

Современные подходы к диагностике и профилактике гиперплазии эндометрия

И.В. Кузнецова^{✉1}, Э.Р. Ведзижева²

¹ООО «Витбиомед+», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Проблема гиперплазии эндометрия (ГЭ) сохраняет свою значимость на протяжении многих лет прежде всего по причине связи патологической пролиферации эндометрия с развитием злокачественной опухоли матки. Факторы риска рака эндометрия (РЭ) известны, среди них важную роль играет доброкачественная ГЭ, тогда как атипичная ГЭ относится, скорее, к прогностическим факторам развития аденокарциномы. Основным клиническим симптомом ГЭ являются аномальные маточные кровотечения, однако данный симптом не специфичен и встречается при большом числе гинекологических и негинекологических заболеваний. Во избежание ненужных инвазивных вмешательств в мире разрабатываются клинико-лабораторные критерии, которые позволяют отбирать для дальнейших диагностических манипуляций пациенток с высоким риском ГЭ/неоплазии эндометрия. В статье обсуждаются современные подходы к инструментальной диагностике и клинической оценке факторов риска у женщин в репродуктивном периоде и постменопаузе с симптомами и без симптомов маточных кровотечений. Лечение ГЭ, особенно при наличии клеточной атипии, достаточно сложно и не всегда эффективно, поэтому профилактика ГЭ и РЭ представляется лучшим стратегическим выбором. С этой целью могут использоваться комбинированные оральные контрацептивы, канцеропротективный потенциал которых хорошо известен. Приводятся варианты выбора комбинированных оральных контрацептивов, наиболее подходящих для контрацепции у женщин с риском ГЭ и РЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, аномальные маточные кровотечения, постменопаузальные кровотечения, факторы риска, комбинированные оральные контрацептивы, прогестины

Для цитирования: Кузнецова И.В., Ведзижева Э.Р. Современные подходы к диагностике и профилактике гиперплазии эндометрия. Гинекология. 2025;27(1):73–80.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203179

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Current approaches to diagnosing and preventing endometrial hyperplasia: A review

Irina V. Kuznetsova^{✉1}, Elina R. Vedzizheva²

¹Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia;

²Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The problem of endometrial hyperplasia (EH) has been relevant for many years, primarily due to the association of abnormal endometrial proliferation with uterus malignancies. Endometrial cancer (EC) risk factors are known, with benign EH being one of the most important, while atypical EH is more likely to be a prognostic factor for the development of adenocarcinoma. The main clinical symptom of EH is abnormal uterine bleeding, but this symptom is not specific and occurs in many gynecological and non-gynecological conditions. In order to avoid unnecessary invasive interventions, clinical and laboratory criteria are being developed for selecting patients with a high risk of EH/endometrial neoplasia and for further diagnostic manipulations. The article discusses modern approaches to instrumental diagnosis and clinical assessment of risk factors in women of reproductive age and the postmenopausal period with and without symptoms of uterine bleeding. Treatment of EH, especially in the presence of cellular atypia, is challenging and not consistently effective, so prevention of EH and EC is the best strategic choice. For this purpose, combined oral contraceptives can be used due to their well-known carcinoprotective potential. The options for the choice of combined oral contraceptives most suitable for contraception in women at risk of EH and EC are given.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding, risk factors, combined oral contraceptives, progestins

For citation: Kuznetsova IV, Vedzizheva ER. Current approaches to diagnosing and preventing endometrial hyperplasia: A review. Gynecology. 2025;27(1):73–80.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203179

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных проблем в гинекологической практике. Ее значимость определяется прежде всего тесной связью с риском развития рака

эндометрия (РЭ) – одного из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин [1, 2]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости РЭ, что во многом обусловлено общим

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, зам. ген. дир. по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+». E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Ведзижева Элина Руслановна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

✉ Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Vitbiomed+ LLC. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5541-3767

Elina R. Vedzizheva – Cand. Sci. (Med.), Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-4183-1252

старением населения и увеличением распространенности ожирения в популяции [3]. Хотя большинство случаев ЗНО эндометрия диагностируется в постменопаузальном периоде, 5–30% всех случаев приходится на пременопаузальный возраст, при этом риск развития онкологического процесса у женщин в пременопаузе составляет 1,33%.

И в репродуктивном, и в постфертильном периодах жизни ГЭ представляет сложное для курации заболевание ввиду отсутствия ясных клинических и лабораторных маркеров диагноза и прогноза. В процессе диагностики ГЭ необходимо принимать во внимание весь комплекс клинических и лабораторных данных, а также шире применять доступные средства профилактики ГЭ и неоплазии эндометрия (НЭ) в гинекологической практике.

Клиническая диагностика патологии эндометрия

Основным клиническим проявлением как гиперпластических, так и неопластических процессов эндометрия являются маточные кровотечения (МК), которые в репродуктивном возрасте классифицируются как аномальные МК (АМК), а в постменопаузе – как постменопаузальные МК (ПМК) [4, 5]. Последние определяются как любые вагинальные кровотечения, возникающие после 12-месячного периода аменореи у женщин, достигших возраста естественной менопаузы.

ГЭ и НЭ являются лишь одной из многих возможных причин АМК и ПМК [4]. Распространенность данных состояний среди женщин с жалобами на кровотечения варьирует в широких пределах, отличаясь по частоте встречаемости в зависимости от их клинических характеристик. Для АМК, ассоциированных с ГЭ, наиболее характерен нерегулярный, трудно предсказуемый характер кровотечений, хотя патологические изменения эндометрия могут проявляться и регулярными, но чрезмерно обильными или длительными менструальными кровотечениями. Обильные менструальные кровотечения не связаны с риском НЭ, тогда как у женщин с кровотечениями при отсутствующем ритме менструаций риск РЭ повышается [6]. Особую озабоченность вызывают случаи гиперпластических изменений различной степени выраженности у пациенток с олиго- и аменореей, поскольку отсутствие характерной клинической симптоматики существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания и создает предпосылки для развития его тяжелых форм [7].

ПМК всегда требуют внимания, поскольку могут быть индикатором серьезной патологии эндометрия. По данным современных исследований, среди женщин с ПМК атипичская ГЭ (АГЭ) выявляется в 8–10% случаев, а РЭ – в 10–17% [8, 9]. При этом кровотечения могут быть обусловлены и другими состояниями, включая доброкачественные полипы эндометрия или цервикального канала, атрофические изменения слизистой оболочки, а также различные негинекологические причины. Между тем заслуживает внимания тот факт, что полипы эндометрия, традиционно рассматриваемые как доброкачественные образования, в постменопаузальном периоде могут иметь определенный злокачественный потенциал [10]. Данное обстоятельство, наряду с высокой частотой выявления онкологической патологии, обуславливает необходимость проведения биопсии эндометрия у большинства пациенток с ПМК. Тем не менее для минимизации необоснованных вмешательств перед решением вопроса о необходимом комплексе обследований рекомендуется оценивать клинические факторы риска РЭ.

В повседневной клинической практике ключевое значение для определения тактики диагностики и лечения имеет анамнестическая оценка вероятности развития ГЭ и осо-

бенно НЭ [11, 12]. При этом важно понимать, что спектр факторов риска для доброкачественных и злокачественных поражений может различаться, что объясняется более существенной ролью генетических изменений в патогенезе рака [13]. В современной классификации доброкачественная ГЭ без атипии рассматривается как фактор риска, тогда как АГЭ относится к прогностическим факторам РЭ [14]. Такое разграничение основано на существенных отличиях в вероятности прогрессирования патологического процесса: при АГЭ годовая заболеваемость РЭ достигает 8,2% (95% доверительный интервал – ДИ 3,9–17,3%), а вероятность наличия недиагностированной карциномы составляет 32,6% (95% ДИ 24,1–42,4 %) [15]. При этом факторы риска АГЭ и РЭ во многом совпадают, а существенные различия наблюдаются только в отношении ожирения, которое играет более значимую роль в развитии первого патогенетического варианта карциномы.

Среди ключевых факторов риска АГЭ и РЭ особого внимания заслуживают отсутствие беременностей и родов, избыточная масса тела (МТ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), раннее менархе и поздняя менопауза [16]. Отдельно следует отметить наследственные факторы: у женщин с синдромом Линча (с наследственным неполипозным колоректальным раком) кумулятивная частота развития карциномы эндометрия к 70 годам достигает 20–60% [6]. Примечательно, что распространенность синдрома Линча при РЭ сопоставима с таковой при АГЭ [17].

СПКЯ заслуживает особого внимания в контексте риска ГЭ и РЭ, обусловленного длительной неконтролируемой эстрогенной стимуляцией [6]. Метаанализ исследований, охватывающих 1968–2008 гг., показал почти трехкратное увеличение риска РЭ у пациенток с данной патологией [18]. Согласно результатам метаанализа 2022 г. отношение шансов развития РЭ у больных с СПКЯ составило 2,2 (95% ДИ 1,03–4,07) [19]. Интересно отметить, что в ряде исследований связь между СПКЯ и РЭ существенно ослабевала после проведения коррекции по индексу МТ [20], что подчеркивает значимость ожирения как самостоятельного фактора риска [6].

К важным факторам риска относятся и различные метаболические нарушения (МН), связанные с ожирением, включая сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром. Следует отметить, что использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) женщинами с МН, в том числе с СПКЯ, может частично нивелировать негативное влияние перечисленных состояний и заболеваний в отношении РЭ благодаря мощному профилактическому потенциалу данных препаратов [21].

В контексте ятрогенных факторов риска особого внимания заслуживает применение тамоксифена – селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, широко используемого в лечении и профилактике рака молочной железы. У женщин в постменопаузе прием тамоксифена ассоциирован с 2–3-кратным повышением относительного риска развития РЭ вследствие его эстрогеноподобной активности [11]. Для минимизации неблагоприятных последствий лечения тамоксифеном рекомендуется оценка состояния эндометрия с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ-УЗИ), а при необходимости – соногистерография (СГГ) или амбулаторная гистероскопия перед началом лечения.

Современные методы инструментально-лабораторной диагностики

За последние 20 лет ТВ-УЗИ существенно расширило диагностические возможности в оценке состояния эндомет-

рия. Данный метод позволяет не только выявить наличие патологических изменений, но и с высокой точностью предположить их характер [22, 23]. Ключевым параметром при проведении ТВ-УЗИ является оценка толщины эндометрия (ТЭ), которая определяется как максимальный переднезадний размер срединного маточного эхо-сигнала в продольной плоскости сканирования [24]. Однако диагностическая значимость данного показателя существенно различается у пациенток в пре- и постменопаузе.

У женщин в пременопаузе проведение ТВ-УЗИ преследует главную цель – дифференциальную диагностику причин АМК. Чувствительность метода весьма высока и достигает 94% в определении внутриматочной патологии, такой как миома матки (ММ) и полипы эндометрия [25]. В репродуктивном периоде диагностическая ценность ТВ-УЗИ в отношении выявления неопластических процессов эндометрия остается предметом дискуссий. Это связано с тем, что циклические гормональные изменения обуславливают значительную вариабельность ТЭ [26]. Оптимальным временем для проведения исследования считаются 4–6-й дни менструального цикла (МЦ), когда ТЭ минимальна [27]. Однако при АМК, особенно на фоне нарушенного менструального ритма, соблюдать это условие часто затруднительно.

В литературе обсуждается пороговое значение ТЭ, равное 8 мм, как критерий для скрининга гиперпластических и неопластических процессов у женщин с АМК [28], при этом чувствительность приведенного показателя может достигать 100%. Однако следует учитывать, что у пациенток с верифицированным РЭ средняя ТЭ составляет около 18,5 мм, а использование порогового значения 8 мм ассоциировано с высокой частотой ложноположительных результатов [27].

Двадцатилетний опыт исследований в рассматриваемой области привел к заключению о том, что изолированная оценка ТЭ без учета других параметров не может считаться надежным диагностическим критерием в пременопаузе [29]. Для повышения диагностической точности необходимо учитывать дополнительные эхографические характеристики, такие как неравномерность утолщения, неоднородность структуры и особенности васкуляризации эндометрия [30]. При доплерометрическом исследовании признаками, повышающими вероятность неопластического процесса, являются низкие индексы резистентности и пульсации, а также снижение пиковой систолической скорости кровотока [31].

Соответственно, для адекватного отбора пациенток репродуктивного возраста с целью проведения инвазивной диагностики необходим комплексный подход, учитывающий наличие клинических симптомов, факторов риска и результаты УЗИ. При этом особое значение имеет выполнение ТВ-УЗИ на 4–6-й день от начала кровотечения с детальной оценкой структуры, ТЭ и характеристик кровотока. Важно отметить, что нормальная эхоструктура эндометрия при ТЭ менее 8 мм является высокочувствительным маркером отсутствия гиперпластических и неопластических изменений [27–29].

Диагностические возможности ТВ-УЗИ существенно расширяются при обследовании женщин в постменопаузе, что обусловлено отсутствием циклических гормональных влияний на эндометрий в этот период. Тем не менее следует учитывать, что на ТЭ могут влиять различные факторы, включая паритет, индекс МТ, наличие ММ, прием тамоксифена, объем матки и яичников, а также уровень эстрадиола в крови [32]. Несмотря на приведенные ограничения, измерение ТЭ остается основным инструментом для определения необходимости дальнейшего обследования.

Особое внимание уделяется определению оптимального порогового значения ТЭ для женщин с ПМК. Согласно результатам масштабного метаанализа, включившего данные 44 исследований с участием более 17 тыс. пациенток, наиболее информативным является пороговое значение 5 мм [33]. Использование данного критерия позволило сократить количество необходимых инвазивных диагностических процедур на 17% при сохранении высокой диагностической точности.

Еще более высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении РЭ обладает пороговое значение 4 мм [34]. Однако важно учитывать, что у пациенток с ПМК, другими факторами риска (с ожирением, СПКЯ в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа, атипичными изменениями в цитологии шейки матки, отягощенным семейным анамнезом) частота выявления РЭ может достигать 8,5% даже при ТЭ менее 4 мм. Повысить чувствительность неинвазивного тестирования помогает использование промежуточного диапазона ТЭ (3–5 мм) как показателя для динамического наблюдения с повторным проведением ТВ-УЗИ [33]. При этом следует подчеркнуть, что длительно персистирующее или рецидивирующее МК требует проведения морфологической верификации диагноза независимо от ТЭ, поскольку некоторые варианты РЭ, в частности серозный и светлоклеточный, могут развиваться при минимальной ТЭ [35].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о тактике ведения пациенток с бессимптомным утолщением эндометрия, выявленным при профилактическом УЗИ. В большинстве клинических рекомендаций подчеркивается, что у женщин в постменопаузе без кровотечений проведение скрининга РЭ нецелесообразно [23, 36, 37]. Тем не менее случайное обнаружение утолщенного эндометрия требует определенного диагностического алгоритма, учитывая, что около 15% случаев РЭ протекают бессимптомно. Большинство гайдлайнов ориентируют клинициста на величину ТЭ, равную 11 мм, для отбора пациенток с целью проведения дальнейших диагностических манипуляций [34, 38]. Значительная разница ($p=0,036$) в доброкачественных и злокачественных поражениях эндометрия наблюдалась между двумя группами женщин в постменопаузе, стратифицированных с использованием отсечения $ТЭ \geq 11$ мм [25]. Специфичность и положительная прогностическая ценность метода для полипов эндометрия составили 84,4 и 92,7% соответственно.

В тех случаях, когда результаты ТВ-УЗИ не позволяют сделать однозначное заключение о состоянии эндометрия, особенно при наличии сопутствующей патологии миометрия (ММ, аденомиоза) или перенесенных ранее операций на матке, целесообразно применение дополнительных методов визуализации [34, 38], к которым относятся СГТ с использованием физиологического раствора или геля, а также амбулаторная гистероскопия.

СГТ приобретает особую ценность в ситуациях, когда выраженное утолщение эндометрия затрудняет дифференциальную диагностику между очаговой и диффузной патологией. Метод демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности: для диагностики полипов эндометрия данные показатели составляют 93 и 81% соответственно, для субмукозной ММ – 94 и 81% [39]. При этом частота ложноположительных результатов не превышает 5,4% для полипов и 4,25% для ММ, а ложноотрицательных – 0,10 и 0,11% соответственно. В недавнем метаанализе исследований, в котором использовали гистероскопию в качестве референсного метода диагностики полипов, продемонстрирована чувствительность СГТ на уровне 85,1% при

Таблица 1. Классификация ГЭ согласно Всемирной организации здравоохранения, 2014 г.**Table 1. Classification of endometrial hyperplasia according to the World Health Organization, 2014**

Новый термин	Синонимы	Код Международной классификации болезней 10-го пересмотра	Генетические изменения	Сосуществующая инвазивная эндометриальная карцинома	Прогрессия до инвазивной карциномы
ГЭ без атипии	Доброкачественная ГЭ, простая не-АГЭ, сложная ГЭ без атипии, эндометриальная гиперплазия (Endometrial Hyperplasia – EH)	N85.0 – железистая ГЭ	Низкое число соматических мутаций в отдельных железах, отсутствие морфологических изменений при окрашивании гематоксин-эозином	Менее 1%	Относительный риск 1,01–1,03
АГЭ	Сложная АГЭ, простая АГЭ, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (Endometrial Intraepithelial Neoplasia – EIN)	N85.1 – аденоматозная ГЭ	Множество генетических изменений, типичных для эндометриального рака, в том числе микросателлитная нестабильность, инактивация <i>PAX</i> , мутации <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> и <i>CTNNB</i> (β-катехин)	25–33% [50] 59% [51]	Относительный риск 14–45

специфичности 84,5% [40]. Приведенные данные позволяют рекомендовать СГТ как эффективный метод первичной оценки состояния полости матки у пациенток с кровотечениями или бессимптомным утолщением эндометрия в постменопаузе для определения необходимости проведения гистероскопии и выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Морфологическая верификация диагноза при патологии эндометрия сопряжена с двумя основными проблемами: сложностями получения репрезентативного материала (с проблемой преаналитического этапа) и трудностями интерпретации гистологической картины (с проблемой аналитического этапа). Каждая из этих проблем требует отдельного рассмотрения и комплексного подхода к их решению.

На преаналитическом этапе ключевое значение имеет выбор оптимального метода получения образцов эндометрия. Биопсия и раздельное диагностическое выскабливание без визуального контроля демонстрируют достаточную информативность только при распространенных процессах, захватывающих более 50% площади эндометрия [34]. Такой подход может быть оправдан в тех случаях, когда данные УЗИ с высокой вероятностью указывают на наличие РЭ, а также при планировании гистерэктомии.

Гистероскопия позволяет провести визуальную оценку состояния полости матки и выполнить прицельную биопсию подозрительных участков, что важно в ситуациях неопределенного риска АГЭ или РЭ. Однако следует учитывать, что метод имеет определенные ограничения, связанные не только с квалификацией специалиста, но и с тем, что атипические и неопластические изменения на начальных этапах развития могут иметь микроскопический характер и быть недоступными для визуальной идентификации [41]. При выявлении АГЭ по результатам первичной биопсии необходимо проводить повторное выскабливание под контролем гистероскопии с полным удалением эндометрия, что обусловлено высокой частотой (до 30%) сосуществующего РЭ при АГЭ [40]. В ситуациях первоначально высокого риска АГЭ или РЭ у молодых женщин гистероскопия выполняет роль вспомогательного метода, обеспечивающего только контроль полноты удаления эндометрия для последующего морфологического исследования [42]. Следует подчеркнуть, что полноценный юретаж у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности, может рассматриваться как метод выбора, поскольку тотальное удаление эндометрия является неотъемлемой частью консервативного лечения.

В постменопаузе, напротив, гистероскопия рассматривается как «золотой стандарт» диагностики патологии эндо-

метрия [43]. Особую ценность исследование приобретает при персистирующих кровотечениях или в случаях, когда результаты ТВ-УЗИ не позволяют достоверно исключить наличие гиперпластических или неопластических изменений. Метод демонстрирует высокую диагностическую эффективность при патологии эндометрия, с показателями чувствительности 75–90%, специфичности 77–95%, положительной прогностической ценности 58–83% и отрицательной прогностической ценности 79–87% [8, 44]. При выявлении различных состояний эндометрия результаты визуальной оценки совпадают с гистологическим заключением в 58% случаев [44], а при диагностике полипов – в 75–89% наблюдений [10].

К ограничениям гистероскопии относят также достаточно высокую стоимость процедуры и риск перфорации матки, повреждения кишечника, избыточной абсорбции жидкости и возможных анестезиологических осложнений [45–47]. Проведение гистероскопии в амбулаторных условиях позволяет снизить стоимость исследования и минимизировать риски, обусловленные анестезией, однако у пациенток в постменопаузе оно может быть затруднено стенозом цервикального канала, что встречается примерно в 8% случаев.

Проблемы аналитического этапа диагностики в настоящее время обусловлены, главным образом, субъективностью оценки гистологической картины, что требует высокой квалификации специалистов-патологов. Отдельную проблему представляет отсутствие четких морфологических критериев, позволяющих различить АГЭ и высокодифференцированный РЭ, что подтверждается данными о гипер- или гиподиагностике почти в 1/3 исследуемых образцов. Существенные трудности возникают при определении стадии РЭ на основании только гистологического исследования [48]. При этом даже среди специалистов экспертного уровня наблюдается значительная вариабельность в интерпретации гистологических находок.

Классификация ГЭ

Для повышения воспроизводимости результатов морфологического исследования и унификации диагностических подходов в 2014 г. Всемирная организация здравоохранения предложила **бинарную классификацию ГЭ** [1, 49] (табл. 1), согласно которой выделяют только две формы заболевания: доброкачественную ГЭ (без атипии) и АГЭ. Данная классификация основана исключительно на наличии или отсутствии клеточной атипии и не учитывает изменения тканевой архитектоники эндометрия, которые ранее служили основанием для выделения простой и сложной ГЭ.

Упрощение классификации, по мнению многих экспертов, создало определенные трудности в формировании персонализированных планов ведения пациенток репродуктивного возраста. Особенно много вопросов вызывает исключение из диагностических заключений понятия сложной ГЭ [52, 53]. Согласно данным ретроспективных исследований пятилетний риск развития НЭ у пациенток со сложной ГЭ без атипии достигает 20% (95% ДИ 14–21%), а вероятность выполнения гистерэктомии составляет 30% (95% ДИ 22–39%) [52]. Приведенные данные послужили основанием для дискуссии о целесообразности возвращения категории сложной ГЭ без атипии в классификацию заболевания [53]. В настоящее время клиницистам рекомендуется рассматривать указание на нарушение тканевой архитектоники в гистологическом заключении как дополнительный фактор риска развития РЭ и соответствующим образом модифицировать тактику ведения таких пациенток.

Возможности профилактики ГЭ и РЭ

Профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития ГЭ и снижение риска РЭ, основываются на двух основных стратегиях. Первая стратегия заключается в обеспечении адекватной прогестагенной защиты эндометрия от избыточной эстрогенной стимуляции, вторая же направлена на коррекцию МН, ассоциированных с избыточной МТ и висцеральным ожирением.

Особую роль в профилактике играют КОК, которые назначают сексуально активным женщинам, не планирующим беременность. Эффективность данного подхода подтверждена результатами многочисленных метаанализов,

продемонстрировавших существенное снижение риска РЭ у женщин, использующих КОК [21]. Важно отметить, что антипролиферативный потенциал разных КОК может существенно отличаться в зависимости от силы гестагенного компонента препарата [54].

Прогестагенный эффект на эндометрий определяется двумя основными параметрами: продолжительностью воздействия в течение МЦ и дозой прогестина, необходимой для контроля пролиферации эндометрия. При этом следует учитывать, что дозу прогестина в составе КОК рассчитывают исходя из потребности в подавлении овуляции, которая может существенно превышать дозу, необходимую для контроля роста эндометрия (табл. 2), что создает определенный «запас прочности» в отношении антипролиферативного действия некоторых прогестинов, в особенности характеризует производные нортестостерона. В частности, доза гестодена в составе препарата Линдинет® составляет 75 мкг, что на 33,3% больше дозы 50 мкг, необходимой для предотвращения избыточной пролиферации эндометрия [55].

При выборе конкретного препарата для профилактики ГЭ и РЭ следует учитывать не только гестагенную активность прогестина, но и его фармакокинетические характеристики. Особого внимания заслуживают прогестины с высокой биодоступностью и стабильными фармакокинетическими параметрами, что обеспечивает предсказуемость их действия. Прогестинами, имеющими запас дозы для подавления эстроген-зависимой пролиферации эндометрия и одновременно обладающими стабильно высокой 99–100% биодоступностью, являются гестоден и левоноргестрел [56]. КОК, содержащие данные прогестины, можно

считать средствами первого выбора для предохранения от нежелательной беременности у женщин, перенесших спорадический эпизод ГЭ или входящих в группу риска по развитию РЭ [57].

Важным фактором является наличие дополнительных эффектов прогестина, которые могут влиять на переносимость препарата и приверженность длительной терапии. Гестоден обладает небольшим антиминералокортикоидным эффектом, улучшающим переносимость КОК [55]. Приведенное свойство прогестина и его сильная прогестагенная активность, высокая биодоступность определяют преимущества Линдинет® для назначения с целью контрацепции женщинам группы риска ГЭ и РЭ [57].

Выбор между микро- и низкодозированным КОК Линдинет® определяется возрастом пациентки и особенностями МЦ. Для оптимального контроля МК предпочтительны препараты, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола (Линдинет®-30). Однако женщинам старше 35 лет следует рекомендовать микродозированные комбинации с учетом повышенного риска тромботических осложнений в данной возрастной группе (Линдинет®-20).

Особого внимания заслуживает длительность профилактического применения КОК. Исследования показывают, что продолжительность использования контрацептивов в течение 10 лет и более сопровождается снижением риска РЭ на 42,5%, причем протективный эффект сохраняется на протяжении 10–15 лет после прекращения приема препаратов [58, 59]. Примечательно, что защитное действие КОК распространяется не только на эндометрий, но и на яичники, толстую кишку, что демонстрирует аналогичные закономерности в отношении длительности приема и отсроченного протективного эффекта [59].

В контексте метаболической коррекции следует отметить, что меры общественного здравоохранения, направленные на снижение распространенности ожирения, потенциально могут способствовать снижению заболеваемости РЭ на популяционном уровне. Однако доказательная база, подтверждающая эффективность редукции МТ в индивидуальной профилактике, пока остается ограниченной. Существующие исследования влияния различных подходов в питании на риск развития РЭ демонстрируют неоднозначные результаты при некотором преимуществе средиземноморской диеты [60]. В то же время бариатрические вмешательства, обеспечивающие существенное и устойчивое снижение МТ, ассоциированы со значительным снижением относительного риска эндометриальной неоплазии (0,38, 95% ДИ 0,31–9,64) [61].

Заключение

Диагностика и профилактика ГЭ остаются актуальными проблемами современной гинекологии, что обусловлено необходимостью морфологической верификации диагноза и несовершенством существующих диагностических подходов. Несмотря на постоянное улучшение методов визуализации и расширение возможностей морфологического исследования, клиницисты часто сталкиваются с отсутствием четких рекомендаций по тактике ведения пациенток на различных этапах диагностического поиска.

Очевидно, что дальнейший прогресс в данной области будет связан с развитием новых диагностических технологий и совершенствованием терапевтических подходов. Однако в настоящее время следует особое внимание уделять профилактическим мероприятиям, направленным на предотвращение развития ГЭ и РЭ. Существующие методы медикаментозной профилактики, в частности КОК, демон-

Таблица 2. Суточная доза прогестагена, необходимая для контроля пролиферации эндометрия
Table 2. The daily dose of progestogen required to control endometrial proliferation

Прогестаген	Доза, мг	Доза в составе КОК, мг
Прогестерон	200–300	–
Медروксипрогестерона ацетат	2,5–10,0	–
Хлормадинона ацетат	10,0	2,0
Ципротерона ацетат	1,0	2,0
Дидрогестерон	5–10	–
Номегестрола ацетат	5–10	2,5
Норэтиндрона ацетат	5–10	–
Левоноргестрел	0,075	0,150
Дезогестрел	0,075	0,150
Норгестимат	0,09	0,250
Гестоден	0,05	0,075
Диеногест	3–4	2
Дроспиренон	2	3

стрируют высокую эффективность в снижении риска онкологических заболеваний репродуктивной системы. Рациональное использование приведенных методов в сочетании с коррекцией модифицируемых факторов риска может внести весомый вклад в снижение заболеваемости ЗНО эндометрия.

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

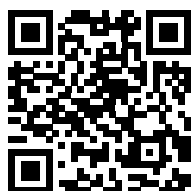
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16–41. DOI:10.1093/annonc/mdv484
- Contreras NA, Sabadell J, Verdaguier P, et al. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2531. DOI:10.3390/ijms23052531
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941–93. DOI:10.1002/ijc.31937

4. Аномальные маточные кровотечения. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Ссылка активна на 10.01.2025 [Anomal'nye matochnye krvotochenii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
5. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1):53. DOI:10.1186/s12943-023-01757-3
6. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404-11. DOI:10.1111/1471-0528.14385
7. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:13-8 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:13-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.1.13-18
8. van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017;124(2):231-40. DOI:10.1111/1471-0528.14126
9. Xue H, Shen WJ, Zhang Y. Pathological pattern of endometrial abnormalities in postmenopausal women with bleeding or thickened endometrium. *World J Clin Cases*. 2022;10(7):2159-15. DOI:10.12998/wjcc.v10.i7.2159
10. Bel S, Billard C, Godet J, et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:138-42. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.07.013
11. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1766. DOI:10.3390/cancers12071766
12. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271:158-71. DOI:10.1016/j.ejogrb.2022.02.015
13. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, et al. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):312. DOI:10.1186/s12905-021-01452-9
14. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. DOI:10.1007/s00404-021-06380-5
15. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232231. DOI:10.1371/journal.pone.0232231
16. Verbakel JY, Heremans R, Wynants L, et al. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(1):103-10. DOI:10.1002/ijgo.14097
17. Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(6):533-42. DOI:10.1097/PGP.0000000000000557
18. Murugappan G, Li S, Lathi RB, et al. Risk of cancer in infertile women: analysis of US claims data. *Hum Reprod*. 2019;34(5):894-902. DOI:10.1093/humrep/dez018
19. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, et al. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(11):893-914. DOI:10.18502/ijrm.v20i11.12357
20. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14. DOI:10.1186/s40738-016-0029-2
21. Coelingh Bennink HJT, van Gennip FAM, Gerrits MGF, et al. Health benefits of combined oral contraceptives – a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(2):40-52. DOI:10.1080/13625187.2024.2317295
22. Heremans R, Wynants L, Valentin L, et al. Estimating risk of endometrial malignancy and other intracavitary uterine pathology in women without abnormal uterine bleeding using IETA-1 multinomial regression model: validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(4):556-63. DOI:10.1002/uog.27530
23. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):818-28. DOI:10.1002/uog.18909
24. Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiała M, et al. Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):442. DOI:10.3390/diagnostics11030442
25. Jiang T, Yuan Q, Zhou Q, et al. Do endometrial lesions require removal? A retrospective study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):61. DOI:10.1186/s12905-019-0756-8
26. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(3):216-25. DOI:10.1007/s13224-020-01415-4
27. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? *Curr Oncol Rep*. 2015;17(6):28. DOI:10.1007/s11912-015-0449-x
28. Park YR, Lee SW, Kim Y, et al. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(6):445-53. DOI:10.5468/ogs.2019.62.6.445
29. Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, et al. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? *Cancer Manag Res*. 2022;14:1331-30. DOI:10.2147/CMAR.S294074
30. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(3):192-200. DOI:10.5468/ogs.2016.59.3.192
31. Nasheeha N, Gk P. Diagnostic accuracy of uterine artery and spiral artery Doppler for evaluation of endometrial pathology in postmenopausal bleeding. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):102209. DOI:10.1016/j.jogoh.2021.102209
32. Doll KM, Romano SS, Marsh EE, Robinson WR. Estimated Performance of Transvaginal Ultrasonography for Evaluation of Postmenopausal Bleeding in a Simulated Cohort of Black and White Women in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1158-15. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1700
33. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, et al. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):624-33. DOI:10.1016/j.ygyno.2020.01.032
34. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124-19. DOI:10.1097/AOG.0000000000002631
35. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(3):439-46. DOI:10.1111/1471-0528.13342
36. Sladkevicius P, Installé A, Van Den Bosch T, et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm: agreement and reliability study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):259-68. DOI:10.1002/uog.18813
37. Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e367-77. DOI:10.1016/j.jogc.2018.03.005
38. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):897. DOI:10.1097/AOG.0000000000001071

39. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:89-104. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005
40. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, et al. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):28-34. DOI:10.1002/uog.20229
41. D'Angelo E, Espinosa I, Cipriani V, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia, Low-grade: "Much ADO About Nothing". *Am J Surg Pathol.* 2021;45(7):988-96. DOI:10.1097/PAS.0000000000001705
42. Loffer FD. The Time Has Come to Quit Relying on a Blind Endometrial Biopsy or Dilation and Curettage to Rule Out Malignant Endometrial Changes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1207-28. DOI:10.1016/j.jmig.2019.04.011
43. Deeba F, Shaista H, Khan B. Histological Pattern Of Endometrial Samples In Postmenopausal Women With Abnormal Uterine Bleeding. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4):721-2.
44. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, et al. Concordance between the Hysteroscopic Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Histopathological Examination. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):142. DOI:10.3390/diagnostics9040142
45. Breijer MC, van Hanegem N, Visser NC, et al. Does probability guided hysteroscopy reduce costs in women investigated for postmenopausal bleeding? *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:605312. DOI:10.1155/2015/605312
46. Tehrani A, Bayani L, Heidary S, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:201.
47. Viveros-Carreño D, Mora-Soto N, Pareja R. Value of sentinel node ultrastaging and pathologic techniques in tumoral detection. *Curr Opin Oncol.* 2024;36(5):376-82. DOI:10.1097/CCO.0000000000001061
48. Topçu HO, Kaya C, Oral E. Fertility issue in early stage endometrial cancer patients. *Transl Cancer Res.* 2020;9(12):7797-808. DOI:10.21037/tcr-20-2232
49. 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
50. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, et al. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. In: Kurman RJ, Carcanglu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: WHO Press, 2014;125-6.
51. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):124-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.436
52. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia. *APMIS.* 2019;127(6):427-34. DOI:10.1111/apm.12945
53. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:171-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.01.026
54. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1789-800. DOI:10.1016/j.jogc.2019.03.025
55. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception.* 2014;89(4):242-52. DOI:10.1016/j.contraception.2013.12.003
56. Bick AJ, Louw-du Toit R, Skosana SB, et al. Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107789. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107789
57. Габидуллина 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 tactics of patient management. *Gynecology.* 2019;21(6):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.6.190472
58. Fortner RT, Hüsing A, Dossus L, et al. Theoretical potential for endometrial cancer prevention through primary risk factor modification: Estimates from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2020;147(5):1325-33. DOI:10.1002/ijc.32901
59. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
60. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer.* 2015;112(11):1816-21. DOI:10.1038/bjc.2015.153
61. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6192. DOI:10.3390/ijms24076192

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU