

Алгоритм действий клинициста при гиперпластических процессах эндометрия

М.Р.Оразов^{1,2✉}, К.В.Краснопольская^{2,3}, Л.М.Михалёва⁴, П.А.Семенов¹, И.А.Муллина¹

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

²Клиника репродуктивного здоровья «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация

³ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии Москва, Российская Федерация

⁴ФГБНУ НИИ Морфологии человека, Москва, Российская Федерация

✉ ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. omekan@mail.ru

Резюме

Гиперплазия эндометрия часто связана с множеством идентифицируемых факторов риска. Наша задача заключается в своевременной оценке факторов риска и их мониторинг. В статье отражены современные представления о тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия, по данным зарубежной литературы.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия; рак эндометрия; гистерэктомия; ЛНГ-ВМС.

Для цитирования: Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Михалёва Л.М., Семенов П., Муллина И.А. Алгоритм действий клинициста при гиперпластических процессах эндометрия. Трудный пациент. 2021; 19 (3): 39–42. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-39-42

Algorithm of actions of a clinician in case of hyperplastic processes of the endometrium

Mekan R.Orazov^{1,2✉}, Ksenia V. Krasnopol'skaya^{2,3}, Lyudmila M. Mikhaleva⁴, Pavel A. Semenov¹, Irina A. Mullina¹

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Clinic of Reproductive Health "Prior-Clinic", Moscow, Russian Federation

³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁴Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉ Miklukho-Maklaya st., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

Endometrial hyperplasia is often associated with multiple identifiable risk factors. Our goal is to assess and monitor risk factors in a timely manner. The article discusses the modern ideas concerning the tactics of patient management according to foreign literature data.

Keywords: pathological process of endometrium; endometrial cancer; hysterectomy; levonorgestrel intrauterine system; IUS.

For citation: Orazov M.R., Krasnopol'skaya K.V., Mikhaleva L.M., Semenov P., Mullina I.A. Algorithm of actions of a clinician in case of hyperplastic processes of the endometrium. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (3): 39–42. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-39-42

Гиперплазия эндометрия характеризуется пролиферацией железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железы/stroma по сравнению с нормальным эндометрием [1]. Согласно классификации ВОЗ (2014 г.), гиперпластические процессы эндометрия подразделяются на гиперплазию эндометрия без атипии и гиперплазию эндометрия с атипией (атипическая). В свою очередь, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, каждая из них делится на две подгруппы, соответствующие простой и сложной гиперплазии [2].

По литературным данным, взятых из PubMed, факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, искусственные аборты, эстроген-заместительная терапия, ранний возраст менархе, позднее начало менопаузы, отсутствие беременностей в анамнезе и др. [2–9].

Можно выделить три основных звена патогенеза развития гиперплазии эндометрия [9]:

- чрезмерного влияния эстрогенов без противодействующих эффектов прогестерона;
- аномального ответа железистых структур эндометрия на нормальные уровни эстрогенов;
- повышенной активности инсулиноподобных факторов роста (ИФР) при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (СД 2 типа, метаболический синдром, СПЯ).

Гиперплазия эндометрия является предшественником рака эндометрия (РЭ), и при раннем выявлении может быть проведена профилактика прогрессирования рака [10]. Во многих странах РЭ занимает 2–3-е место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. В 2018 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РЭ в Российской Федерации – 26 948 случаев, что составило 8,0% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Динамика заболеваемости РЭ, по последним данным, опережает все другие онкозаболевания.

[11]. Для снижения количества случаев РЭ необходима своевременная диагностика, профилактика и лечение гиперпластических процессов.

Основные принципы терапии гиперплазии эндометрия (ГЭ) [12]:

- контроль симптомов;
- предотвращение развития/прогрессирования злокачественных новообразований эндометрия;
- исключение наличия сопутствующей злокачественной опухоли эндометрия;
- разработка плана лечения, наилучшим образом соответствующего потребностям пациенток.

Все женщины с простой ГЭ должны быть предупреждены о том, что риск гиперплазии эндометрия без прогрессирования атипии до рака эндометрия составляет менее 5% в течение 20 лет, и что в большинстве случаев спонтанно регрессирует при наблюдательной тактике ведения [13, 14].

Врачи играют важную роль в объяснении пациенткам взаимосвязи между ожирением и гиперплазией/раком эндометрия, а также должны поощрять их стремление к снижению массы тела. Фактически, большей частью терапевтических целей для пациенток с ГЭ является коррекция данного состояния [15].

Риск развития ГПЭ увеличивает прием эстрогенов, который напрямую зависит от дозы и длительности приема препаратов [16]. Важно отметить, что в этом исследовании доказана и защитная роль прогестагенов, использование которых с эстрогенами в МГТ полностью предотвратило случаи развития атипичической ГЭ, а частота простой ГЭ снизилась до 1% [16, 17].

Ановуляторные циклы часто являются причиной гиперплазии эндометрия у женщин с СПКЯ. Также женщины в перименопаузе имеют значительный риск развития ГЭ. При восстановлении нормального менструального цикла и достижении женщин менопаузы отмечается регресс ГПЭ [18].

Применение прогестагенов в лечении ГЭ имеет более высокие показатели регресса патологического процесса (89–96%) по сравнению с наблюдательной тактикой (74,2–81%) [19], что в свою очередь приводит к снижению риска развития РЭ [20].

Таким образом, устранение модифицируемых факторов риска способствует снижению риска возникновения ГПЭ.

Тактика ведения пациенток с ГЭ без атипии

Спонтанное разрешение может произойти при коррекции гормонального фона (обратимые причины избытка эстрогена: ожирение и использование заместительной гормональной терапии/безрецептурных препаратов, содержащих высокую дозу эстрогена). Для лечения могут использоваться как местные – внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), так и пероральные гестагены.

Женщинам, которые отказываются от ЛНГ-ВМС, можно начать непрерывный пероральный прием прогестагенов в следующей дозе: мегестрола ацетат 40–320 мг/сут, медроксипрогестерон 10–20 мг/сут или норэтистерон 10–15 мг/сут (циклические прогестагены не рекомендуются Королевским колледжем акушеров и гинекологов).

Продолжительность лечения и наблюдения должна составлять не менее шести месяцев. Наблюдение за эндометрием с офисной биопсией эндометрия рекомендуется с интервалом в шесть месяцев. Женщины с ИМТ более 35, получавшие пероральные прогестагены, имеют более высокий риск рецидива, и им следует рекомендовать ежегодное последующее наблюдение [12].

При исследовании [21] было выявлено, что более высокие показатели разрешения ГЭ были продемонстрированы при увеличении продолжительности лечения от 3 до 6 мес. Рандомизированное исследование женщин, принимающих ЛНГ-ВМС и пероральный прогестаген в непрерывном режиме, показало стойкую ремиссию в зависимости от продолжительности терапии (прием от 3 до 6 мес.), которое для ЛНГ-ВМС составило от 84 до 100% и для перорального прогестагена – от 50 до 64% [21].

Тактика ведения пациенток с атипичической ГЭ

Атипичическая гиперплазия имеет высокий риск прогрессирования до инвазивного злокачественного новообразования. Учитывая риск прогрессирования аденокарциномы эндометрия, рекомендуется тотальная гистерэктомия лапароскопическим доступом, с интраоперационным анализом биоптата [21]. С другой стороны, существуют исследования, подтверждающие контраверсионную точку зрения: интраоперационная биопсия остается полезным инструментом для адаптации хирургического вмешательства у пациенток с атипичной ГЭ и помогает избежать вторичного хирургического вмешательства [22].

Согласно наиболее актуальным рекомендациям, представленным Канадским обществом акушеров-гинекологов, пациенток с ГЭ без атипии можно наблюдать в динамике. Гормональное лечение может быть предложено в случае, если гиперплазия не разрешается при динамическом наблюдении или отмечается аномальное маточное кровотечение (слабая рекомендация) [23].

Также в документе указана сильная рекомендация по поводу использования внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС). ЛНГ-ВМС должна использоваться в качестве первой линии лечения ГЭ без атипии вследствие ее высокой эффективности, благоприятного профиля побочных эффектов, а также длительности использования: система может оставаться в полости матки в течение 5 лет у пациенток, положительно отвечающих на данный метод лечения. Эта повышенная эффективность может быть связана с более высокой локальной концентрацией ЛНГ в эндометрии, достигаемой с помощью ЛНГ-ВМС. Однако в инструкции ЛНГ-ВМС нет легитимных оснований для его использования у женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Существуют исследования, демонстрирующие дополнительные преимущества от добавления метформина, особенно у когорты пациенток с повышенной массой тела [24].

Согласно данным, полученным в метаанализе, включившем в себя 13 рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих ЛНГ-ВМС (1657 женщин) с пероральным приемом гестагенов (1327 женщин) и отсутствием лечения (190 женщин), лечение ЛНГ-ВМС от 3 до 6 мес более эффективно, чем пероральные гестагены в отношении излечения ГЭ в краткосрочной (до шести месяцев) и долгосрочной перспективе (до 2 лет). Во всех исследованиях оценивали женщин с ГЭ без атипии. Данное положение подкрепляется статистическими данными, демонстрирующими регресс ГЭ после лечения пероральными формами прогестагена в 72%, в то время как регресс ГЭ после использования ЛНГ-ВМС достигал 85–92%. Примечательно, что в одном из исследований, вошедших в метаанализ, изучался регресс ГЭ без лечения и после установки ЛНГ-ВМС. Доли выздоровевших женщин составили 27 и 89–99%, соответственно.

В метаанализе отмечается также, что ЛНГ-ВМС может быть ассоциирована с большей комплаент-

ностью пациенток, меньшим количеством гистерэктомий, побочных эффектов, и более высокой удовлетворенностью женщин результатами лечения. Тем не менее, ЛНГ-ВМС назначается «off label» и требует информированного согласия не только пациентки, но и создания врачебной комиссии в рамках легитимного поля врача акушера-гинеколога. Одно исследование продемонстрировало, что по сравнению с отсутствием лечения ЛНГ-ВМС полностью изменила ГЭ без атипии, предполагается, что регресс ГГ без лечения составляет 27%, регресс ГГ после лечения ЛНГ-ВМС будет между 89 и 99% [25].

Что касается применения пероральных форм прогестинов, низкие дозы остаются приемлемым вариантом лечения для женщин с ГЭ с атипией и без нее, которым требуется альтернативный метод лечения. При пероральном приеме прогестина рекомендуется начинать с низкой дозы как минимум в течение 6 мес.; оценка эндометрия в середине терапии, а также через 3 нед. после завершения лечения с целью верной интерпретации адекватности подхода [26].

Инъекционный препарат медроксипрогестерона ацетат также можно рассматривать в качестве альтернативы ЛНГ-ВМС: данный прогестин приводит к регрессу ГЭ в 92% случаев спустя 6 мес. использования.

Особую значимость использование пероральных форм прогестинов приобретает в контексте стратегии сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста. Согласно ряду публикаций, данный метод лечения эндометриального рака 1 степени, стадии 1А, атипической ГЭ, эффективен. По данным одного из подобных исследований, полная ремиссия наблюдалась у 90% пациенток, получавших лечение мегестрола ацетатом, ЛНГ-ВМС или их комбинацией, у 55% этих пациенток зарегистрирована полная ремиссия в течение шести месяцев лечения. Частота рецидивов составила 55% и была достоверно выше у пациенток с ожирением (ИМТ ≥ 30). Около 15% пациенток потребовалась гистерэктомия, а 60% женщин забеременели после полного курса лечения. Прогестинотерапия не является окончательным способом терапии атипической гиперплазии и рака эндометрия, должна использоваться только отдельным пациентам и только после подробной консультации о рисках [27].

В рандомизированном контролируемом исследовании комбинация мегестрола ацетата с метформинном приводила к увеличению частоты наступления раннего полного ответа на лечение, в сравнении с монотерапией мегестролом ацетатом у пациенток с атипической ГЭ [28]. Несколько исследований, оценивавших гистероскопическую резекцию с последующим введением прогестагенов, связывали данную комбинацию методов с более высокой частотой полного ответа, частотой живорождений и более низкой частотой рецидивов, чем одни только пероральные прогестагены. Суммарные показатели полного ответа, рецидивов и живорождений составили 98,1%, 4,8% и 52,6% [29, 30].

Эффективный вариант лечения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии представляют собой ингибиторы ароматазы. Летрозол обладает сопоставимой эффективностью с мегестрола ацетатом и имеет благоприятный профиль побочных эффектов, что было продемонстрировано в недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании [31]. Данный препарат может использоваться у женщин в пременопаузе и постменопаузе.

Хирургическое лечение ГЭ без атипии должно быть предложено пациенткам, которые не заинтересованы в сохранении своей фертильности; испытывают прогрессирование до атипичной гиперплазии или карциномы во время последующего визита; у которых гиперплазия не регрессирует после 12 мес. лечения или рецидивирует после завершения лечения с помощью прогестинов; у которых, несмотря на лечение, продолжают аномальные маточные кровотечения или которые отказываются от наблюдения за состоянием эндометрия или лечения. Если операция показана при ГЭ без атипии, то процедура должна включать тотальную гистерэктомию с сальпингэктомией, двусторонней овариэктомией или без нее, в зависимости от менопаузального статуса женщины. При атипичной гиперплазии у женщин в пременопаузе и постменопаузе тотальная гистерэктомиа с двусторонней сальпингофорэктомией – рекомендуемый объем. Сохранение яичников обсуждается у женщин в пременопаузе, тем не менее следует иметь в виду, что двусторонняя сальпингэктомия снижает риск развития рака яичников у данной когорты пациенток [32].

Показаниями к гистерэктомии при ГЭ могут служить:

- развитие атипии в период лечения доброкачественной гиперплазии;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 12 мес.;
- рецидивирующая ГЭ, при наличии сочетанных пролиферативных болезней миометрия;
- неустраняемые АМК;
- пациентка, не соблюдающая рекомендации лечащих врачей, отказывающаяся от лечения и последующего наблюдения.

Лапароскопический или влагалищный доступы предпочтительнее абдоминального, поскольку имеют несколько преимуществ, таких как меньшая послеоперационная боль, более быстрое восстановление и более короткая продолжительность пребывания в стационаре. Морцелляция матки, абляция эндометрия и супрацервикальная гистерэктомиа не рекомендуются для лечения гиперплазии эндометрия, так как данные вмешательства могут привести к неполному излечению заболевания и образованию внутриматочных синехий, что может затруднить последующее наблюдение и диагностику [33].

Заключение

Важным фактором профилактики рака эндометрия служит ранняя диагностика и своевременное лечение гиперплазии эндометрия. Правильный алгоритм ведения пациентов способствует снижению осложнений гиперплазии эндометрия. Медикаментозная терапия у молодых женщин с гиперплазией эндометрия без атипии способствует сохранению репродуктивной функции. Однако для женщин более старшего возраста и при наличии клеточной атипии гистерэктомиа служит терапией первого выбора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2010; 20 (4): 116-120. doi: 10.1016/j.ogrm.2010.01.002
2. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Мужичек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010; 468.

- [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Mujzhnek E.L. Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2010; 468. (in Russian)]
- Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod. Biomed. Online*. 2018; 36 (1): 78–83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008
 - Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23 (2): 232–54. doi:10.1093/humupd/dmw042
 - Suidan R.S., He W., Sun C.C., Zhao H., Fleming N.D., Ramirez P., et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145 (1): 55–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.025.
 - Mitsuhashi A., Uehara T., Hanawa S., Shozu M. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Support Care Cancer*. 2017; 25 (5): 1495–501. doi: 10.1007/s00520-016-3554-y
 - Wartko P.D., Beck T.L., Reed S.D., Mueller B.A., Hawes S.E. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control*. 2017; 28 (8): 819–28. doi: 10.1007/s10552-017-0908-9
 - Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016; 3: 46–58. [Orazov M.R. Diskussionnye voprosy vedeniya patsientok s giperplaziej endometriya. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016; 3: 46–58. (in Russian)]
 - Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. Л.В.Адамян [ред.]. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, 2015; 92. [Cochetannyye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). *Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh*. L.V.Adamyan (ed.). Moscow: Nauchnyj tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii, 2015; 92.
 - Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27 (1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8
 - Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen, 2019. (In Russian)]
 - Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 - Lacey J.V.Jr., Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 788–92.
 - Lacey J.V.Jr., Ioffe O.B., Ronnett B.M., Rush B.B., Richesson D.A., Chatterjee N., et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 2008; 98: 45–53.
 - Vinita P., Oluwole F., Carmen T., McCluggage, W. G. Committee Opinion No. 631, *Obstet Gynecol*. October 2015 ; 126 (4): 897 doi: 10.1097/AOG.0000000000001071
 - Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275 (5): 370–5. doi: 10.1001/jama.1996.03530290040035
 - Vakiani M., Vavilis D., Agorastos T., Stamatopoulos P., Assimakia A., Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1996; 23: 236–9.
 - Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985; 56: 403–12.
 - Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., Epplein M., Garcia R., Allison K., et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 678.e1–6.
 - Dolapcioglu K., Boz A., Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40: 122–6.
 - Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., et al. Management of endometrial hyperplasia. Green-top guideline No 67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London 2016.
 - Mandato V.D., Torricelli F., Mastrofilippo V., Palicelli A., Ciarlini G., Pirillo D., Annunziata G., Aguzzoli L. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer. *Surg Oncol*. 2020 Dec; 35: 229–235. doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.003
 - Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J., Colgan T.T.J., Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec; 41 (12): 1789–1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
 - Ravi R.D., Kalra J., Srinivasan R., Bagga R., et al. A Randomized Clinical Trial of Levonorgestrel Intrauterine System with or without Metformin for Treatment of Endometrial Hyperplasia without Atypia in Indian Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Mar 1; 22 (3): 983–989. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.3.983
 - Mittermeier T., Farrant C., Wise M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6; 9: CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2
 - Nooh A.M., Abdeldayem H.M., Girbash E.F., Arafa E.M., Atwa K., Abdel-Raouf S.M. Depo-Provera Versus Norethisterone Acetate in Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reprod Sci*. 2016 Apr;23(4):448–54. doi: 10.1177/1933719115623643
 - Shikeli S., Gowri V., Rawahi T.A. Fertility-Sparing Treatment in Young Women with Atypical Endometrial Hyperplasia and Low-Grade Endometrial Cancer: A Tertiary Center Experience. *JBRA Assist Reprod*. 2020 Oct 6; 24 (4): 466–469. doi: 10.5935/1518-0557.20200037
 - Yang B.Y., Gulnazi Y., Du Y., Ning C.C., et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2020 Jun;127 (7): 848–857. doi: 10.1111/1471-0528.16108
 - Garzon S., Uccella S., Zorzato P.C., Bosco M., et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature. *Minerva Med*. 2021 Feb; 112 (1): 55–69. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X.
 - Yang B., Xu Y., Zhu Q., Xie L., et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Apr; 153 (1): 55–62. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.014
 - Moradan S., Nikkha N., Mirmohammadkhanai M. Comparing the Administration of Letrozole and Megestrol Acetate in the Treatment of Women with Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia: A Randomized Clinical Trial. *Adv Ther*. 2017 May; 34 (5): 1211–1220. doi: 10.1007/s12325-017-0509-8
 - Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiother Oncol*. 2021 Jan; 154: 327–353. doi: 10.1016/j.radonc.2020.11.018
 - Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021.

Информация об авторах / Information about the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; врач акушер-гинеколог «Prior-Clinic» Москва, Российская Федерация

Краснопольская Ксения Владиславовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; руководитель отделения репродуктологии МОНИИАГ; медицинский директор «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация

Михалёва Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ Морфологии человека, Москва, Российская Федерация

Павел Семенов – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Мулина Ирина Александровна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Mekan R. Orazov – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Clinic of Reproductive Health "Prior-Clinic", Moscow, Russian Federation

Ksenia V. Krasnopskaya – D.Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Clinic of Reproductive Health "Prior-Clinic", Moscow, Russian Federation

Ludmila M. Mikhaleva – D.Sc. in medicine, Professor, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

Pavel Semenov – Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Irina A. Mullina – Resident physician of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 23.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.05.2021