



СОВРЕМЕННЫЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Пулатова Нигора Собировна¹, Йигиталиев Алишер Баходир угли²,

Латифжонова Гулноза Эркинжон кизи².

1. Ферганский областной филиал Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии.
2. Ферганский медицинский институт общественного здоровья, кафедра Урологии и онкологии.

Аннотация: В статье проводится анализ данных за последние годы по комплексной диагностике атипичной гиперплазии эндометрия. Приведены данные по гормонотерапии, абляции, хирургического лечения. Четко характеризуются результаты лечения в зависимости от периода менструального цикла у женщин при атипичной гиперплазии эндометрия. Какие результаты имела комбинированная гормонотерапия с учетом эффективности и выбор тактики лечения при рецидивах атипичной гиперплазии эндометрия описаны подробно. Кроме того, указана эффективность лечения при проведении хирургического лечения.

Ключевые слова: Гиперплазия эндометрия, простая гиперплазия эндометрия, атипичная гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, интраэпителиальная неоплазия, гормонотерапия, медроксипрогестерон ацетат, гонадотропный релизинг гормон, консервативное лечение.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) долгое время протекает бессимптомно и часто остается нераспознанной вплоть до развития рака эндометрия (РЭ). Диагноз ГЭ ставится после биопсии эндометрия, выполняемой в связи с появлением маточных кровотечений или обнаружением утолщения эндометрия при проведении (часто по другим показаниям) трансвагинального УЗИ [1, 2, 3]. Клиническая значимость ГЭ определяется, в первую очередь, тем, что некоторые формы ГЭ являются предраковым состоянием, либо могут сопутствовать раку эндометрия [4].

Гиперплазию эндометрия по-прежнему считают основой для формирования злокачественной трансформации слизистой тела матки. Однако наиболее высокая онкологическая настороженность отмечается при атипичической гиперплазии (АГ) слизистой. По данным разных авторов, частота перехода этой гиперплазии в рак эндометрия варьирует в пределах 10–40% и определяется ее морфологическими особенностями, длительностью рецидивирования заболевания, возрастом пациенток и наличием сопутствующих эндокринопатий [5, 6, 7, 8]. С морфологических позиций АГ относят к предраковым изменениям эндометрия.

Атипичическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) представляет собой большое многообразие морфологических форм гиперплазированной слизистой полости матки, которые располагаются в диапазоне между типичной доброкачественной гиперплазией и явно выраженной карциномой эндометрия [9, 10].

Атипичическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предраковым процессом. Более того, при установлении диагноза по результатам диагностического выскабливания или аспирационной биопсии эндометрия имеется вероятность сосуществования АГЭ и рака эндометрия (РЭ), но его очаги могут быть не выявлены из-за того, что не попали в материал соскоба (аспирата) или были пропущены при обработке в процессе приготовления гистологических препаратов.

В 2019 г. авторы из России представили метаанализ англоязычных публикаций по самостоятельной гормонотерапии (СГТ) атипичической гиперплазии (АГЭ) и рака эндометрия (РЭ). Основываясь на данных результатах большинства работ работы, можно сказать, что АГЭ во многих случаях становится причиной развития рака тела матки. Перерождение процесса в отсутствие лечения происходит в 1–14% случаев. В постменопаузальном возрасте встречаемость данного заболевания более выражена по сравнению с другими возрастными категориями [11].

АГЭ по сравнению с ПГЭ и КГЭ выявляется у женщин более молодого возраста, в каждом четвертом случае не имеет клинической манифестации, формировалась на фоне регулярного ритма менструаций ($p < 0,05$). В этих случаях показаниями к



проведению гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания является результаты ультразвукового исследования или ановуляторное бесплодие [12].

На долю ГПЭ среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50%. Согласно литературным данным в странах Западной Европы регистрируется до 200000 новых случаев ГЭ в год. До 40% женщин молодого возраста подвергаются хирургическому лечению, что приводит к потере репродуктивной функции. Частота трансформации ГПЭ в РЭ варьирует, составляя менее 10% для простой ГЭ, 2% – для сложной и до 25% – для атипичской гиперплазии эндометрия (АГЭ). При сложной ГЭ без атипии риск развития АГЭ составляет 7%, а РЭ – 15% [13, 14, 15].

Лапароскопическая гистерэктомия считается более предпочтительной вследствие снижения сроков госпитализации, уменьшения интенсивности послеоперационных осложнений, а также более быстрого послеоперационного восстановления [16].

По данным ученых Великобритании проведен анализ эффективности различных методов, при этом только 34 статьи содержали результаты лечения ≥ 5 пациенток и были включены в метаанализ. Максимальное число наблюдений в одной публикации не превышало 45 больных. Общее число больных РЭ составило 408 наблюдений, АГЭ – 151 наблюдение. Получены следующие показатели эффективности гормонотерапии: при РЭ – 76,2%, при АГЭ сочетанной гормонотерапии – 85,6%, при этом отличительной чертой (СГТ) является крайне высокая частота рецидивов. По результатам метаанализа, для АГЭ этот показатель составляет 26%, для РЭ – порядка 40%. Эти данные имеют принципиальное значение при планировании органосохраняющего лечения, поскольку в случае стандартного хирургического подхода, в отличие от гормонотерапии, пациентка более чем в 95% случаев будет излечена с минимальной вероятностью прогрессирования и смерти от рака. В противовес высокому риску рецидивов после СГТ следует привести реальную возможность реализации репродуктивной функции. Частота родов после



гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не отличается и составляет 28% и 26% соответственно [17].

При верификации АГЭ или интраэпитеальной неоплазии (ИЭН) вероятность развития инвазивного рака эндометрия достигает 60%. В связи с этим для данной категории пациенток предпочтительна пангистерэктомия [18]. Однако при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию следует рассматривать консервативное лечение с использованием пролонгированного режима агонистов ГнРГ. Так или иначе терапия должна быть направлена на полное излечение заболевания, стабилизацию процесса и профилактику неотрансформации [19]. Продолжительность оценки ответа на проводимую терапию должна составлять 6 мес с последующим достижением плато в течение 12 мес. Согласно данным литературы, показатель регрессии составляет 55-92%, а рецидивов - 3-55% [20].

Исследования результаты по рецидивам после первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ в России и Республики Узбекистан до настоящего времени не публиковались.

Результаты лечения АГЭ препаратом ДМПА у больных с нормальной массой тела и ожирением представлены в работе. Выявлено, что атрофия эндометрия на фоне 6-месячного лечения АГЭ препаратом ДМПА несколько чаще диагностирована у больных с ожирением, в стадии пролиферации у женщин с нормальной массой тела. Это, вероятно, связано с большим средним возрастом пациенток с ожирением ($51,7 \pm 3,8$ года) по сравнению с аналогичными группами женщин с нормальной массой тела ($46,5 \pm 2,9$ года) [21].

Изучены некоторые гормональные параметры (ЛГ, ФСГ, пролактин, Э2, ПГ) в сыворотке крови у женщин репродуктивного и постменопаузального возрастов с АГЭ на фоне 6-месячного введения ДМПА. Полученные данные показали, что в результате применения ДМПА изменилось количественное значение гормонов гипофиза и яичников (ЛГ, ФСГ, пролактина, Э2, ПГ) как у женщин в репродуктивном возрасте,



так и в постменопаузальном (уменьшение содержания ЛГ и ФСГ, снижение уровня Э2) [21].

Уровни гонадотропных гормонов и половых стероидов через 3 месяца после окончания лечения почти соответствовали исходным значениям. Все пациентки находились под наблюдением в течение 3-х лет. Через 2 года после окончания лечения у 2 (6,25%) больных был выявлен рецидив АГЭ, им произведена экстирпация матки с придатками [21].

Результаты проведенного исследования Пушкарев В.А. и соавт., 2010г. по применению агонистов ГнРГ (диферелина) в качестве лекарственных средств при лечении АГЭ у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов свидетельствуют об их достаточно высокой эффективности. Использование препаратов данной группы дает возможность большинству больных АГЭ избежать оперативного лечения [21].

По данным некоторых авторов традиционная тактика лечения больных с АГ эндометрия предусматривает проведение гормональной терапии (антигормоны) в течение 3 мес. с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой, а при отсутствии клинического и/или морфологического эффекта показано хирургическое вмешательство [22, 23]. Объем хирургического вмешательства определяется рядом факторов (возраст пациентки, репродуктивный анамнез, сопутствующие генитальные и экстрагенитальные заболевания и др.) и может носить как органосохраняющий (гистерэктомия), так и органосберегающий характер (внутриполостная абляция эндометрия с помощью высоких энергий). Однако применение хирургических методов, в том числе абляции эндометрия, в репродуктивном периоде следует рассматривать как крайнюю меру, когда исчерпаны все возможности консервативного лечения. Более того, во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом. В различные годы для консервативного лечения больных предраком эндометрия применяли прогестагены, антиэстрогены, антигонадотропины.

Терапевтический эффект этих групп лекарственных средств при атипической патологии слизистой тела матки варьирует от 17 до 47% [24].

Термин **абляция эндометрия** обозначает различные методы электрохирургического воздействия на эндометрий – деструкцию слизистой оболочки с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик). Проблема выбора того или иного метода абляции эндометрия обсуждается до сих пор [25].

Существуют несколько методов абляции эндометрия:

- 1) радиоволновая абляция – принцип внутриматочной баллонной терапии (GYNECARE THERMACHOICE);
- 2) лазерная абляция (система ELITT);
- 3) криодеструкция эндометрия;
- 4) абляция горячим раствором (система НТА);
- 5) абляция паром (система AEGEA Vapor);
- 6) биполярная коагуляция (система NovaSure);
- 7) монополярная гистерорезектоскопия с использованием электродов с широкой рабочей поверхностью (шар, бочонок, каток и др.).

С целью более глубокого воздействия на эндометрий и одновременного получения биоптатов для уточнения диагноза при патологии эндометрия возможно использование **гистерорезектоскопии**. Данная манипуляция подразумевает удаление эндометрия с полным уничтожением его базального слоя и подлежащего миометрия на глубину 3–4 мм и более. Среди преимуществ гистерорезектоскопии как альтернативы радикальному хирургическому лечению у больных с гиперпластическими процессами эндометрия выделяют меньшую травматичность, более высокую экономичность (в частности, за счет сокращения длительности пребывания в стационаре) и уменьшение длительности операции (средняя продолжительность гистерэктомии составляет 60 мин, а гистерорезектоскопии – 15–40 мин) [26].

По данным некоторых авторов (Ласей Ж.В. и соавт. 2010г.) проведение больным с диагнозом АГЭ - хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками целесообразным. При этом в операционном материале нередко обнаруживается рак

эндометрия (РЭ). По данным литературы, частота обнаружения РЭ в операционном материале у больных с диагнозом АГЭ колеблется в пределах 10–50 % [27]. Такой разброс данных может быть связан с различными причинами. При этом имеют значение возраст больных, степень выраженности атипических изменений в архитектонике эндометриальных желез и в эпителии, выстилающем железы, локализация очагов АГЭ – в эндометриальном полипе, среди простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ) или сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ) без атипии, на фоне атрофического эндометрия.

Результаты хирургического лечения больных с предоперационным диагнозом АГЭ показали, что в хирургическом гинекологическом отделении ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 2005 по 2008 г. До операции гистологические препараты всех больных были пересмотрены в патоморфологическом отделении диспансера. Всего было изучено 132 истории болезни. Помимо АГЭ у пациенток были и другие гинекологические заболевания, установленные до операции (миома матки, эндометриоз) или имевшиеся в анамнезе (полипоз, ПГЭ и СГЭ без атипии), нередко сочетание указанных изменений. Они сами по себе могли быть причиной АМК, что послужило поводом для обследования, позволившего выявить АГЭ. У 18 пациенток помимо данного заболевания, развившегося на фоне атрофических изменений эндометрия, других патологических изменений половых органов не наблюдалось. Возрастной состав больных был следующим: до 45 лет – 21 пациентка; 46–50 лет – 28; 51–55 лет – 21; 56–60 лет – 18; 61–65 лет – 17; 66–70 лет – 17; 71 год и старше – 10 пациенток. Всем пациенткам была проведена операция в объеме экстирпации матки с придатками [28]. По данным этих авторов при наличии АГЭ вероятность сосуществования РЭ, не выявленного при диагностическом выскабливании или аспирационной биопсии, достаточно высокая даже у больных моложе 50 лет. Поэтому радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками следует считать оправданным всем больным. В то же время вероятность полного удаления АГЭ при выскабливании предоставляет возможность выбора



между радикальным хирургическим вмешательством и консервативной тактикой ведения больной.

Для лечения гиперплазии эндометрия основными используемыми прогестагенными препаратами являются оральный мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат. Однако, по данным японского исследования 2015 г., применение медроксипрогестерона сопровождается очень высокой частотой рецидива. Девяти из 27 пациенток в итоге выполнили гистерэктомию с придатками [29]. При лечении медроксипрогестерона ацетатом наблюдаются также многочисленные побочные эффекты, такие как головная боль и тошнота. Кроме того, использование медроксипрогестерона приводит к увеличению частоты тромбозэмболических осложнений [30].

Эффективной схемой лечения АГЭ является также сочетанное применение агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (ГнРГ) и ВГС [9]. Агонисты ГнРГ подавляют гипоталамо-гипофизарную систему и блокируют секрецию гонадотропина, тем самым препятствуя образованию эстрогенов. Таким образом, агонисты ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки эндометрия [31].

В настоящее время важным этапом лечения АГЭ является использование гистерорезектоскопии как способа сохранить фертильность пациентки. Она представляет альтернативу радикальному хирургическому лечению для женщин с аномальными маточными кровотечениями и развитием АГЭ [32].

АГЭ у женщин, находящихся в пременопаузе или же в постменопаузе, является показанием для радикального хирургического лечения. Показанием к радикальному оперативному лечению также является отсутствие эффекта от консервативного лечения. Такая тактика лечения сформировалась из-за высоких рисков малигнизации АГЭ и невозможности своевременно выявить начальные стадии рака эндометрия при выполнении биопсии и других методов диагностики [33]. Так как вероятность сочетания АГЭ с раком эндометрия, не диагностированного до хирургического



лечения, достаточно высока, оптимальным методом лечения пациенток в пре- и постменопаузе является операция экстирпации матки с придатками и лимфодиссекцией, которую следует считать оправданной для данных больных [34]. По данным ряд авторов (Whyte J.S и соавт., 2010) у 67 пациенток с АГЭ, которым была проведена диссекция лимфатических узлов во время операции, у 25 пациенток (37,3%) обнаружена карцинома эндометрия в послеоперационном гистологическом исследовании [35].

В ретроспективном исследовании Perri и соавт. [36] представлены результаты СГТ у 27 больных в 2 клиниках в Израиле. Использовали высокие дозы гестагенов, в ряде случаев в сочетании с ВМС миреной. Полный ответ зарегистрирован у 24 (89%) пациенток, среди них у 15 (62%) в последующем выявлены рецидивы, 4 (16,6%) прооперированы. Повторный курс гормонотерапии получали 11 пациенток с рецидивами и во всех случаях зарегистрирован полный ответ, однако спустя 2–4 года в 5 случаях вновь установлены рецидивы. Авторы делают вывод о возможности проведения повторных курсов гормонотерапии по поводу рецидивов, но указывают на высокий риск рецидивов и сопутствующий риск рака яичников. В 2013 г. исследователи из Кореи (Park и соавт.) опубликовали наиболее крупное по числу больных исследование по рецидивам после СГТ, включавшее 45 пациенток. 12 больным выполнено хирургическое вмешательство, остальным 33 (73,3%) проведен повторный курс СГТ (39% АГЭ и 61% РЭ).

В качестве гормонотерапии у 30 больных использовали МПА 80–500 мг/сут и у 3 больных МА в дозе 80–160 мг. Длительность повторного курса в среднем составляла 6 мес (от 3 до 9 мес). У 5 больных излечения достичь не удалось, выполнено хирургическое лечение. Частота полного ответа составила 85% (28 больных).

Гистерэктомия, или удаление матки, является радикальным методом лечения гиперплазии эндометрия и полипов, применяемым в случаях высокого риска развития рака эндометрия, наличия тяжелой атипии или неуспешности других методов



лечения (Радзинский В.Е. и соавт., 2017). Этот метод несет с собой потерю фертильности и может иметь психологические последствия для пациентки, поэтому такое решение принимается с учетом всех возможных рисков и после обсуждения с врачом [37].

При АГЭ в пременопаузе показано хирургическое лечение – гистерэктомия. Однако при тяжелой сочетанной патологии, противопоказаниях к операции возможно использование внутриматочного вмешательства – абляции или резекции эндометрия. При этом большинство исследователей считают критерием эффективности эндохирургического лечения. Использование Бусерелина лонг ФС в предоперационной гормональной подготовки перед абляцией эндометрия значительно облегчает технику проведения операции и улучшает ее отдаленные результаты [38].

В связи с этим лечебная тактика при АГЭ должна быть такой же, как и при РЭ, но с необходимостью применения особого, индивидуального подхода по отношению к пациенткам, имеющим повышенный риск радикального оперативного вмешательства, и к женщинам, стремящимся во что бы то ни стало осуществить детородную функцию [39].

По данным Сиссоне М. и соавт. (2014) через два года после системного лечения прогестинами неатипическая гиперплазия редко прогрессирует в рак, но в 11,8% прогрессирует в атипическую гиперплазию, атипическая гиперплазия в 8,9% прогрессирует в рак эндометрия, независимо от проведенного лечения [40].

При АГЭ показано хирургическое лечение, так как у значительного числа больных высока вероят ность сосуществования АГЭ и РЭ, не выявленного при первоначальном исследовании. В то же время необходимо учитывать, что у каждой второй больной с предоперационным диагнозом АГЭ в удаленной матке не обнаруживают ни РЭ, ни АГЭ, при том, что эти боль ные не получали ГТ.



В настоящее время для лечения пациенток с АГЭ всё чаще используются *синтетические прогестины*, биологический эффект которых идентичен эндогенному прогестерону. Использование прогестинов приводит к снижению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и, соответственно, к торможению стероидогенеза в яичниках. Одновременно под действием прогестинов в яичниках развиваются изменения по типу кортико фиброза [41].

При АГЭ показано использование в непрерывном режиме (3 раза в неделю в течение 6 мес) медроксипрогестерона ацетата в дозе 100 мг или 17 оксипрогестерона капроната (17 ОК) в дозе 250 мг [42].

Атипичная гиперплазия эндометрия в пременопаузе и постменопаузе служит показанием для хирургического лечения – *гистерэктомии* [19]. Подобная тактика определяется, во-первых, высоким риском малигнизации АГЭ и, во-вторых, возможностью неадекватной диагностики при проведении биопсии эндометрия [20]. Тем не менее значение консервативной терапии велико и в этой возрастной категории больных, особенно при наличии факторов, создающих возможность (или необходимость) избежать операции [43].

Разработка *эндохирургических методов* воздействия на слизистую оболочку тела матки позволила пересмотреть традиционные подходы к терапии АГЭ. Впервые в 1981 г. M. Goldrath et al., которые успешно использовали лазерную деструкцию эндометрия для лечения меноррагий.

В исследовательской работе J.Y. Park и соавт. было показано, что в случае рецидива атипичной ГЭ или ИЭН на фоне отмены курса терапии прогестинами и при отсутствии показаний для радикального хирургического лечения можно назначить повторный курс прогестагенов (2-й этап) после 3-месячного курса с использованием агонистов ГнРГ. Эффективность второго этапа терапии достигает 85%. В случае второго рецидива заболевания на фоне отмены курса медикаментозной



терапии прогестагенами после морфологического контроля и исключения канцерогенной трансформации можно рекомендовать еще один - 3-й курс терапии (3-й этап) [44]. Такой подход требует дальнейшего изучения, поскольку пока вызывает много дискуссий.

Показаниями к хирургическому лечению при ГЭ служат [45, 46, 47]:

- АГЭ и неэффективность медикаментозной терапии;
- развитие атипии (верифицированная цитологическая атипия) в период лечения доброкачественной гиперплазии;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 12 мес;
- рецидивирующая ГЭ, при наличии сочетанных пролиферативных болезней миометрия (лейомиома матки, аденомиоз) после реализации репродуктивной функции;
- если пациентка не соблюдает рекомендации врачей, отказывается от лечения и последующего наблюдения либо объективно не может его применять.

Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии является предпочтительным методом излечения от болезни. Морцелляция матки во время гистерэктомии, выполняемой лапароскопическим доступом, также не рекомендована в связи с высоким риском диссеминации и малигнизации.

Пациенткам, страдающим АГЭ, абляция эндометрия и супрацервикальная гистерэктомия не рекомендуются, так как эти вмешательства не гарантируют полного излечения, а образование внутриматочных синехий после абляции может затруднить последующую диагностику и мониторинг состояния эндометрия [48].

Таким образом, проведенный анализ литературы показывают, что в лечении атипической гиперплазии эндометрия используются различные методы. По показателям рецидивирования и выживаемости хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии является ведущим, особенно среди пациенток с менопаузальным периодом наблюдения. Среди больных с АГЭ пери и менопаузой и сохраненном



менструального цикла и органосохраняющее лечение (гормонотерапии, гистерорезекция и абляция слизистой оболочки эндометрия).

Список литературы

- [1] Gynecology. Guidance for practical training: a training manual / Ed. V.E. Radzinsky. 3rd ed. — М.: GEOTAR-Media, 2013. — P. 552..
- [2] Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer // Clinical Gynecologic Oncology. Eight edition / Di Saia P.J., Creasman W.T. — Elsevier, 2012. — P. 123—129..
- [3] Obeidat B., Mohtaseb A., Matalka I. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? // Arch Gynecol Obstet. — 2009. — Vol. 279, № 4. — P. 489—492..
- [4] Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N. et al. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia // Int J Gynecol Cancer. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 92—101. .
- [5] Демидов В.Н., Терская Л.В., Полякова Ю.В. Значение поликлинического эхографического скрининга в снижении заболеваемости раком эндометрия. SonoAce-International 2001; 8..
- [6] Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия. Акушерство и гинекология 1978; 1: 10—7..
- [7] Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH_a) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. Reprod Biol Endocrinol, 2003; 16(1); 1: 125..
- [8] Sivridis E., Giatromanolaki A. Endometrial adenocarcinoma: an apostasy from nearly views. Gynecol Oncol 2004; 95(3): 772—3..
- [9] Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 540 с..
- [10] Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. — Минск: Вышэйшая школа, 2002. — 416 с..



- [11] Амирасланов Ахлиман Тапдыг Оглы, & Сафарова Самира Ильяс Кызы (2019). Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия. Вестник современной клинической медицины, 12 (2), 7-11..
- [12] Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А. & Новгинов Д..(2020). Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Фундаментальная и клиническая медицина , 5 (1), 57-63..
- [13] CHernuha, G.E. Struktura patologii endometriya v razlichnye vozrastnye periody / G.E. CHernuha, A.V. Asaturova, I.A. Ivanov, M.R. Dumanovskaya //Akusherstvo i ginekologiya. – 2018. – №8. – S.129-134. [In Russ.]. .
- [14] Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia/ V. Chandra, J.J. Kim, D.M.Benbrook [et al.] // J. Gynecol.Oncol.- 2016.-V. 27.- №1.-P.18-22. .
- [15] Erdem, B. Can concurrent high – risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Asicioglu, N.A.Seyhan [et al.] // Int. J. Surg. -2018.-V. 53.-P: 350-3. .
- [16] Mourits M.J., Bijen C.B., Arts H.J., ter Brugge H.G., van derSijde R., Paulsen L. et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial . Lancet. Oncol. 2010; 11: 763-71. .
- [17] Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., et al. Regression, relapse and livebirth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis. Am JObstet. Gynecol. 2012; 207: e1–12.
- [18] Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrialcarcinoma // Radiother. Oncol. 2021. Vol. 154. P. 327–353..
- [19] Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. P. 1160–1175..
- [20] Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A. et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin // Gynecol. Oncol. 2014. Vol. 133. P. 229–233..
- [21] Пушкарев В.А., Кулавский Е.В., Хуснутдинов Ш.М., and Мустафина Г.Т.. "Атипическая гиперплазия эндометрия (диагностика, клиника и лечение)" Креативная хирургия и онкология, no. 3, 2010, pp. 22-26..
- [22] Савельева Г.Н., Серов В.Н. Предрак эндометрия. Медицина; 1980..
- [23] Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. Медицина, 1997..



- [24] Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH α) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003; 16(1); 1: 125..
- [25] Дамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Эндоскопия в диагностике и лечении, мониторинге женских болезней : матер. междунар. конгресса. М., 2000. С. 484–501..
- [26] Rosati M., Vigone A., Capobianco F. et al. Long-term outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. V. 138. № 2. P. 222–225..
- [27] Lacey J.V. Jr., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 788–92..
- [28] Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., and Костин А.Ю. "Результаты хирургического лечения атипичской гиперплазии эндометрия" *Опухоли женской репродуктивной системы*, no. 1, 2014, pp. 78-80..
- [29] Ueda Y. et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291: 151-7..
- [30] Lähteenmäki P., Rauramo I., Backman T. The levonorgestrel intra-uterine system in contraception. *Steroids*. 2000; 65: 693-7..
- [31] Petta, C. A. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis / *Hum. Reprod.* – 2005. – V. 20. – P. 1993–1998. .
- [32] Edris F., Vilos G.A., Al-Mubarak A., Ettler H.C., Hollett-Caines J., Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14: 68-73..
- [33] Byun J.M., Jeong D.H., Kim Y.N., Cho E.B., Cha J.E., Sung M.S. et al. Endometrial cancer arising from atypical complex hyperplasia: The significance in an endometrial biopsy and a diagnostic challenge. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2015; 58(6): 468-74..
- [34] Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. Результаты хирургического лечения атипичской гиперплазии эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; (1): 78-80..
- [35] Whyte J.S., Gurney E.P., Curtin J.P., Blank S.V. Lymph node dissection in the surgical management of atypical endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 176.e1-4..



- [36] Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y. et al. Progesterone re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progesterone // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129, N 1. P. 7–11..
- [37] Радзинский, В.Е., Оразмухамедов, А.А., и Колесникова, И.С. (2016). Гиперплазия эндометрия: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Москва: Медицинская литература. .
- [38] Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., and Литвинова Н.А.. "Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения" *Лечебное дело*, no. 3, 2011, pp. 4-8..
- [39] Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичической гиперплазии эндометрия. *Практ онкол* 2004;5(1):52–9..
- [40] Ciccone M., Dancz C., Chitayat L., Ozel B. Outcomes of treatment for endometrial hyperplasia in women younger than age 35 years. *Obstet Gynecol.* 2014 May; Suppl 1: 123-4..
- [41] Ищенко А.И., Кудрина Е.В., Зуев В.М. Гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции внутриматочной патологии // *Акуш. и гин.* 1997. № 1. С. 14–16..
- [42] Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с..
- [43] Clark T.J., Neelakantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. V. 125. P. 259–264..
- [44] Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J. et al. Progesterone re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progesterone // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129. P. 7–11..
- [45] Auclair M.-H., Yong P.J., Shannon S., Thurston J., Colgan T. (Terry) J., Sebastianelli A., et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019. Vol. 41, N 12. P. 1789–1800..
- [46] Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. February 2016..
- [47] Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13 // *StatPearls*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021..
- [48] Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13 // *StatPearls*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021..