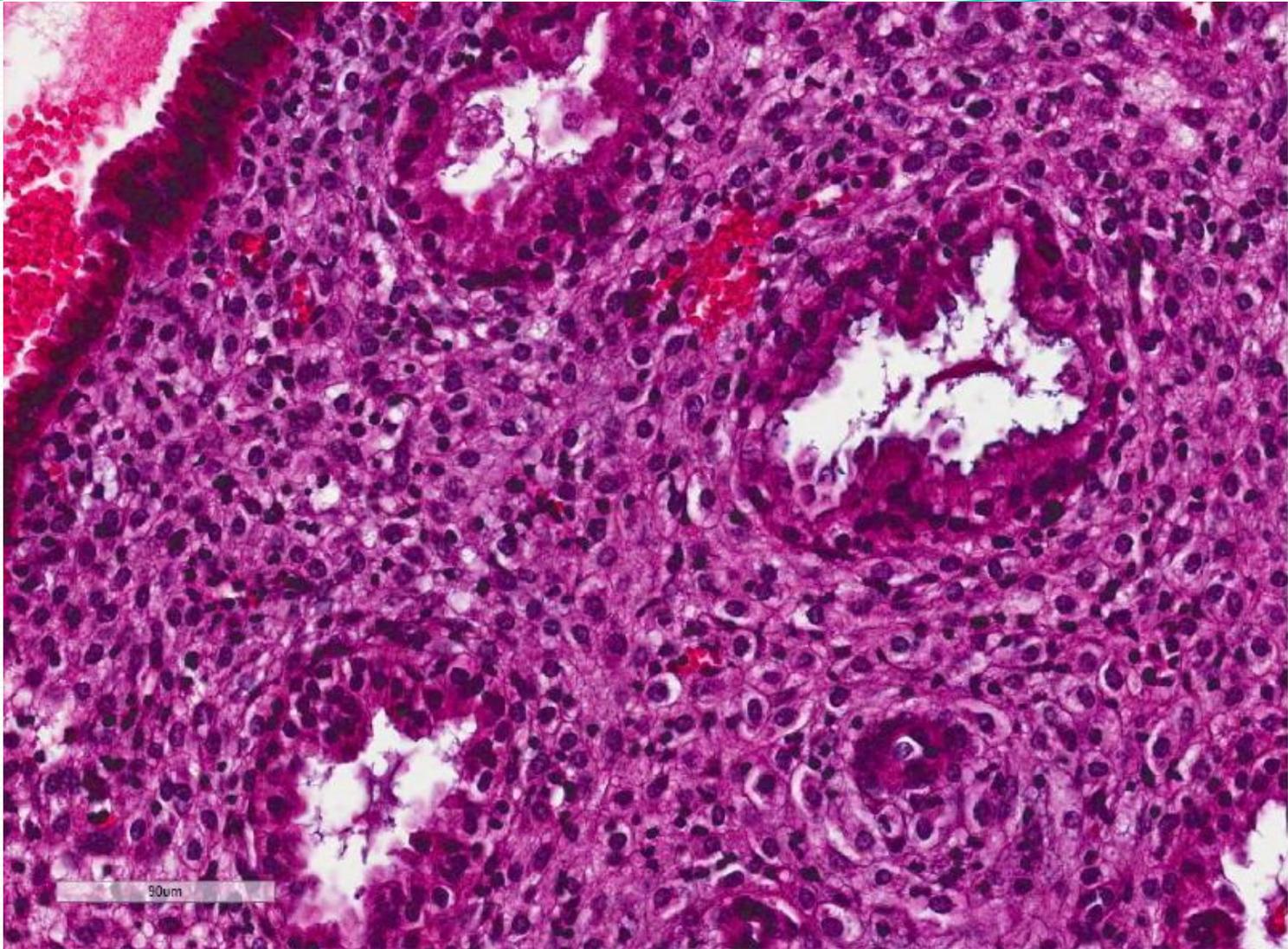
Фаза секреции. 20 день ИМЦ: максимум секреторных изменений, супрануклеарные вакуоли, секрет в просвете желез.



Фаза секреции. 21-22 день ИМЦ. Максимальный отек стромы.



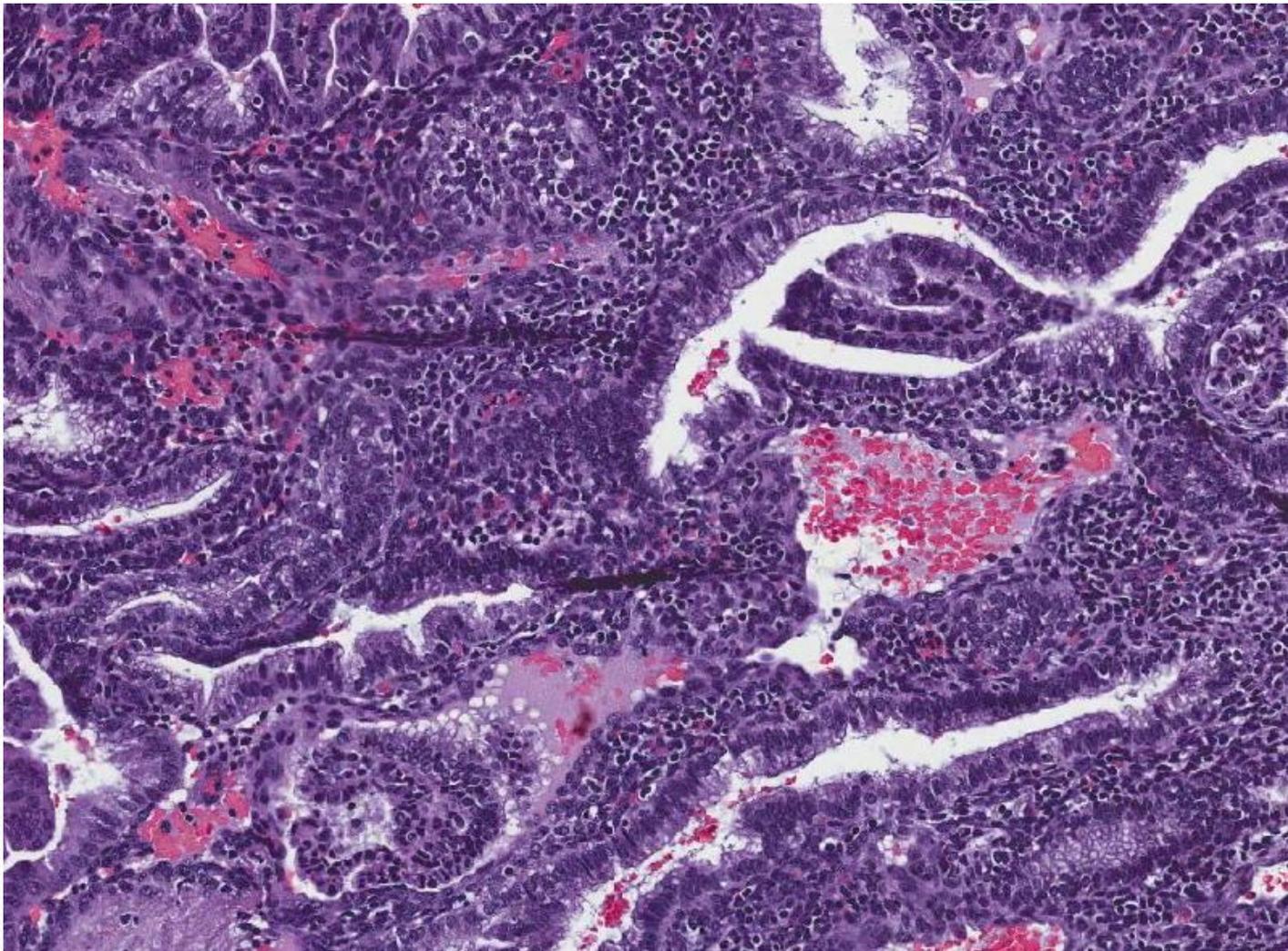
Фаза секреции. 22-23 день ИМЦ: очаговая предецидуальная реакция вокруг спиральных артерий.



Фаза секреции. 26 день ИМЦ: «сливающаяся» предцидуальная реакция стромы.

Менструальный эндометрий

- Признаки распада желез и стромы;
- Коллапс стромы;
- Признаки поздних секреторных изменений (железы) – **нет митозов!**
- Предецидуальная реакция стромы;
- Некроз;
- Фибриновые тромбы;
- Инфильтрация нейтрофилами;
- **Диффузные изменения!**



Менструальный эндометрий: поздние секреторные изменения желез, очаговая предецидуализация стромы, инфильтрация нейтрофилами и лейкоцитами, очаги распада стромы и желез.

Ошибки и сложности интерпретации

- Наличие покровного эпителия
- Эндометрий из области нижнего маточного сегмента (истмическая часть)
- Неравномерная вакуолизация с немногочисленными вакуолями – недостаточно для диагностики овуляции
- Наличие секрета в просвете желез – не обязательно признак секреции (базальный слой)
- Тесно прилежащие друг к другу железы (тангенциальный срез, crash-артефакты) – фаза пролиферации, а не гиперплазия (обычно очагово)

Ошибки и сложности интерпретации

- Одиночные кистозно расширенные железы
- Очаговый отек типичен для 17-18 дня ИМЦ
- Беременность раннего срока нельзя предполагать только на основании изменений эндометрия
- Многочисленные лимфоциты и нейтрофилы – нормальная составляющая позднего секреторного эндометрия
- Асинхронность эндометрия – вероятность эндометрита или полипа.

Оформление заключения

- Фаза цикла (с уточнением дня ПО в фазе секреции): «Эндометрий в ранней фазе секреции»
- День ПО в фазе секреции (по самым выраженным признакам, с 2-х дневным лагом: «4-5 день ПО» или «18-19 день ИМЦ»)
- При невозможности датирования – указать причину («артефакты, скудный материал, эффекты гормонально-активных препаратов» и т. д.)
- Органические причины («Полип эндометрия»).

Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

Лечение гормонально-активными препаратами:

- Есть ли указание?
- «Аномальность» эндометрия – диссоциации, нетипичные сочетания, «вне фазы» и т. д.
- Возраст (репродуктивный – контрацептивы, перименопауза – ГЗТ)
- Анамнез (лечение гиперплазии, полипов)

Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

Эстрогены:

- Натуральные (эстрадиол, эстриол и т. д.):
 - *эндогенные* (при гормональных нарушениях)
 - *экзогенные* и их предшественники
- Синтетические: этинилэстрадиол, местранол и т. д.
- Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов: сочетание антиэстрогенной и эстрогенной активности (тамоксифен, кломифен и др.)

Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

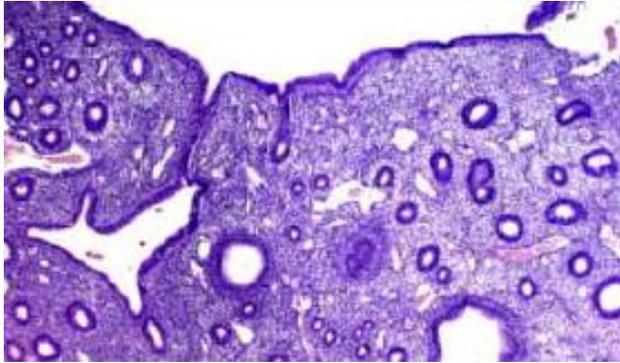
● Эстроген-обусловленные изменения эндометрия:

- пролиферация желез и стромы
- кистозная трансформация желез
- «регулярная иррегулярность» изменений (мультифокальная скученность желез)
- тубарная (мерцательно-клеточная), плоскоклеточная метаплазия
- фибриновые тромбы и очаги распада.

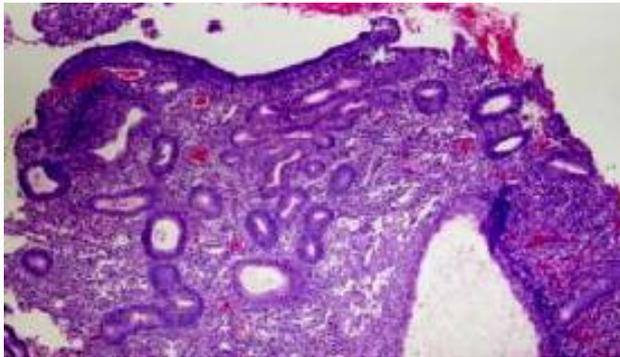
Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

- *Изменения эндометрия больше зависят от длительности приема, чем от дозы:*
 - эндометрий фазы пролиферации
 - ановуляторный эндометрий, нарушенная (персистирующая) пролиферативная фаза, могут быть очаги распада
 - гиперплазия эндометрия (может сочетаться с метаплазией)
 - атипичная гиперплазия/ эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
 - Аденокарцинома

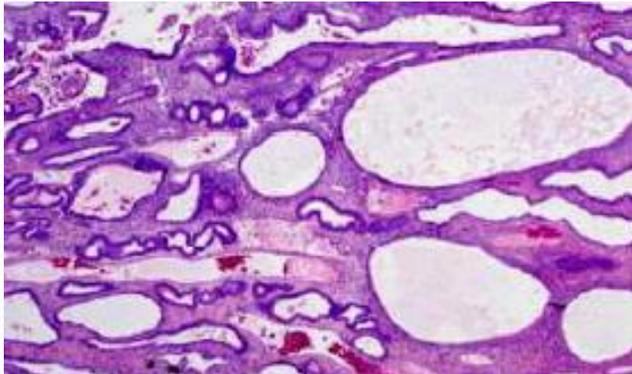
Эстроген-обусловленные изменения в динамике



Ановуляторный эндометрий, персистирующая фаза пролиферации: пролиферация желез и стромы без нарушения их соотношения, повышенная митотическая активность, кистозная трансформация отдельных желез.

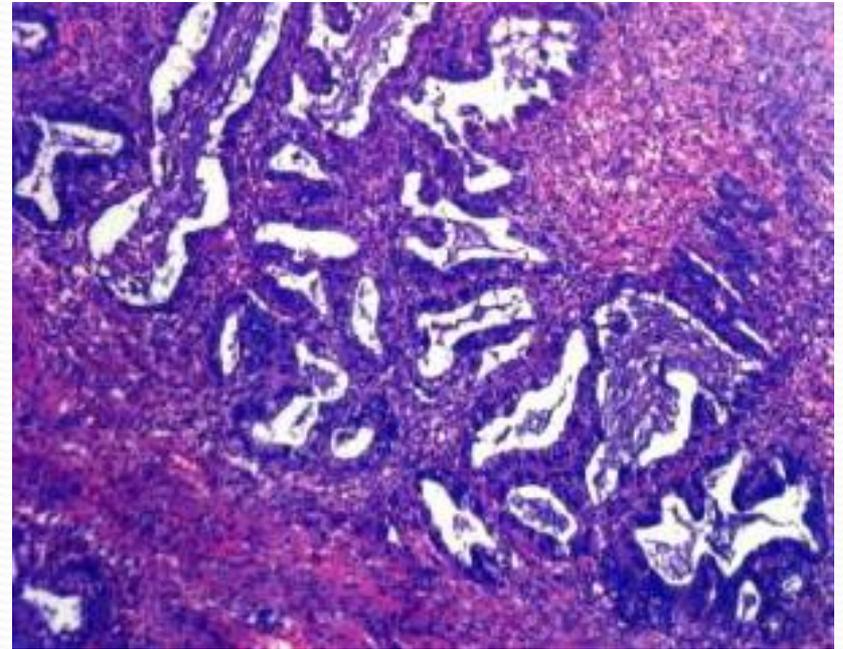
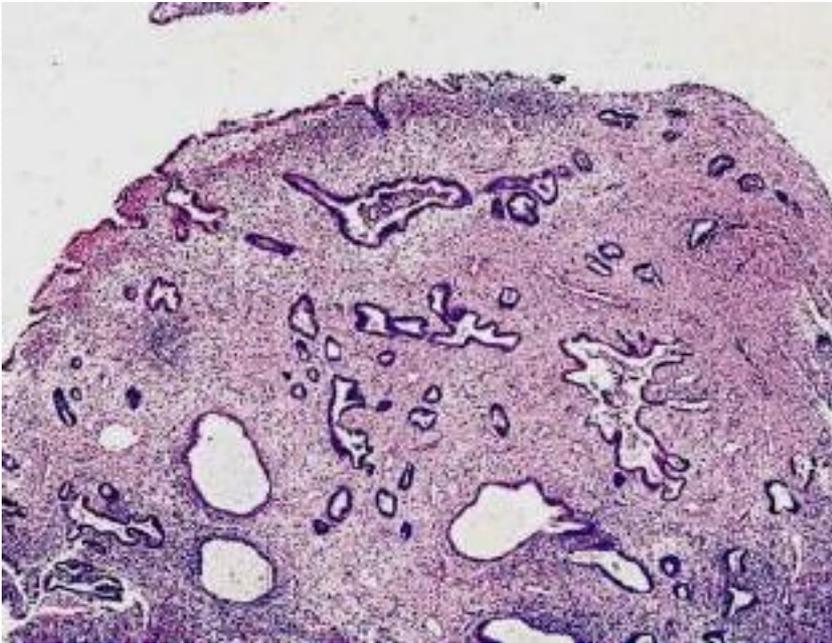


Гиперплазия эндометрия: мультифокальная скученность желез («регулярная иррегулярность»), повышенная митотическая активность, очаги тубарной метаплазии, фибриновые тромбы, очаги распада.



Гиперплазия эндометрия: преобладание кистозно расширенных желез, снижение митотической активности (дифференцировать с кистозной атрофией).

Тамоксифен



Эндометрий – полипы (крупные, множественные, рецидивирующие, часто с выраженной гиперплазией эпителия желез, муцинозной или светлоклеточной метаплазией, иногда с секреторной трансформацией, ЭИН, обычно при длительной терапии в менопаузе), **гиперплазия**.

Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

- Прогестины (прогестагены, гестагены) и оральные контрацептивы.

Эффект зависит от дозы препарата, длительности терапии, сохраняется до 1 месяца:

- отсутствие морфологических изменений
- децидуоподобная трансформация с лимфоидной и лейкоцитарной инфильтрацией стромы (при наличии влияния также и эстрогенов), редко – «псевдосаркоматозная» гиперплазия с полиморфизмом ядер, перстневидными клетками, псевдоэндометрит (без плазматических клеток и изменения желез), миксоидные очаги и отек

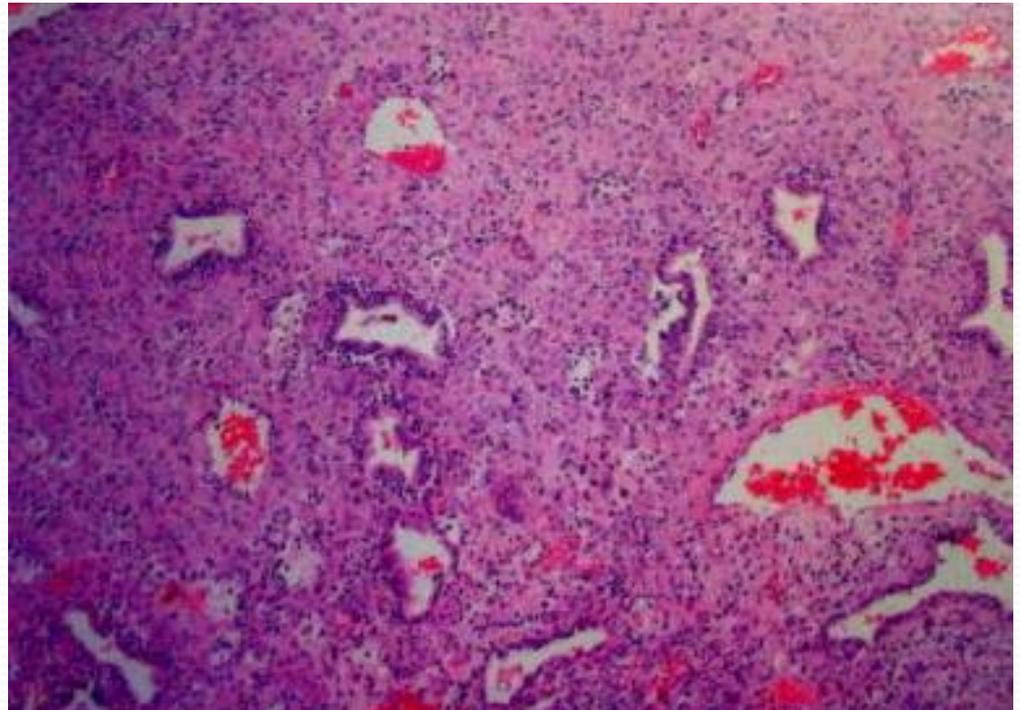
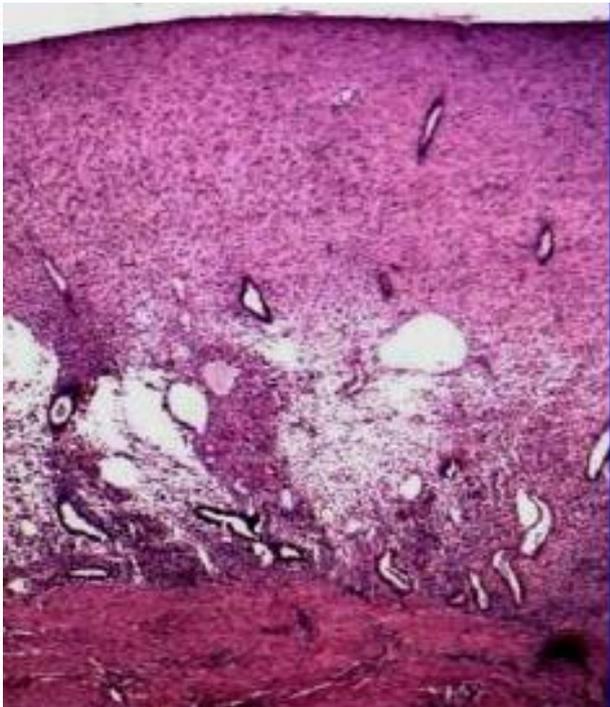
Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

● Прогестины (прогестагены, гестагены) и оральные контрацептивы.

- секреторные изменения желез
- утолщение или истончение стенок спиральных артерий, эктазия поверхностных венул, тромбозы, очаги распада («кровоотечения прорыва»)
- атрофические изменения (при длительной терапии) с элементами секреторных изменений.

Прогестиновая терапия искажает результаты исследования при гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (повторная биопсия через 2-4 недели после окончания терапии).

Влияние прогестерона и прогестинов



Увеличение площади и прецидуализация стромы, «упрощение» желез – трубчатые и звездчатые железы, выстланные преимущественно индифферентным эпителием, очаги распада (кровоотечения прорыва).

Изменения эндометрия при приеме гормональных препаратов

- Прогестино-подобный эффект без гормональной терапии:
 - Чаще в пре- и постменопаузе
 - Патологическая активность яичников (гормонально активные опухоли)
 - Осложнения механических воздействий (после кюретажа, внутриматочной контрацепции)
 - Другие гормональные нарушения.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

