

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия

А.С. Хачатрян^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова², И.Ю. Ильина², С.Н. Казанцев²

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представлена спектром морфологических изменений эндометрия и характеризуется пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения. Актуальность изучения данного заболевания объясняется высокой частотой встречаемости (10–55%). Клиническая значимость ГЭ заключается в риске развития эндометриоидного рака. Одной из ведущих причин развития ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаточность прогестерона, не устраняющая пролиферативное действие эстрогенов. В группу риска по развитию ГЭ можно отнести женщин с ранним менархе, поздней менопаузой, бесплодием, ановуляцией, синдромом поликистозных яичников, а также пациенток на монотерапии эстрогенами, приеме тамоксифена, при наличии ожирения, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, синдрома Линча, эстрогенпродуцирующих опухолей яичников. Большинство ведущих специалистов считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ. Несмотря на многочисленные результаты исследований, указывающие на преимущества того или иного метода лечения, и, как следствие, присутствие этих методов в клинических рекомендациях, продолжается обсуждение возможных беневитов от применения альтернативных методов лечения. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и подбора оптимальных схем лечения пациенток с ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, гистероскопия, аномальное маточное кровотечение, бесплодие, гормональное лечение, рецидив гиперплазии эндометрия, рак эндометрия

Для цитирования: Хачатрян А.С., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Казанцев С.Н. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Гинекология. 2024;26(1):11–15. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202654

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current view of the management of patients with endometrial hyperplasia: A review

Aznar S. Khachatryan^{✉1}, Yulia E. Dobrokhotova², Irina Iu. Il'ina², Sergey N. Kazantsev²

¹Mkhitar Heratsi Yerevan State University, Yerevan, Armenia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Endometrial hyperplasia (EH) is a spectrum of morphological changes in the endometrium characterized by the proliferation of glands and an increase in the gland-stromal ratio. The relevance of this disease is due to its high prevalence (10–55%). The clinical significance of EH is related to the increased risk of endometrioid cancer. One of the leading causes of EH is absolute or relative hyperestrogenism and progesterone deficiency that does not eliminate the proliferative effect of estrogens. The risk group for EH includes women with early menarche, late menopause, infertility, anovulation, polycystic ovary syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, Lynch syndrome, estrogen-producing ovarian tumors, as well as those receiving estrogen monotherapy or tamoxifen. Most leading experts believe that therapy should include surgery followed by drug therapy aimed at eliminating risk factors to reduce the risk of EH recurrence. Despite numerous research findings demonstrating the benefits of a particular treatment modality and the consequent presence of these modalities in clinical guidelines, the potential benefits of alternative therapies are still being discussed. This issue requires further study and the selection of optimal treatment regimens for patients with EH.

Keywords: endometrial hyperplasia, hysteroscopy, abnormal uterine bleeding, infertility, hormonal treatment, recurrence of endometrial hyperplasia, endometrial cancer

For citation: Khachatryan AS, Dobrokhotova YuE, Il'ina Iu, Kazantsev SN. Current view of the management of patients with endometrial hyperplasia: A review. Gynecology. 2024;26(1):11–15. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202654

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хачатрян Азнар Сааконна** – канд. мед. наук, преподаватель каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та №1 ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: aznardoc@yahoo.com; ORCID: 0009-0000-2767-8995

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Казанцев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4997-7782

[✉]**Aznar S. Khachatryan** – Cand. Sci. (Med.), Mkhitar Heratsi Yerevan State University. E-mail: aznardoc@yahoo.com; ORCID: 0009-0000-2767-8995

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Irina Iu. Il'ina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Sergey N. Kazantsev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4997-7782

Введение

В структуре гинекологических заболеваний главное место занимает патология эндо- и миометрия. Одним из таких заболеваний является гиперплазия эндометрия (ГЭ), которая представлена спектром морфологических изменений эндометрия и характеризуется пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [1].

Актуальность данного заболевания объясняется высокой частотой встречаемости и колеблется от 10 до 55%. Особенно неблагоприятным периодом в отношении возможного развития рецидива заболевания и малигнизации процесса является перименопаузальный возраст [2]. Иными словами, клиническая значимость ГЭ заключается в риске развития эндометриоидного рака [3].

Причины развития ГЭ

Одной из ведущих причин развития ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаточность прогестерона, не нивелирующая пролиферативное действие эстрогенов. Таким образом, ГЭ формируется на фоне дефицита прогестерона и может приводить к развитию ановуляторного бесплодия [4, 5]. Кроме того, при ГЭ отмечается снижение активности апоптоза, что подтверждается нарушением соотношения системы генов *Bcl-2*, подавляющей апоптоз, и проапоптогической системы генов *Fas/FasL* [6]. ГЭ может возникать на фоне мутаций гена супрессора опухолей *PTEN* (phosphatase/tensin homolog) [7].

Кроме того, имеется мнение, что ГЭ может развиваться у женщин, работающих в условиях воздействия промышленных токсических веществ, которые приводят к хроническому воспалению, развитию оксидативного стресса и в конечном итоге – к развитию патологии эндометрия [8].

Известно, что женщины с избыточной массой тела, ожирением, имеющие длительные ановуляторные менструальные циклы, подвержены риску развития ГЭ в связи с увеличением конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани [4, 5].

Учитывая изложенное, все факторы риска, которые могут привести к развитию ГЭ, условно можно разделить на 3 группы. В 1-ю группу можно отнести женщин, у которых отмечаются характерные гормональные изменения, способствующие развитию в последующем патологии эндометрия. Это раннее начало менструации, поздняя менопауза, бесплодие, ановуляция, синдром поликистозных яичников (СПЯ). Вторая группа – пациентки, у которых имеются ятрогенные факторы (прием монотерапии эстрогенами, тамоксифена). И в 3-ю группу можно отнести женщин с приобретенными сопутствующими заболеваниями, которые также создают благоприятные условия для развития ГЭ: ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, синдром Линча, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников [4, 9].

По результатам некоторых исследований выявлена степень значимости факторов риска в развитии ГЭ. Оказалось, что наиболее значимыми факторами риска в развитии и прогрессировании ГЭ являются ожирение, при наличии которого у пациентки относительный риск (ОР) развития ГЭ равен 9,28; при выраженном кровотоке, который можно зафиксировать при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза с доплерометрией ОР 7,22, при СПЯ – ОР 6,96, при бесплодии – ОР 5,1, при СД 2-го типа – ОР 4,87, при гипертонической болезни риск развития ГЭ возрастает до 3,25 [2].

Действительно, в литературе имеются указания на то, что если раньше частота ГЭ являлась выше в постменопаузаль-

ном периоде, то в настоящее время из-за увеличения частоты встречаемости ожирения, метаболического синдрома у пациенток более молодого возраста наметилось увеличение частоты ГЭ среди женщин в пре- и перименопаузе [3].

Классификация ГЭ

В настоящее время в клинической практике используется довольно простая и понятная бинарная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г., которая без изменений утверждена в 2020 г. Согласно данной классификации выделяют всего две формы ГЭ [1, 10, 11]:

- ГЭ без атипии;
- ГЭ с атипией.

Надо отметить, что ранее в международной клинической практике использовалась классификация ВОЗ 2003 г., которая включала в себя 4 категории ГЭ: простая и сложная ГЭ без атипии, простая и сложная ГЭ с атипией. Но далее данная классификация упрощена до бинарной [12, 13].

В международной литературе можно встретить несколько иную классификацию ГЭ. Так, Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество гинекологической онкологии предлагают применять классификацию интраэпителиальной неоплазии эндометрия (EIN). Однако надо отметить, что ранее представленная бинарная классификация ВОЗ является наиболее часто используемой. В настоящее время принято говорить о двух группах ГЭ: доброкачественная гиперплазия и гиперплазия с атипией (EIN) [9, 14].

Клиническая картина ГЭ

ГЭ часто проявляется аномальными маточными кровотечениями (АМК) в виде обильных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном менструальном цикле или олигоменорее. Характер АМК не коррелирует с гистологическим типом ГЭ [4, 5].

Диагностика

Наличие у пациентки ГЭ можно заподозрить на основании жалоб на АМК, на основании данных анамнеза, физического обследования, заключения УЗИ органов малого таза [15]. Окончательный диагноз ГЭ подтверждается патологоанатомическим исследованием эндометрия [11, 16].

Рекомендуется всем пациенткам с ГЭ проводить УЗИ органов малого таза для оценки состояния эндометрия и миометрия [16]. С одной стороны, доступность проведения УЗИ органов малого таза повысило диагностику многих заболеваний. С другой, иногда приходится сталкиваться с гипердиагностикой некоторых патологических процессов. Так, ГЭ не является диагнозом, который устанавливается на основании только результатов проведенного УЗИ, диагноз должен быть поставлен по совокупности имеющихся данных.

У пациенток детородного возраста с регулярным менструальным циклом и данными УЗИ органов малого таза, подозрительными на наличие ГЭ, для уточнения диагноза рекомендовано проведение аспирационной биопсии эндометрия [1, 17, 18].

Женщинам, находящимся в перименопаузальном и постменопаузальном периоде, у которых имеется рецидив ГЭ, факторы риска развития ГЭ, результаты УЗИ, подозрительные в отношении патологии эндометрия, диагноз устанавливается также на основании гистологического исследования материала, полученного при диагностическом выскабливании полости матки [10, 16].

Некоторые авторы выделяют ГЭ, которая развивается на фоне хронического эндометрита. При данном патологическом процессе обнаружены особенности клинического

течения. Симптоматика чаще всего не очень выраженная, могут отмечаться нарушения менструальной функции, межменструальные кровяные выделения, боли в нижних отделах живота, вторичное бесплодие. При проведении УЗИ органов малого таза могут быть зафиксированы следующие изменения: неоднородность и увеличение размеров М-эхо до 12–15 мм в I фазу менструального цикла, расширение сосудов эндометрия и миометрия [19].

Лечение

В связи с особенностями этиопатогенеза ГЭ логично, что с целью профилактики ее развития необходимо нормализовать менструальный цикл. Кроме того, надо не забывать о модификации факторов риска, лечении ожирения, контроле за уровнем глюкозы у пациенток с СД, контроле за цифрами артериального давления при гипертонической болезни, контроле за метаболическими изменениями при СПЯ. Также комплекс рекомендуемых мер должен включать физические нагрузки, рациональное сбалансированное питание. Имеются рекомендации, что физическая активность должна составлять минимум 150 мин в неделю, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю [20].

В настоящее время ведущие специалисты считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения (гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание) с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ. Основная задача медикаментозной терапии – устранение повышенного уровня эстрогенов [21]. С этой целью могут быть использованы пролонгированные прогестагены, агонисты гонадолиберина, антигонадолиберины [22, 23]. Однако, по мнению некоторых авторов, одной из первых линий в лечении ГЭ у женщин позднего репродуктивного возраста должны быть монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Известно, что прием КОК приводит к снижению риска развития рака эндометрия [24], хотя нет доказательной базы об эффективности КОК для профилактики рецидивов ГЭ.

Некоторые авторы при подборе КОК предпочитают отдавать препаратам, содержащим прогестагены III поколения. В данном случае регуляция нарушенного менструального цикла и снижение менструальной кровопотери являются одновременно методами профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия в дальнейшем [22]. Некоторые авторы указывают на то, что применение КОК, назначенных с целью контрацепции, может оказывать благоприятное действие у пациенток репродуктивного возраста с ГЭ в связи с тем, что у них имеются выраженная гиперэстрогения и дисбаланс вегетативной регуляции с явными психосоматическими нарушениями, и в данном случае оптимальным препаратом может явиться КОК в пролонгированном режиме [25].

Известно, что гормональные контрацептивы имеют ряд положительных неконтрацептивных свойств [26–28]. Так, например, снижение риска развития рака эндометрия коррелирует с продолжительностью применения КОК, и данный эффект продолжается в течение более 20 лет после их отмены [26–28].

Мнения многих специалистов сходятся в том, что использование монофазных КОК женщинами позднего репродуктивного и перименопаузального возраста вполне обосновано, так как это и лечение ГЭ, и надежная контрацепция на фоне проводимой терапии [22]. В настоящее время доказано, что КОК, содержащий эстрадиола валерат, отвечает всем

основным требованиям, предъявляемым к контрацепции у женщин позднего переходного периода и перименопаузы: помимо контрацепции обладают лечебным и защитным эффектом в отношении патологических изменений эндометрия, имеют минимальный риск развития метаболических нарушений, предупреждают развитие начальных проявлений климактерического синдрома [22, 29].

Согласно клиническому протоколу рекомендуется после морфологической верификации диагноза ГЭ в качестве медикаментозной терапии использование гестагенов, оказывающее как системное, так и локальное воздействие на эндометрий. В качестве локального воздействия на эндометрий рекомендуется использование левоноргестрела в виде внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) [1, 30]. ЛНГ-ВМС за счет местного действия на эндометрий снижает частоту появления побочных эффектов от применения системных гормонов и тем самым повышает удовлетворенность пациенток от лечения [31].

В настоящее время известно об эффективности применения ЛНГ-ВМС при ГЭ с атипией. При ее использовании эффект достигнут на 3-й месяц в 100% наблюдений, а на 6-й месяц – в 91,7% случаев, прогрессирования заболевания и отсутствия эффекта от лечения не зафиксировано [32–34].

В качестве системного лечения следует рассмотреть терапию прогестагенами в непрерывном или пролонгированном циклическом режимах [1, 35]. Известно, что длительный прием прогестагенов снижает риск развития ГЭ [24].

После окончания лечения могут развиваться рецидивы, причем значительно чаще у пациенток с индексом массы тела ≥ 35 кг/м² [1, 31].

В качестве медикаментозной терапии могут быть рекомендованы агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако чаще всего такая терапия назначается при сочетании ГЭ с миомой матки и эндометриозом [1, 36]. При использовании данных препаратов наблюдается существенное снижение эстрогенов, с чем и связано положительное влияние на профилактику развития ГЭ [25].

По мнению N. Clement и соавт. (2017 г.), в связи с тем, что прогестерон может вызывать побочные эффекты, а установка ЛНГ-ВМС требует проведения инвазивной процедуры и в ряде случаев сопровождается нерегулярными вагинальными кровотечениями, требуется поиск альтернативных методов лечения [37]. По результатам данного исследования обнаружено, что применение метформина может профилактировать развитие ГЭ. Однако надо понимать, что такая терапия может подходить пациенткам при наличии метаболических нарушений. И сами авторы указывают на то, что эффективность и безопасность метформина для лечения ГЭ остаются неопределенными [37].

При отсутствии эффекта от консервативного лечения и прогрессировании ГЭ стоит рассмотреть вопрос о хирургическом лечении в объеме гистерэктомии или возможно проведение резекции или абляции эндометрия. Но в данном случае необходим тщательный контроль за эндометрием в области трубных углов, так как могут быть технические сложности в описанной области при проведении манипуляций [1].

Также гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия может быть рассмотрена как альтернатива как консервативному лечению при наличии противопоказаний для приема гормональных препаратов, так и радикальному хирургическому лечению – гистерэктомии. Эффективность гистерорезектоскопической деструкции эндометрия оценивается спустя 6–12 мес и считается эффективной при развитии стойкой аменореи [38].

Заключение

ГЭ представляет актуальную проблему в настоящее время, поскольку является фактором риска развития рака эндометрия и приводит к снижению качества жизни женщин за счет развития АМК.

Большинство ведущих специалистов считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения (гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание) с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ [1, 9, 21].

В связи с тем, что имеются определенные факторы риска ГЭ, к сожалению, после хирургического лечения при наличии этих же факторов рецидив ГЭ остается высоким. Конечно, важны модификация образа жизни, компенсация имеющихся метаболических нарушений, устранение сопутствующей патологии, но этого добиться бывает очень сложно. Поэтому чаще всего рассматривается вопрос о подборе медикаментозной терапии, направленной на устранение основного фактора риска развития ГЭ – повышенного уровня эстрогенов в организме. При подборе медикаментозной терапии важно учитывать противопоказания к ее назначению, риск развития возможных побочных эффектов.

Несмотря на многочисленные результаты исследований, указывающие на преимущества того или иного метода лечения, в настоящее время отсутствуют результаты сравнительного анализа по частоте рецидивирования ГЭ и малигнизации у пациенток, которые принимали медикаментозную терапию и тех, которые по тем или иным причинам отказались от нее. Кроме того, неизвестны оптимальные схемы лечения ГЭ у пациенток при наличии у них метаболических нарушений. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения и подбора оптимальных схем лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/646_1. Ссылка активна на 15.09.2023 [Endometrial hyperplasia. Clinical recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/646_1. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].

2. Коган Е.А., Унаниян А.Л., Намиот В.А., и др. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика*. 2019;4:811-20 [Kogan EA, Unanyan AL, Namiot VA, et al. A precision approach to the diagnosis and choice of tactics for the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopause. *Biophysics*. 2019;4:811-20 (in Russian)].
3. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-54. DOI:10.1093/humupd/dmw042
4. Габидулина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Гинекология*. 2019;21(6):53-8 [Gabidullina RI, Smirnova GA, Nuhbala FR, et al. Hyperplastic processes of the endometrium: modern management tactics of patients. *Gynecology*. 2019;21(6):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.6.190472
5. Tian Y, Liu Y, Wang G, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;101780. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101780
6. Hutt S, Taylor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019;58(3):342-52. DOI:10.1080/0284186X.2018.1540886
7. Russo M, Newell JM, Budurlean L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer*. 2020;126(12):2775-83. DOI:10.1002/cncr.32822
8. Маринкин И.О., Лисова Е.С., Евченко В.В. Клеточно-молекулярные особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия производственных токсических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):690 [Marinkin IO, Lisova ES, Evchenko VV. Cellular and molecular features of endometrial hyperplasia under the influence of industrial toxic factors. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59(9):690 (in Russian)].
9. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;10:14-6 [Dobrohotova YuE, Yakubova KK. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). *RMJ. Medical Review*. 2018;10:14-6 (in Russian)].
10. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-6. DOI:10.1111/his.13977
11. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
12. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124:404-11.
13. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1233-42.
14. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):107-11. DOI:10.5114/pm.2017.70589
15. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88] Published date: 14 March 2018. Last updated: 31 March 2020.
16. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789-800. DOI:10.1016/j.jogc.2019.03.025
17. Hwang WY, Suh DH, Kim K, et al. Aspirational biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):7. DOI:10.1186/s13000-020-01065-0
18. Lee N, Lee KB, Kim K, et al. Risk of occult atypical hyperplasia or cancer in women with nonatypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020. DOI:10.1111/jog.14474

19. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., и др. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012;1(6):31-3 [Fen I, Sidorova IS, Stanoevich IV, et al. Combination of hyperplastic endometrial processes with chronic endometritis. *Obstetrics, Gynecology, Reproduction*. 2012;1(6):31-3 (in Russian)].
20. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):546-9. DOI:10.1016/j.jpag.2019.06.004
21. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e8. DOI:10.3802/jgo.2016.27.e8
22. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017;19(2):5-8 [Ovsyannikova TV, Kulikov IA. Contraceptive and therapeutic possibilities of estrogen-progestogenic drugs. *Gynecology*. 2017;19(2):5-8 (in Russian)].
23. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 423-50 [Ginekologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 423-50 (in Russian)].
24. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res*. 2021;81(4):1153-62. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
25. Ефанова Н.А., Емельянова Т.А., Михельсон А.Ф., и др. Применение адаптированного клинико-психологического подхода к лечению пациенток с гиперплазией эндометрия в условиях поликлиники. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(3):163-8 [Efanova NA, Emel'yanova TA, Mihel'son AF, et al. The use of an adapted clinical and psychological approach to the treatment of patients with endometrial hyperplasia in the polyclinic. *Archive of Obstetrics and Gynecology named after VF Snegirev*. 2019;6(3):163-8 (in Russian)].
26. Кузнецова И.В., Тихоновская И.В. Персонализированный подход в диагностике, лечении и профилактике гиперплазии эндометрия: современные рекомендации и клиническая практика. *Женская клиника*. 2021;1:67-75 [Kuznesova IV, Tihonovskaya IV. Personalized approach in the diagnosis, treatment and prevention of endometrial hyperplasia: current recommendations and clinical practice. *Women's Clinic*. 2021;1:67-75 (in Russian)].
27. Кузнецова И.В., Якутова М.В. Лечение менопаузальных расстройств при наличии риска гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела. *Гинекология*. 2008;10(4):46-9 [Kuznesova IV, Yakutova MV. Treatment of menopausal disorders in the presence of a risk of endometrial hyperplasia in overweight women. *Gynecology*. 2008;10(4):46-9 (in Russian)].
28. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):193-43.
29. Маквей Э., Джиллбоуд Д., Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи. М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 51-275 [Makvei E, Dzhillboud D, Hambeg R. *Reproduktivnaia meditsina I planirovaniie semii*. Moscow: MEDpress-inform, 2016; p. 51-275 (in Russian)].
30. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012658. DOI:10.1002/14651858.CD012658
31. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG*. 2016;123(9):1512-9. DOI:10.1111/1471-0528.13763
32. Гаджиева Л.Т., Пронин С.М., Павлович С.В., и др. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения. *Гинекология*. 2023;25(2):177-82 [Gadzhieva LT, Pronin SM, Pavlovich SV, et al. Organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer in reproductive age, treatment outcomes. *Gynecology*. 2023;25(2):177-82 (in Russian)].
33. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of Cancer, part I: national Cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
34. Новикова О.В., Авасова Ч.А., Новикова Е.Г., и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. *Онкогинекология*. 2019;1(29):36-45 [Novikova OV, Avasova CHA, Novikova EG, et al. A new variant of hormonal treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer with preservation of fertility. *Oncogynecology*. 2019;1(29):36-45 (in Russian)].
35. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936-94.
36. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):347-54. DOI:10.1002/ijgo.13341
37. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, et al. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012214. DOI:10.1002/14651858.CD012214.pub2
38. Ильясова Н.А., Бурлев В.А. Прогнозирование исходов гистерорезектоскопической деструкции эндометрия у больных с гиперплазией эндометрия без атипии. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):18-28 [Ilyasova NA, Burlev VA. Prediction of outcomes of hysteroresectoscopic destruction of the endometrium in patients with endometrial hyperplasia without atypia. *Reproduction Problems*. 2020;26(1):18-28 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU