

Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии

М. Р. Оразов¹, Р. Е. Орехов¹, Л. М. Михалёва², И. А. Муллина¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Проанализировать и обобщить полученные к настоящему времени научные данные, имеющиеся в современной литературе, о предиктивном подходе к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии.

Материал и методы. Выполнен поиск научной литературы в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, ELibrary, по ключевым словам, «гиперплазия и рак эндометрия», «патогенез», «факторы риска и рецидивы» за 2012–2022 годы.

Основные положения. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и вызвано нарушением локального гормонального гомеостаза эндометрия. Несколько факторов, таких как возраст старше 35 лет, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическая предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные циклы, заместительная, в том числе и менопаузальная, гормональная терапия (без прогестинового компонента) и иммуносупрессия, могут привести к развитию этого состояния. Современная предиктивная медицина может быть использована для выявления женщин с высоким риском развития этого заболевания и целевого скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения. В целом использование предиктивных подходов в менеджменте гиперплазии эндометрия без атипии может улучшить исходы лечения пациенток изучаемой когорты. **Заключение.** Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) имеют не только высокую контрацептивную эффективность, но и рассматриваются в качестве средства патогенетически оправданной профилактики ГЭ без атипии и ее рецидивов. Гестоденсодержащие КОК признаны эффективным средством не только профилактики гиперплазии эндометрия, но и эндометриальной карциномы, при этом имеют абсолютно схожую эффективность с другими прогестинами, такими как левоноргестрел. Таким образом, КОК, содержащие гестоден, следует рассматривать как привлекательный вариант не только предупреждения от нежелательной беременности с высокой контрацептивной эффективностью, но средство для регуляции менструального цикла, минимизации кровотечений прорыва и профилактики ГЭ без атипии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперплазия эндометрия, предиктивная медицина, КОК, Линдинет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia

M. R. Orazov¹, R. E. Orekhov¹, L. M. Mikhaleva², I. A. Mullina¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. Objective of this review is the systematic analysis and summarization the scientific data available in the current literature on the predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia.

Material and methods. Scientific literature was searched in PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, and ELibrary databases using the keywords, endometrial hyperplasia and cancer, pathogenesis, risk factors, and recurrence for 2012–2022.

Framework. Endometrial hyperplasia (EH) is a common disease that affects women of reproductive age and is caused by a disturbance of the local hormonal homeostasis of the endometrium. Several factors, such as age over 35, lack of pregnancy history, obesity, genetic predisposition, diabetes mellitus, anovulatory cycles, hormone replacement therapy, including menopausal therapy (without the progestin component) and immunosuppression can lead to the development of this condition. Modern predictive medicine can be used to identify women at high risk for developing this condition and target screening and surveillance, as well as individualized treatment plans. Overall, the use of predictive in the management of endometrial hyperplasia without atypia may improve the treatment outcomes of the patients in the cohort studied.

Conclusion. Combined oral contraceptives (COCs) have been proven to have not only high contraceptive efficacy, but also to be considered as a pathogenetically justified prevention of EH without atypia and its recurrence. Gestoden-containing COCs are recognized as an effective means not only for the prevention of endometrial hyperplasia, but also for the prevention of endometrial carcinoma, while having absolutely similar efficacy to other progestins, such as levonorgestrel. Thus, OCs containing gestoden should be considered as an attractive option not only to prevent unwanted pregnancy with high contraceptive efficacy, but also to regulate the menstrual cycle, to minimize breakthrough bleeding and to prevent EH without atypia.

KEYWORDS: endometrial hyperplasia, predictive medicine, COCs, Lindinet.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В промышленно развитых странах рак эндометрия (РЭ) представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль женской репродуктивной системы [1]. Вместе с тем следует отметить, что среди наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин всех локализаций рак эндометрия занимает шестое место.

В 2020 году в мире верифицировано 417000 новых диагнозов эндометриальной карциномы [2]. Кумулятивный риск развития рака эндометрия в течение жизни составляет приблизительно 3%, а общая заболеваемость выросла на 132% за последние 30 лет, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения в реализации кан-

церогенеза [3]. Согласно официальным данным за 2019 г., в России распространенность РЭ составляет 27 151 случай, это около 8 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения [4]. Предшественником эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, которая составляет большинство случаев РЭ, является гиперплазия эндометрия, в частности, атипическая [1].

Гиперплазия эндометрия – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и характеризуется аномальным пролиферативным ростом железистого компартмента эндометрия при нарушении стромально-эндометриального соотношения. ГЭ – серьезная и актуальная проблема для женщин как в развитых, так и в развивающихся странах, которая, по данным литературы, ежегодно поражает около 200 000 женщин в Западной Европе [5]. Необходимость в неоднократных хирургических вмешательствах и негативное влияние на качество жизни делают эту проблему не просто актуальной, но и медико-социальной [6]. Кроме того, 40 % молодых женщин с гиперплазией эндометрия нуждаются в повторных внутриматочных вмешательствах, что может усугублять проблемы реализации репродуктивной функции, ассоциированные нарушением гистобиологического барьера у женщин репродуктивного возраста [7]. Крупное эпидемиологическое исследование, посвященное гиперплазии эндометрия, продемонстрировало, что средний возраст женщин, которым впервые устанавливается диагноз гиперплазии без атипии, варьирует от 40 до 54 лет, в то время как гиперплазия с атипией чаще всего встречается в возрастной когорте 60–64 лет, у женщин моложе 30 лет заболевание встречается довольно редко [8]. Это говорит о том, что возраст является одним из ключевых факторов риска развития гиперплазии эндометрия, что подчеркивает важность регулярного скрининга и мониторинга для женщин этих возрастных групп. Кроме того, важно отметить, что прогрессирование гиперплазии эндометрия до рака становится более вероятным в случае выявления атипии, поэтому своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение.

Данное состояние вызывается дисбалансом в гормональном гомеостазе эндометрия, возникающим в результате бесконтрольной эстрогенной стимуляции при абсолютном или относительном дефиците прогестерона. Причинами гормонального дисбаланса служат множество различных заболеваний и состояний, ассоциированных с избытком эстрогенов как эндогенной, так и экзогенной природы [9, 10, 11]. В результате неравномерный рост железистого компартмента эндометрия приводит к аномальному соотношению желез и стромы и проявляется в виде целого ряда изменений в архитектонике желез эндометрия. При этом может наблюдаться целый спектр гистопатологических изменений различной степени, при которых атипичные признаки в клетках и ядрах варьируются [11, 12].

Ключевые факторы риска, ассоциированные с ГЭ, включают возраст старше 35, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическую предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные циклы, в том числе вследствие СПКЯ или перименопаузы, опухоли яичников, такие как гранулезоклеточные, заместительную гормональную терапию и иммуносупрессию, например, у реципиентов почечного трансплантата

[9, 10, 13, 14]. Кроме того, у женщин с наследственным неполипозным колоректальным раком или синдромом Линча значительно повышен риск развития гиперплазии и рака эндометрия [15, 16]. Важно отметить, что безрецептурные БАДы или фитопрепараты могут в высоких концентрациях содержать молекулы агонистов рецепторов эстрогена и также приводить к развитию гиперплазии эндометрия [17].

Гиперплазия эндометрия характеризуется аномальным ростом эндометриальных желез по сравнению со здоровым пролиферативным эндометрием. Однако инвазия в строму эндометрия отсутствует. Диагноз верифицируется на основании результатов гистологического исследования образца ткани, полученного с помощью таких методов, как прицельная биопсия эндометрия или кюретаж. Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), обновленная в 2014 году, является наиболее часто используемой опцией для стратификации пациенток, страдающих ГЭ. Она различает ГЭ без атипии (доброкачественная/простая ГЭ) и ГЭ с атипией/эндометриальной интраэпителиальной неоплазией (EIN) [18]. Такая стратификация критически важна, поскольку менеджмент этих двух состояний полярно различается в зависимости от наличия или отсутствия ядерной атипии. ГЭ без атипии считается доброкачественным поражением, вызванным чрезмерным воздействием эстрогенов, которое не уравновешивается защитным или протективным действием прогестинов. Во многих случаях гиперпластические изменения эндометрия самостоятельно регрессируют при возобновлении физиологического/овуляторного менструального цикла на фоне нормализации уровня прогестерона [19]. ГЭ без атипии редко трансформируется в рак эндометрия (РЭ), в то время как ГЭ с атипией имеет высокий риск прогрессирования в канцерогенную форму болезни и рассматривается как истинное предраковое состояние. Исследование случай-контроль, включавшее 7947 женщин с диагнозом РЭ с 1970 по 2002 год, показало, что кумулятивный 20-летний риск прогрессирования составляет менее 5 % для ГЭ без атипии и 28 % для атипичной ГЭ [20].

Последние достижения в области предиктивной медицины открывают все новые и новые возможности для разработки более персонализированного подхода к менеджменту пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия. Предиктивная медицина – это использование данных и аналитики для прогнозирования риска развития определенного состояния или заболевания у конкретного человека, а также для подбора соответствующего лечения [21]. Прогностические модели могут быть построены с использованием различных факторов, включая демографические данные пациенток, данные анамнеза и результаты лабораторных исследований. Эти модели можно использовать для прогнозирования вероятности прогрессирования состояния до более тяжелых форм гиперплазии или рака эндометрия, а также для выявления пациенток, которые, скорее всего, получат пользу от менее или более агрессивных вариантов менеджмента или тщательного наблюдения. Кроме того, предиктивная медицина может использоваться для мониторинга реакции на лечение и выявление пациенток, которые подвержены риску рецидива после лечения [21, 22, 23]. Это может помочь в принятии решений о дополнительном лечении или последующем наблюдении.

В целом использование предиктивного подхода в ведении женщин с гиперплазией эндометрия без атипии может улучшить результаты лечения этих пациенток за счет выявления пациенток с высоким риском рецидива и принятия решений о персонифицированном лечении/мониторинге. Частота рецидивов ГЭ после достижения морфологического регресса варьирует от 13,7 до 43 % в различных популяциях пациенток [24, 25, 26]. Патогенез рецидивирующего течения до конца не изучен, но общепризнано, что рецидив возникает в результате сохраняющегося избыточного действия эстрогенов на фоне отсутствия протективного эффекта прогестерона в сочетании с генетическими aberrациями [24, 25, 26]. В-клеточная лимфома 2 (BCL2) и BCL2-ассоциированный X белок (BAX) – белки, участвующие в регуляции запрограммированной клеточной смерти. И было показано, что оба они значительно снижены в железах эндометрия, но повышены в строме у пациенток с полной регрессией ГЭ после успешной терапии, соответственно именно эти белки играют ключевую роль в рецидивирующем течении пролиферативного процесса [27–30].

Традиционные методы лечения гиперплазии эндометрия, согласно отечественным и международным рекомендациям [31], подразумевают назначение гормональной терапии с использованием прогестагенов, причем эффективность максимально высока при использовании левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы. Женщинам, которые отказываются от левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы, возможно назначение пероральных прогестагенов в непрерывном или пролонгированном циклическом режиме. Лечение должно продолжаться не менее шести месяцев с контрольной оценкой гистологического состояния эндометрия каждые шесть месяцев [31, 32, 33].

Помимо традиционных методов лечения ГЭ без атипии, современная предиктивная медицина играет роль в выявлении пациенток с высоким риском развития этого состояния. Прогностические модели могут быть использованы для выявления женщин с высокой вероятностью развития гиперплазии эндометрия на основе таких факторов, как возраст, ожирение или наследственные факторы [34]. Эти модели можно использовать для целенаправленного скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения пациенток с высоким риском. Кроме того, генетические и биологические маркеры также могут использоваться для выявления женщин с повышенным риском перехода в злокачественную опухоль [11]. Таким образом, предиктивная медицина может помочь оптимизировать лечение гиперплазии эндометрия без атипии путем выявления пациенток, которые, скорее всего, получают пользу от раннего вмешательства и мониторинга.

Предиктивный противорецидивный менеджмент ГЭ без атипии должен базироваться на модификации образа жизни за счет нормализации массы тела (физические нагрузки и рациональное сбалансированное питание, снижение калоража на 30%) и устранения факторов риска, лечения ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии [31].

Одним из направлений предиктивного менеджмента пациенток с ГЭ без атипии, нуждающихся в контрацепции, может быть использование комбинированных оральных контрацептивов с контрацептивной целью, а также в целях

профилактики рецидива избыточной пролиферации или онкотрансформации. Было показано, что КОК показывают высокую протективную способность с позиции профилактики гиперплазии эндометрия, причем доказательные данные демонстрируют, что их использование может снизить риск развития РЭ на 50 % [35]. Этот защитный эффект может сохраняться в течение десятилетий даже после прекращения приема КОК у женщин, имеющих в анамнезе ГЭ без атипии [35, 36]. Помимо того, что КОК являются высокоэффективной и широко используемой формой контрацепции с широким противорецидивным профилем для женщин репродуктивного возраста с ГЭ без атипии, они также могут помочь в регуляции менструального цикла, снизить риск ановуляторных циклов и компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, таким образом являясь эффективным средством профилактики гиперплазии и рака эндометрия [37, 38, 39]. Помимо этого, КОК могут быть назначены как средство контрацепции и профилактики ГЭ женщинам, имеющим в семейном анамнезе рак эндометрия, или тем, у кого есть другие дополнительные факторы риска. Исследования демонстрируют, что частота рецидивов простой гиперплазии эндометрия после назначения КОК не превышает 7–16 %, что сопоставимо по эффективности с оральными прогестинами [35, 40]. Исследования демонстрируют, что чем дольше период использования КОК, тем больше и значительно снижается риск развития РЭ. В среднем каждые 5 лет применения препарата приводят к снижению риска в 0,76 раза, следовательно, примерно через 10–15 лет риск снижается на 50 %. После прекращения приема профилактическое/протективное влияние продолжается более 30 лет [41]. Результаты недавнего (2021) исследования The Nurses' Health Cohort Study II, включившего 107069 женщин, показали, что использование КОК связано с более низким риском развития рака эндометрия (постоянное использование, HR 0,77 [95 % CI 0,65–0,91]; >10 лет использования, 0,43 [0,32–0,58] по сравнению с никогда не принимавшими КОК) [42].

В недавнем ретроспективном когортном исследовании оценивалась эффективность КОК в качестве терапии ГЭ без атипии у инфертильных женщин репродуктивного возраста по сравнению с оральными прогестинами. Исследование показало, что прием КОК ассоциируется с более высокой частотой ремиссии ГЭ по сравнению с пероральными прогестинами (94 против 86 %). Результаты также показали, что КОК приводили к сходной частоте наступления клинической беременности, живорождения по сравнению с пероральными прогестинами [40]. Несмотря на то что это исследование ретроспективное и для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования, оно предоставляет ценную информацию для врачей амбулаторного звена и клиницистов из центров ВРТ в менеджменте женщин с ГЭ без атипии и бесплодием. Основным механизмом действия КОК заключается в стабилизации пульсирующей секреции рилизинг-гормонов гипоталамусом и предотвращении пиковой секреции ФСГ и ЛГ, что приводит к снижению интенсивности стероидогенеза в яичниках, таким образом оказывая антипролиферативные эффекты и вызывая секреторную трансформацию желез эндометрия, восстанавливая нормальное соотношение стромального и железистого компонентов [43].

При выборе гестагенного компонента КОК для лечения и профилактики ГЭ без атипии важно учитывать трансформирующую способность прогестинового компонента. Установлено, что секреторная трансформация эндометрия требует более низкой дозы препарата при использовании производных норэтистерона. Одним из привлекательных вариантов прогестинов, используемых в составе КОК, является гестоден – гестаген 3-го поколения, который имеет ряд преимуществ. Гестоден обладает высокой селективностью и высокой прогестагенной активностью, что особенно выражено в эндометрии и играет большую роль у пациенток с высоким риском развития ГЭ и ее рецидивирования [44, 45, 46]. Кроме того, гестоден обладает меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с левоноргестрелом, гестагеном 2-го поколения, что особенно важно при менеджменте пациенток изучаемой когорты, так как может привести к снижению риска гирсутизма, акне и себореи [45]. КОК, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ) и гестоден, также реализуют свой терапевтический эффект путем восстановления чувствительности рецепторов к прогестерону в эутопическом эндометрии на фоне их приема. Дополнительным результатом длительного использования является уменьшение менструальных кровотечений и выраженности дисменореи [47]. Важно также отметить, что КОК, содержащие ЭЭ и гестоден, обладают слабым антиальдостероновым эффектом, что может помочь снизить частоту и выраженность эстрогензависимых побочных эффектов, таких как задержка жидкости (масталгия, увеличение веса), связанных с приемом КОК. Содержание 30 мкг ЭЭ в этих КОК сводит к минимуму риск прорывного кровотечения [47].

Таким образом, показанием к назначению КОК, содержащих ЭЭ и гестоден, являются контрацепция и профилактика рецидивов в группах высокого риска развития ГЭ без атипии. Важно отметить, что наличие атипических клеток в биоптате эндометрия является абсолютным противопоказанием к назначению КОК. Пациенткам, нуждающимся в контрацепции, начало противорецидивной терапии возможно сразу после достижения морфологического регресса ГЭ, подтвержденного результатами гистологического исследования на основании контрольной биопсии.

В нашей практике на основании собственных полученных данных был разработан алгоритм назначения КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена (Линдинет 30, ГЕДЕОН РИХТЕР), женщинам моложе 35 лет, *нуждающимся в контрацепции*, имеющим высокий риск гиперплазии и рака эндометрия, а также пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия без атипии в качестве профилактики рецидива. Для достижения максимального антипролиферативного эффекта рекомендован пролонгированный режим в течение 3 месяцев с последующим переходом на контрацептивный классический режим неограниченной длительностью терапии, пока женщина нуждается в контрацепции. Пациенткам старше 35 лет возможно назначение препарата Линдинет 20 (ГЕДЕОН РИХТЕР, 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена) по схожей схеме (пролонгированный режим от 3 до 6 месяцев) с последующим переходом на традиционный режим до достижения менопаузы (рис.).

Ключевыми персонифицированными преимуществами данного режима, кроме патогенетически оправданного



Рисунок. Алгоритм менеджмента пациенток с ГЭ без атипии

максимального антипролиферативного эффекта за счет выраженной секреторной трансформации, достигаемой использованием сильного прогестина гестодена в дозировке 75 мкг, являются регуляция менструального цикла, минимизация кровотечений прорыва и уменьшение частоты межменструальных ациклических кровянистых выделений, что, вне сомнения, реализуется за счет ЭЭ в составе Линдинет.

Заключение

ГЭ – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и вызвано нарушением гормонального гомеостаза эндометрия. Несколько факторов, таких как возраст старше 35 лет, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическая предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные менструальные циклы, заместительная гормональная терапия и иммуносупрессия, могут привести к развитию этого состояния. Современная предиктивная медицина может быть использована для выявления женщин с высоким риском развития этого заболевания и целевого скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения. В целом использование предиктивного подхода в менеджменте гиперплазии эндометрия без атипии может улучшить исходы лечения пациенток за счет стратификации групп с высоким и низким риском и принятия персонифицированных решений.

Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы имеют не только высокую контрацептивную эффективность, но и рассматриваются в качестве средства патогенетически оправданной профилактики ГЭ без атипии и ее рецидивов. Гестоденсодержащие КОК признаны эффективным средством не только профилактики гиперплазии эндометрия, но и эндометриальной карциномы, при этом имеют абсолютно схожую эффективность с другими прогестинами, такими как левоноргестрел. Таким образом, КОК, содержащие гестоден, следует расценивать как привлекательный вариант не только предупреждения от нежелательной беременности с высокой контрацептивной эффективностью, но и средство для регуляции менструального цикла, минимизации кровотечений прорыва и профилактики ГЭ без атипии.

Список литературы / References

1. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022 Aug;306(2):407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. Epub 2022 Jan 10.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer. J. Clin.* 2021; 71: 209–49.
3. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A., Powell M.E., Singh N. (2022). Endometrial cancer. *Lancet* (London, England), 399(10333), 1412–1428.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzodova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). MNI OI them. P. A. Gertsena - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMI's Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p.
6. 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
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Аракелов С.Э., Хамощина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанова Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте // Трудный пациент. 2019;17(5):19–21.
8. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Aralelov S.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Duhin A.O., Toktar L.R., Chitanava Yu.S., Orekhov R.E., Abitova M.Z. Risk factors for endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age // Difficult patient. 2019;17(5):19–21.
9. Kadroglu P., Atalay C., Ozdemir O., Sari E.M. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(10): QC 10–4.
10. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Jun;200(6):e78.e1–6.
11. Parkash V, Fadare O, Tamos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 2015 Oct;126(4):897.
12. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2022.
13. Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Прогнозирование рецидивирующей гиперплазии эндометрия // Трудный пациент. 2021.19(7):6–8.
14. Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Mullina I. A. Prediction of recurrent endometrial hyperplasia // Difficult patient. 2021.19(7):6–8.
15. van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin. Obstet. 2017 Feb*;7(1):54–57.
16. Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Bablok L, Wielgos M. Gynecological issues after organ transplantation. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2008 Dec;29(6):852–6.
17. Bobrowska K, Kaminski P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabry-Zieniewicz Z, Durlik M, Paczek L. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb;38(1):177–9.
18. Niskakoski A, Pasanen A, Parkka N, Eldfors S, Lassus H, Renkonen-Sinisalo L, Kaur S, Mecklin JP, Bützow R, Peitmadäki P. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 2018 Jul;150(1):92–98.
19. Mills AM, Sloan EA, Thomas M, Modesitt SC, Stoler MH, Atkins KA, Moskaluk CA. Clinicopathologic Comparison of Lynch Syndrome-associated and (Lynch-like) Endometrial Carcinomas Identified on Universal Screening Using Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016 Feb;40(2):155–65.
20. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;2012(8): CD000402.
21. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5
22. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2012;125(2):477–482.
23. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013. 497(7447):67–73.
24. Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg. Top. Life. Sci.* 2020;4(2):175–177. DOI: 10.1042/ETLS20190197
25. Hood L. How Technology, Big Data, and Systems Approaches Are Transforming Medicine. *Research-Technology Management.* 2019;62:24–30.
26. Schuster-Florenza Rose SM, Contrepols K, Monaghetti KJ, Zhou W, Mishra T, Mataraso S, et al. A longitudinal big data approach for precision health. *Nat Med.* 2019;25:792–804.
27. Orbo A, Ames M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I and Larsen K: Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol. Oncol.* 111: 68–73, 2008.
28. Gallos ID, Ganesan R and Gupta JK: Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet. Gynecol.* 121: 1165–1171, 2013.
29. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R and Gupta JK: LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum. Reprod.* 28: 2966–2971, 2013.
30. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A and Faquin WC: Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis and computerized morphometry. *J. Pathol.* 190: 462–469, 2000.
31. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP and Eng C: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 92: 924–930, 2000.
32. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, Doherty JA and Garcia RL: Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207: 36–38, 2012.
33. Vereide AB, Kaino T, Sager G and Orbo A: BCL-2, BAX and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol. Oncol.* 97: 740–750, 2005.
34. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. Гиперплазия эндометрия, 2021. ID:646.
35. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Hyperplasia of the endometrium, 2021. ID:646.
36. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia-a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011 Oct;158(2):305–7.
37. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):e47.e1–10.
38. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(4):e49.e1–e49.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.032
39. Mueck A.O., Seeger H., Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: A systematic review. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010;17(4):263–271.
40. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R: Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016;27: e8.
41. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Boffill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2): CD000154. Published 2019 Feb 11. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub3
42. Huddleston HG, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA.* 2022;327(3):274–275. DOI: 10.1001/jama.2021.23769
43. Regidor PA. Clinical relevance in present day hormonal contraception. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2018;37(1):10.1515/hmbci-2018-0030. Published 2018 Oct 26. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0030
44. Wang Y, Nisenblat V, Tao L, Zhang X, Li H, Ma C. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J. Gynecol. Oncol.* 2019 May;30(3): e49.
45. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Cancermethodscience.* 2022 Jun 23;16:1416. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1416 PMID: 36072240; PMCID: PMC9377820
46. Burchardt NA, Shafir AL, Kaaks R, et al. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: the Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2021;36(8):827–839. DOI: 10.1007/s10654-020-00705-5
47. Bastianelli C, Faris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(3):315–326. DOI:10.1080/17512433.2017.1271708
48. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception.* 2014;89(4):242–252. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.12.003
49. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // Трудный пациент. 2010;8(1–2):18–22.
50. Kuznetsova I. V. Possibilities of therapy of endometrial hyperplastic processes // Difficult patient. 2010;8(1–2):18–22.
51. Enriquez J, Garcia G, Herrero B, Larea F. The synthetic progestin, gestodene, affects functional biomarkers in neonatal rat osteoblasts through an estrogen receptor-related mechanism of action. *Endocr. Res.* 2017;42(4):269–280. doi:10.1080/07435800.2017.1294603
52. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(3):16–20.
53. Klynshkova T. V., Frolova N. B., Mozgovoy S. I. Clinical and morphological rationale for optimizing the treatment of patients with endometrial hyperplasia // Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2010;10(3):16–20.

Статья поступила / Received 01.02.23
Получена после рецензирования / Revised 08.02.23
Принята в печать / Accepted 16.02.23

Сведения об авторах

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Орехов Роман Евгеньевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: romanorekhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2775-9266

Михалёва Людмила Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор². E-mail: mikhalevalm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Муллина Ирина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: 211irina2111@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5773-6399

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Автор для переписки: Оразов Мекан Рахимбердыевич. E-mail: omekan@mail.ru

Для цитирования: Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии. Медицинский алфавит. 2023; [3]: 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-8-13>

About authors

Orazov Mekan R., DM Sci (habil.), prof., prof. Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology¹. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Orekhov Roman E., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology¹. E-mail: romanorekhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2775-9266

Mikhalyova Lyudmila M., Honored Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of RAS, DM Sci (habil.), prof., Director². E-mail: mikhalevalm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Mullina Irina A., postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology¹. E-mail: 211irina2111@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5773-6399

¹ RUDN University, Moscow, Russia
² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Corresponding author: Orazov Mekan R. E-mail: omekan@mail.ru

For citation: Orazov M.R., Orekhov R.E., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia. *Medical alphabet.* 2023; [3]: 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-8-13>

