

## СТАТЬИ

УДК 618.14-006.5

**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ  
О ПРОБЛЕМЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ****<sup>1</sup>Ерофеева Л.Г., <sup>1</sup>Сидоркина А.Г., <sup>1</sup>Новопашина Г.Н., <sup>2</sup>Ерофеев Б.Б.**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, e-mail: pochta@chitgma.ru;

<sup>2</sup>ГУЗ «Оловяннинская центральная районная больница», Ясногорск, e-mail: priemnay@crb-olov.ru

Гиперплазия эндометрия – это патология матки, которая представляет собой спектр морфологических изменений эндометрия, которые связаны с длительной эстрогенией и относительной недостаточностью прогестерона. Клиническое значение данной нозологии связано с определенным риском трансформации гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. Немаловажно и то, что гиперплазия эндометрия проявляется аномальным маточным кровотечением, как в репродуктивном периоде, так и в постменопаузе, что оказывает существенное негативное влияние на качество жизни женщины. В связи с этим проблема гиперплазии эндометрия является актуальной и требует разработки более точных и доступных методов диагностики. Немаловажным является и подбор терапии при гиперплазии эндометрия, поскольку он зависит от возраста и репродуктивных планов пациентки. «Золотым стандартом» лечения гиперплазии эндометрия является левоноргестрел-содержащая система, которая за счет локального действия снижает частоту появлений побочных эффектов от применения системных гормонов и тем самым повышает удовлетворенность пациенток назначенной терапией. В данной статье мы представляем литературный обзор, посвященный современному представлению об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечении гиперплазии эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, АМК, тамоксифен, аспирационная биопсия, ЛНГ-содержащая система

**MODERN VIEW OF THE PROBLEM OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA****<sup>1</sup>Erofeeva L.G., <sup>1</sup>Sidorkina A.G., <sup>1</sup>Novopashina G.N., <sup>2</sup>Erofeev B.B.**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: pochta@chitgma.ru;<sup>2</sup>Olovyanninskaya Central District Hospital, Yasnogorsk, e-mail: priemnay@crb-olov.ru

Endometrial hyperplasia is a pathology of the uterus, which is a spectrum of morphological changes in the endometrium that are associated with prolonged estrogenism and relative progesterone deficiency. The clinical significance of this nosology is associated with a certain risk of transformation of endometrial hyperplasia into endometrial cancer. Also an important fact is that endometrial hyperplasia is manifested by abnormal uterine bleeding, both in the reproductive period and in postmenopause, which has a significant negative impact on the quality of life of a woman. In this regard, the problem of endometrial hyperplasia is relevant and requires the development of more accurate and affordable diagnostic methods. The selection of therapy for endometrial hyperplasia is also important, since it depends on the age and reproductive plans of the patient. The “gold standard” for the treatment of endometrial hyperplasia is a levonorgestrel-containing system, which, due to local action, reduces the incidence of side effects from the use of systemic hormones and thereby increases patient satisfaction with the prescribed therapy. In this article, we present a literature review on the modern understanding of the etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, endometrial cancer, AUB, tamoxifen, aspiration biopsy, LNG containing system

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патология матки, представляющая собой спектр морфологических изменений эндометрия. Он преимущественно характеризуется увеличением отношения эндометриальной железы к строме по сравнению с нормальным пролиферирующим эндометрием. Клиническое значение гиперплазии эндометрия заключается в связанном с ним риске прогрессирования рака эндометрия, а «атипичные» формы гиперплазии эндометрия рассматриваются как предраковые поражения [1]. По результатам популяционного исследования повозрастной частоты различных типов гиперплазии эндометрия (тестировано 63688 образцов эндометрия), обобщенная частота гиперплазии эндометрия составляет 133 случая на 100 000 женщин-лет,

при этом максимум (386 на 100 000 женщин-лет) приходится на возраст 50–54 года, минимум (6 на 100 000 женщин-лет) – на возраст до 30 лет. Частота простой гиперплазии эндометрия составляет 58 случаев на 100 000 женщин-лет, сложной гиперплазии эндометрия – 63 на 100 000 и атипичной – 17 на 100 000 [2].

В настоящее время в клинической практике используется бинарная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г. (оставленная без изменений в редакции 2020 г.). Данная классификация включена и в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Согласно классификации ВОЗ выделяют только две формы: гиперплазия эндометрия без атипии и гиперплазия эндометрия с ати-

пией. Ранее в международной клинической практике использовалась классификация ВОЗ 2003 г., включающая четыре категории гиперплазии эндометрия: простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии, простая и сложная атипическая гиперплазия эндометрия, но в связи с низкой воспроизводимостью диагнозов она была упрощена до бинарной классификации [2, 3].

Частота и сроки малигнизации гиперплазии эндометрия достаточно вариабельны. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется от 25 до 50%, другие – что до 80%. Факторами, влияющими на вероятность озлокачествления, являются возраст пациентки, морфологические особенности, длительность и рецидивы заболевания. Атипическая гиперплазия эндометрия является предиктором рака эндометрия I типа, который встречается наиболее часто. Опухоль развивается в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У пациенток с патогенетическим вариантом рака эндометрия I типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высококодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз [4, 5].

Гиперплазия эндометрия проявляется аномальными маточными кровотечениями (АМК) в виде обильных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном менструальном цикле или олигоменорее [2]. Безусловно, АМК влияет на физические, эмоциональные, сексуальные и профессиональные аспекты жизни женщин, ухудшая качество жизни. В случаях острого и сильного кровотечения женщинам может потребоваться срочное лечение с назначением кровоостанавливающих средств. В определенных ситуациях могут потребоваться и хирургические методы лечения [6, 7].

#### *Этиология и патогенез гиперплазии эндометрия*

Одной из ведущих причин развития гиперплазии эндометрия является абсолютная или относительная гиперэстрогения. Под влиянием эстрогена в отсутствие действия прогестерона, вызывающего дифференцировку эндометрия, при участии некоторых аутокринных факторов и торможения апоптоза происходит стимуляция клеточного деления, повышается возможность образования атипичных клеток и, следовательно, риск развития карциномы. Формирование гиперплазии эндометрия происхо-

дит через следующие этапы: пролиферация, железистая гиперплазия, железисто-кистозная гиперплазия, аденоматозная без атипии и атипическая гиперплазия [2, 8].

Эстроген вызывает морфологические изменения в матке, проявляющиеся нарушением структуры люминального и железистого эпителия, увеличением количества и изменением формы желез, морфологическими изменениями в эпителиальных клетках. L. Deligdisch и S. Silverberg в 2000 г. описали эти изменения слизистой матки при гиперэстрогении, а в 2001 г. A. Gunin и соавт. подтвердили этиологическую связь гиперплазии эндометрия с повышенной чувствительностью эндометрия к эстрогену. Аналогичные результаты получены в работе В.Н. Прилепской, доказавшей, что в эндометрии женщин без гиперплазии эндометрия содержание рецепторов эстрадиола существенно ниже, чем в образцах ткани при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. В то же время количество рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании гиперплазии уменьшается [9].

На сегодняшний день рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре женской смертности. Для лечения данной формы рака зачастую используют тамоксифен. Тамоксифен относится к пероральным селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов и с адьювантной целью может назначаться на длительный период (5–10 лет). Известно, что использование тамоксифена ассоциируется с повышенным риском развития гиперплазии, полипов и рака эндометрия, а также саркомы матки. В основе механизма развития патологических состояний эндометрия лежит эстрогеноподобное действие тамоксифена, которое может обуславливать избыточную пролиферацию стромального компонента и гиперплазию базального слоя эндометрия и, соответственно, увеличение его толщины. Также возможно увеличение размеров матки за счет роста лейомиоматозных узлов и очагов аденомиоза. Тамоксифен-индуцированные альтерации эндометрия не относятся к истинной гиперплазии эндометрия, и их возникновение не должно быть поводом для прекращения лечения антиэстрогенами, поскольку положительное влияние препарата в лечении больных раком молочной железы значительно превышает риск развития рака эндометрия [10].

Факторы риска гиперплазии эндометрия можно разделить на три группы. К первой группе относятся: раннее менархе или поздняя менопауза, бесплодие, ановуляция, обусловленная фазой менопаузального перехода и/или синдромом полики-

стозных яичников. Вторая группа включает в себя ятрогенные факторы (монотерапия эстрогенами или тамоксифеном). К третьей группе относятся сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и синдром Линча, а также эстрогенсекретирующие опухоли яичников) [2].

#### *Диагностика гиперплазии эндометрия*

В клинических рекомендациях основным диагностическим методом гиперплазии эндометрия является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. УЗИ органов малого таза, проводимое при возможности в первую фазу цикла или на фоне АМК, рассматривается как скрининговая процедура для оценки эндо- и миометрия. В репродуктивном возрасте увеличение М-эхо более 7–8 мм на 5–7-й дни цикла при неоднородной структуре с эхогенными включениями позволяет заподозрить гиперплазию эндометрия. Четких эхографических признаков гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте нет, в связи с чем диагностическая значимость УЗИ для выявления гиперплазии эндометрия у женщин данной возрастной группы ограничена. Согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESTRO у женщин в постменопаузе толщина эндометрия до 11 мм при отсутствии кровянистых выделений из половых путей считается допустимой и не требует дополнительного обследования [2, 10].

Гиперплазия эндометрия при УЗИ характеризуется диффузным утолщением М-эхо, его несоответствием фазе менструального цикла или менопаузе, повышенной эхогенностью. Структура эндометрия может быть однородной либо неоднородной. Эндометрий может содержать множественные мелкие анэхогенные включения, представляющие собой кистозно-расширенные железы. Контуры эндометрия (граница эндометрий – миометрий) ровные, четкие. В случае гиперплазии эндометрия на фоне приема тамоксифена при трансвагинальном УЗИ эстрогеноподобное действие данного препарата (развитие кистозной атрофии эндометрия) проявляется увеличением толщины эндометрия за счет стромальной пролиферации, возникновением субэндометриальных кист, неровностью границы эндометрий/миометрий, эндометрий приобретает вид «пчелиных сот». При оценке других показателей в случае тамоксифен-индуцированных изменений эндометрий аваскулярный, мягкий в режиме соноэластографии, жидкость в полости матки отсутствует [10, 11].

В свою очередь толщина эндометрия тесно связана со многими гинекологиче-

скими симптомами. Измерение толщины эндометрия также является важным инструментом для оценки неблагоприятных симптомов, таких как кровотечение у женщин в постменопаузе. Исследования акушеров-гинекологов из Китая показали, что в общей сложности 7 из 1758 женщин в постменопаузе с толщиной эндометрия < 5 мм имели гиперплазию эндометрия. Однако среди 1862 женщин в постменопаузе с толщиной эндометрия  $\geq 5$  мм у 21 была гиперплазия эндометрия. Результаты метаанализа показали, что существует связь между толщиной эндометрия  $\geq 5$  мм и АМК. Частота АМК при толщине эндометрия < 5 мм составила 0,398% (7/1,758), а частота АМК при толщине эндометрия  $\geq 5$  мм составила 1,128% (21/1,862) (OR = 0,39, 95% ДИ: от 0,18 до 0,87, P = 0,02) [12]. Другие зарубежные исследования показали, что медиана толщины эндометрия при доброкачественной гистологии в постменопаузе составляла 7 мм против 16 мм при предраке или злокачественном процессе (p < 0,001). Риск злокачественности был более чем в три раза выше при кровотечении по сравнению с бессимптомными пациентами, как с гиперплазией, так и с полипом (OR 3,39, 3,79). У бессимптомных пациенток риск развития рака был одинаковым для отдельных отрезков (5, 8 и 12 мм), статистически значимым только для 12 мм, в то время как у пациенток с симптомами риск был высоким для всех отрезков [13, 14]. Данный анализ демонстрирует, что развитие АМК на фоне гиперплазии эндометрия является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении рака эндометрия. Безусловно, УЗИ является доступным скрининговым методом диагностики гиперплазии эндометрия, с помощью которого можно прогнозировать развитие АМК в постменопаузе, но окончательный диагноз можно установить только по результатам гистологического заключения.

На сегодняшний день для забора образцов эндометрия существует два способа. Первый – это аспирационная биопсия, которая позволяет проводить взятие материала для гистологического исследования в амбулаторных условиях. Второй способ – лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. Данная манипуляция является более сложной, так как требует определенной подготовки и проведения общей анестезии. Исследования зарубежных акушеров-гинекологов показали, что у пациенток, у которых предоперационный образец был получен с помощью выскабливания полости матки, результаты гистологии были более

точными, чем у тех, кто перенес аспирационную биопсию (21,0% против 36,7%;  $P = 0,008$ ). Кроме того, при оценке окончательной частоты патологического перехода гиперплазии в карциному эндометрия между двумя методами забора эндометрия было отмечено значительно меньше случаев после выскабливания полости матки, чем после аспирационной биопсии (15,0% против 27,3%;  $P = 0,022$ ) [15].

Гистология является золотым стандартом для оценки состояния эндометрия. Появление устройств для взятия проб эндометрия предоставило новые возможности для скрининга рака эндометрия. В зарубежной литературе описано устройство для взятия эндометрия. Данное устройство использовалось для сбора микромасштабной ткани эндометрия путем кругового соскабливания, которое можно назвать «внутриматочной чисткой». В отличие от других устройств для сбора эндометрия (таких как отсасывающие устройства), лезвия на кольце для сбора материала устройства касаются ткани эндометрия, которая не отвалилась. После открытия кольца для сбора в полости матки оно совместимо с полостью матки, что максимально обеспечивает полноту сбора образцов. Могут быть взяты образцы с четырех стенок и углов полости матки. Учитывая тонкую структуру и гибкий материал устройства, его можно свободно вводить в полость матки и извлекать из нее, не требуя расширения шейки матки, что делает эту процедуру минимально инвазивной, безболезненной, безопасной и удобной [16].

Гистероскопия обеспечивает проведение биопсии или диагностического выскабливания полости матки с удалением очаговых поражений, включая полипы эндометрия или субмукозные миоматозные узлы под визуальным контролем. Согласно клиническим рекомендациям контроль гистероскопии при диагностическом выскабливании должен выполняться по возможности. За рубежом был проведен анализ точности совпадения результатов гистероскопии и гистологического исследования, который продемонстрировал, что общий процент совпадения результатов гистероскопической биопсии и окончательной патологии, полученной при гистерэктомии, составил 73% (из 408 патологических образцов). Общая визуальная точность была рассчитана с чувствительностью 93,1%, специфичностью 52,1%, 90,4% положительной прогностической ценности и 61,0% отрицательной прогностической ценности. Визуальная точность для доброкачественной патологии, как правило, была

выше по сравнению с таковой для злокачественных поражений. Визуальная точность была удовлетворительной для диагностики карциномы эндометрия с чувствительностью и специфичностью 71,4 и 98,9% соответственно, но недостаточной для диагностики гиперплазии с чувствительностью и специфичностью 25,0 и 96,6% соответственно. Следовательно, можно сделать вывод, что гистероскопия является адекватным и надежным инструментом для оценки доброкачественной патологии в полости матки. Визуальных результатов может быть недостаточно, и для повышения точности диагностики может потребоваться направленная биопсия [2, 17, 18].

#### *Лечение гиперплазии эндометрия*

Согласно клиническим рекомендациям первой линией терапии является локальное воздействие левоноргестрела (ЛНГ) в форме внутриматочной терапевтической системы [2]. Регрессия гиперплазии эндометрия при применении ЛНГ-содержащей системы, продемонстрировала большую эффективность по сравнению с применением пероральных гестагенов при краткосрочном наблюдении (до шести месяцев) (ОШ 2,94, ДИ 2,10–4,13).

Это говорит о том, что, если регрессия гиперплазии эндометрия после лечения пероральными гестагенами составляет 72%, регрессия гиперплазии эндометрия после лечения ЛНГ-содержащей системы составляет от 85 до 92%. При длительном наблюдении (12 месяцев) регрессия гиперплазии эндометрия с помощью ЛНГ-содержащей системы по сравнению с пероральными гестагенами продемонстрировала большую эффективность (ОШ 3,80, ДИ 1,75–8,23). Вторичные результаты ЛНГ-содержащей системы могут быть связаны с меньшим количеством гистерэктомий (ОШ 0,26, ДИ 0,15–0,46), меньшим количеством отказов от лечения в связи с побочными эффектами от приема гормональных препаратов (ОШ 0,41, ДИ 0,12–1,35) и удовлетворенностью лечением (ОШ 5,28, ДИ 2,51–11,10) [19–21].

Вероятно, ЛНГ-содержащая система снижает частоту гиперплазии эндометрия при применении тамоксифена у больных раком молочной железы в течение длительного периода наблюдения (от 24 до 60 месяцев) (OR 0,13, 95% ДИ 0,03–0,67). Это говорит о том, что если вероятность гиперплазии эндометрия после одного только наблюдения за эндометрием составляет 2,8%, то вероятность при применении ЛНГ-содержащей системы с наблюдением за эндометрием составит от 0,1 до 1,9% [22]. К сожалению, в отечественной литературе нет описаний

применения ЛНГ-содержащей системы у пациенток, страдающих раком молочной железы и принимающих тамоксифен. Данный факт ограничивает использование ЛНГ-содержащей системы для лечения и профилактики гиперплазии эндометрия на фоне приема тамоксифена.

Гиперплазия эндометрия зачастую сочетается с ожирением и инсулинорезистентностью. Совсем недавно метформин был предложен в качестве вспомогательного препарата для лечения гиперплазии эндометрия. Последние данные свидетельствуют о том, что метформин обладает противоопухолевой активностью, ингибируя пролиферацию клеток и рост опухоли. После трех месяцев терапии у 27 (93,1%) женщин в группе, получающих метформин + прогестерон при биопсии эндометрия не было обнаружено гиперпластических процессов. Ответ на лечение в данной группе пациенток был статистически выше, чем ответ в группе пациенток, которые получали только прогестерон (19 женщин, 70,4%) [23, 24]. Также нельзя и исключать хирургические методы лечения ожирения. На сегодняшний день проведено немало исследований, показывающих положительное влияние бариатрической хирургии на снижение веса и факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия у пациенток с ожирением. Так, в своем проспективном когортном исследовании на базе Манчестерского университета оценили результаты хирургических вмешательств у 72 женщин, перенесших такие бариатрические операции, как обходной анастомоз желудка по Ру и рукавная резекция желудка. Перед операциями результаты биопсии эндометрия и его гистологического исследования были следующими: пролиферативный тип – 43%, недостаточный – 27%, секреторный – 20%, гиперплазия эндометрия – 10%. При контрольном анализе исследователями получены нормальные показатели патогистологического исследования у женщин в группе с гиперплазией. В этом же исследовании 20 женщин прошли метаболический анализ, который продемонстрировал снижение показателей гликемии натощак, улучшенную чувствительность к инсулину и снижение уровня свободных жирных кислот [25].

Согласно клиническим рекомендациям при сочетании гиперплазии эндометрия с миомой матки или внутренним эндометриозом рекомендуется применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ). Гн-РГ представляет собой декапептид гипоталамуса, регулирующий секрецию гонадотропинов гипофизом. К концу 1980-х

гг. суперактивные аналоги Гн-РГ и соответствующие депо-препараты стали широко распространены в медицинской практике. Лечение обычными дозами аГн-РГ, которые подавляют секрецию гипофизарного гонадотропина и выработку эстрогена яичниками, стало частью терапии, направленной на сохранение фертильности, как отдельно, так и в комбинации с ЛНГ-содержащей системой. Было доказано, что аГн-РГ способны ингибировать рост опухолевых клеток за счет повышения уровня инозитол фосфата и инициирования протеинкиназных путей [2, 26–28].

Абляция эндометрия включает в себя ряд процедур, выполняемых под гистероскопическим контролем, предназначенных для разрушения эндометрия с целью лечения симптомов обильных менструальных кровотечений, связанных с патологией эндометрия. В клинических рекомендациях абляция эндометрия не рекомендуется с целью лечения гиперплазии эндометрия, хотя применяется за рубежом. В исследованиях зарубежных акушеров-гинекологов абляция эндометрия продемонстрировала большую эффективность по сравнению с ЛНГ-содержащей системой в лечении обильных менструаций, связанных с гиперплазией эндометрия. ЛНГ-содержащая система, конечно, имеет ряд преимуществ, таких как обратимость и более низкая цена лечения. При абляции эндометрия происходит утрата фертильности, что позволяет применять данный метод только у женщин, завершивших свои репродуктивные планы [2, 29–31].

В случаях незаинтересованности пациентки в реализации репродуктивной функции, при прогрессировании гиперплазии эндометрия в атипическую гиперплазию эндометрия, при рецидиве гиперплазии эндометрия после 12-месячного курса лечения, при отказе пациентки от консервативного лечения решается вопрос о гистерэктомии. Атипичная гиперплазия эндометрия представляет собой предраковое поражение эндометрия, связанное с 40% риском сопутствующего рака эндометрия во время гистерэктомии. Хотя большинство случаев рака эндометрия, диагностированных во время гистерэктомии по поводу атипической гиперплазии эндометрия, имеют низкий риск и низкую стадию. Приблизительно у 10% пациенток, у которых в конечном итоге диагностирован рак эндометрия, будет заболевание высокого риска, которое потребует оценки состояния лимфатических узлов для принятия решений об адьювантной терапии. Учитывая эти риски, некоторые врачи предпочитают направлять пациенток

к гинекологу-онкологу для окончательного лечения. Направление к гинекологу-онкологу может быть оправдано у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и толщиной эндометрия по УЗИ  $\geq 2$  см, учитывая повышенную частоту сопутствующего рака и потенциальную необходимость оценки состояния лимфатических узлов [2, 32–34].

### Закключение

Гиперплазия эндометрия является актуальной проблемой на сегодняшний день, поскольку является фактором риска рака эндометрия и приводит к снижению качества жизни женщин за счет развития АМК. Часто гиперплазия эндометрия сопровождается прием тамоксифена у пациенток, страдающих раком молочной железы, что еще в большей степени ухудшает психологическое состояние у данной группы больных и повышает риск развития рака эндометрия. Диагностика гиперплазии эндометрия основана на результатах УЗИ органов малого таза и гистологического исследования. «Золотым стандартом» лечения гиперплазии эндометрия является ЛНГ-содержащая система, которая за счет локального действия снижает частоту появлений побочных эффектов от применения системных гормонов и тем самым повышает удовлетворенность пациенток от лечения.

### Список литературы

- Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human reproduction update*. 2017. Vol. 23. No. 2. P. 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
- Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. «Гиперплазия эндометрия». 35 с.
- Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B., Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2022. Vol. 306. No. 2. P. 407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5.
- Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгин Д.С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020. № 5 (1). С. 57–63.
- Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. «Рак тела матки и саркомы матки». 68 с.
- Benetti-Pinto C.L., Rosa-E-Silva A.C.J.S., Yela D.A., Soares Júnior J.M. Abnormal Uterine Bleeding. *Revista brasileira de ginecologia obstetrica*. 2017. Vol. 39. No. 7. P. 358–368. DOI: 10.1055/s-0037-1603807.
- Wouk N., Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *American family physician*. 2019. Vol. 99. No. 7. P. 435–443. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932448/> (дата обращения: 12.12.2022).
- Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. Москва: Практическая медицина, 2017. 67 с.
- Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика // *Проблемы репродукции*. 2018. № 24 (5). С. 53–57.
- Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А., Семглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Юренина С.В., Якушевская О.В. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. № 67 (6). С. 69–78.
- Тихоненко И.В. Возможности комбинированного применения цветового доплерографического картирования и режима объемного сканирования в ультразвуковой диагностике доброкачественной патологии эндометрия // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017. № 7 (2). С. 176–194.
- Su D., Li L., Zhong M., Xia Y. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*. 2021. Vol. 10. No. 10. P. 10840–10848. DOI: 10.21037/apm-21-2516.
- Vinklerová P., Felsing M., Frydová S., Ovesná P., Hausnerová J., Weinberger V. Is the finding of endometrial hyperplasia or corporal polyp an mandatory indication for biopsy? *Ceska gynekologie*. 2020. Vol. 85. No. 2. P. 84–93. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527101/> (дата обращения: 12.12.2022).
- Vinklerová P., Ovesná P., Bednaříková M., Minář L., Felsing M., Hausnerová J., Weinberger V. Does an Endometrial Cancer Diagnosis among Asymptomatic Patients Improve Prognosis? *Cancers*. 2021. Vol. 14. No. 1. P. 115. DOI: 10.3390/cancers14010115.
- Hwang W.Y., Suh D.H., Kim K., No J.H., Kim Y.B. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagnostic pathology*. 2021. Vol. 16. No. 1. P. 7. DOI: 10.1186/s13000-020-01065-0.
- Zhang G., Wang Y., Liang X.D., Zhou R., Sun X.L., Wang J.L., Wei L.H. Microscale endometrial sampling biopsy in detecting endometrial cancer and atypical hyperplasia in a population of 1551 women: a comparative study with hysteroscopic endometrial biopsy. *Chinese medical journal*. 2020. Vol. 134. No 2. P. 193–199. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001109.
- Bar-On S., Ben-David A., Rattan G., Grisaru D. Is outpatient hysteroscopy accurate for the diagnosis of endometrial pathology among perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause*. 2018. Vol. 25. No. 2. P. 160–164. DOI: 10.1097/GME.0000000000000961.
- Al Nemer A.M., Al Bayat M.I., Al Qahtani N.H. The accuracy of endometrial sampling for the diagnosis of patterns of endometrial pathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. More conservative therapeutic approaches. *Saudi medical journal*. 2019. Vol. 40. No. 8. P. 815–819. DOI: 10.15537/smj.2019.8.24449.
- Mittermeier T., Farrant C., Wise M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *The cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 9. No. 9. P. CD012658. DOI: 10.1002/14651858.
- Fedotcheva T.A., Fedotcheva N.I., Shimanovsky N.L. Progestins as Anticancer Drugs and Chemosensitizers, New Targets and Applications. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No. 10. P. 1616. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101616.
- Kong W.Y., Liu Z.A., Zhang N., Wu X., Zhao X.B., Yan L. A Prospective Cohort Study of Metformin as an Adjuvant Therapy for Infertile Women With Endometrial Complex Hyperplasia/Complex Atypical Hyperplasia and Their Subsequent Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Frontiers in endocrinology*. 2022. No. 13. P. 849794. DOI: 10.3389/fendo.2022.849794.
- Romero S.A., Young K., Hickey M., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *The cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 12. No. 12. P. CD007245. DOI: 10.1002/14651858.

23. Tehranian A., Ghahghaei-Nezamabadi A., Arab M., Khalagi K., Aghajani R., Sadeghi S. The impact of adjunctive metformin to progesterone for the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in a randomized fashion, a placebo-controlled, double blind clinical trial. *Journal gynecology obstetrics human reproduction*. 2021. Vol. 50. No. 6. P. 101863. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101863.
24. Shareef M.A., Sofy A.A., Abdelsattar A.T., Masoud A.T., Farhat A.M., Maarouf H. Effect of metformin on proliferative markers in women with endometrial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2022. Vol. 19. No. 1. P. 35–44. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.26257.
25. Иванов М.Д., Парсаданян А.М., Каспарова А.Э. Хирургические методы лечения ожирения как факторов риска атипичической гиперплазии эндометрия // Ульяновский медицинко-биологический журнал. 2022. № 2. С. 70–80.
26. Emons G., Gründker C. The Role of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) in Endometrial Cancer. *Cells*. 2021. Vol. 10. No 2. P. 292. DOI: 10.3390/cells10020292.
27. Aimagambetova G., Terzic S., Laganà A.S., Bapayeva G., la Fleur P., Terzic M. Contemporary Fertility-Sparing Management Options of Early Stage Endometrioid Endometrial Cancer in Young Nulliparous Patients. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 11. No. 1. P. 196. DOI: 10.3390/jcm11010196.
28. Mitra S., Lami M.S., Ghosh A., Das R., Tallei T.E., Fatimawali, Islam F., Dhama K., Begum M.Y., Aldahish A., Chidambaram K., Emran T.B. Hormonal Therapy for Gynecological Cancers: How Far Has Science Progressed toward Clinical Applications? *Cancers*. 2022. Vol. 14. No. 3. P. 759. DOI: 10.3390/cancers14030759.
29. Munro M.G. Endometrial ablation. Best practice and research. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018. No. 46. P. 120–139. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.003.
30. Beelen P., van den Brink M.J., Herman M.C., Geomini P.M.A.J., Dekker J.H., Duijnhoven R.G., Mak N., van Meurs H.S., Coppus S.F., van der Steeg J.W., Eising H.P., Massop-Helmink D.S., Klinkert E.R., Nieboer T.E., Timmermans A., van der Voet L.F., Veersema S., Smeets N.A.C., Schutte J.M., van Baal M., Bossuyt P.M., Mol B.W.J., Berger M.Y., Bongers M.Y. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021. Vol. 224. No. 2. P. 187.e1–187.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.016.
31. Van den Brink M.J., Beelen P., Herman M.C., Geomini P.M., Dekker J.H., Vermeulen K.M., Bongers M.Y., Berger M.Y. The levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2021. Vol. 128. No. 12. P. 2003–2011. DOI: 10.1111/1471-0528.16836.
32. Vetter M.H., Smith B., Benedict J., Hade E.M., Bixel K., Copeland L.J., Cohn D.E., Fowler J.M., O'Malley D., Salani R., Backes F.J. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020. Vol. 222. No. 1. P. 60.e1–60.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.002.
33. Lou Y., Liao J., Shan W., Xu Z., Chen X., Guan J. Menopausal Status Combined with Serum CA125 Level Significantly Predicted Concurrent Endometrial Cancer in Women Diagnosed with Atypical Endometrial Hyperplasia before Surgery. *Diagnostics*. 2021. Vol. 12. No. 1. P. 6. DOI: 10.3390/diagnostics12010006.
34. Carabineanu A., Zaharia C., Blidisel A., Iliina R., Miclaus C., Ardelean O., Preda M., Mazilu O. Risk of More Advanced Lesions at Hysterectomy after Initial Diagnosis of Non-Atypical Endometrial Hyperplasia in Patients with Postmenopausal Bleeding and Oral Anticoagulant Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57. No. 10. P. 1003. DOI: 10.3390/medicina57101003.