



# Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, И.А. Муллина<sup>1</sup>, Ю.С. Артеменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>✉</sup>omekan@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Установить предикторы рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии у женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ 180 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» в ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко» в 2020–2023 гг. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения ГЭ: 1-я группа – основная (n=95) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей ГЭ без атипии в течение года наблюдения (1 и более эпизодов рецидива), 2-я группа – сравнения (n=85) – пациентки с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в анамнезе, с отсутствием рецидива гиперплазии в течение года. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 43±3,0 года (группы сравнения – 40±2,0 года).

**Результаты.** В когорте пациенток, страдающих морфологически подтвержденной рецидивирующей ГЭ без атипии, в течение года установлена высокая частота встречаемости следующих предикторов: отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе – 32,2%, длительность терапии менее 6 мес – 23,2%, циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день менструального цикла) – 15,8%. Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели ожирение – 45,3%, артериальную гипертензию – 38,9%, выраженный дефицит витамина D – 32,6%, недостаточность витамина D – 40%, хронический эндометрит – 41,1%.

**Заключение.** Предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являются: отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе (отношение шансов – ОШ 39,909; 95% ДИ 4,899–278,068), длительность терапии менее 6 мес (ОШ 12,507; 95% ДИ 2,843–55,015), циклический режим использования прогестагенов – с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день менструального цикла (ОШ 8,893; 95% ДИ 1,966–40,229). Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели выраженный дефицит витамина D (ОШ 13,466; 95% ДИ 5,323–34,068), хронический эндометрит (ОШ 4,237; 95% ДИ 2,032–8,833), артериальную гипертензию (ОШ 3,881; 95% ДИ 1,858–8,801), ожирение (ОШ 2,368; 95% ДИ 1,259–4,453), недостаточность витамина D (ОШ 1,574; 95% ДИ 0,814–3,045). Профилактика атипичной гиперплазии прогестагенами и модификация образа жизни несут в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности.

**Ключевые слова:** рецидивирование гиперплазии эндометрия без атипии, пролиферативные болезни эндометрия, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, прогестины.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 16–20. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00304

## Predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Viktor E. Radzinskii<sup>1</sup>, Marina B. Khamoshina<sup>1</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Irina A. Mullina<sup>1</sup>, Yuliia S. Artemenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>omekan@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To establish predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia (EH) without atypia in women of reproductive age.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 180 patients of reproductive age was performed on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia in Semashko Clinical Hospital "RZD-Medicine" in 2020–2023. During the study, two cohorts of patients were formed depending on the course of EH: group 1 – the main group (n=95) was represented by patients with morphologically verified recurrent EH without atypia during a year of follow-up (1 or more episodes of relapse), group 2 – comparison (n=85) – patients with morphologically verified EH without a history of atypia, with no recurrence of hyperplasia during the year. The average age of patients in the studied cohort was 43±3.0 years (comparison groups – 40±2.0 years).

**Results.** In a cohort of patients suffering from morphologically confirmed recurrent EH without atypia, a high incidence of the following predictors was established during the year: refusal/absence of medication in the anamnesis – 32.2%, duration of therapy (less than 6 months) – 23.2%,

cyclic mode of progestogen use (from the 14th to the 26th day of menstrual cycle – MC/from 16 on the 26th day of the MC) – 15.8%. Patients with recurrent EH were significantly more likely to be obese in 45.3%, arterial hypertension – 38.9%, severe vitamin D deficiency – 32.6%, vitamin D deficiency – 40%, chronic endometritis – 41.1%.

**Conclusion.** Predictors of recurrent course of EH without atypia in women of reproductive age are: refusal/absence of taking medication in anamnesis (odds ratio – OR 39.909; 95% confidence interval – CI 4.899–278.068), duration of therapy less than 6 months (OR 12.507; 95% CI 2.843–55.015), cyclic mode of progestogen use – from the 14th to the 26th day of the MC/from the 16th to the 26th day of the MC (OR 8.893; 95% CI 1.966–40.229). Patients with recurrent EH were significantly more likely to have severe vitamin D deficiency (OR 13.466; 95% CI 5.323–34.068), chronic endometritis (OR 4.237; 95% CI 2.032–8.833), hypertension (OR 3.881; 95% CI 1.858–8.801), obesity (OR 2.368; 95% CI 1.259–4.453), vitamin D deficiency (OR 1.574; 95% CI 0.814–3.045). Prevention of non-atypical hyperplasia with progestogens and lifestyle modification carries a wide range of benefits, including those associated with a favorable fertility prognosis.

**Key words:** recurrence of endometrial hyperplasia without atypia, proliferative endometrial diseases, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, progestins.

**For citation:** Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 16–20 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00304

## Актуальность проблемы

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) считается наиболее часто встречаемым гинекологическим заболеванием, характеризуется избыточной пролиферацией, приводящей к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1 [1, 2].

Факторами риска развития рецидивирующего течения ГЭ без атипии являются ановуляторные менструальные циклы (МЦ), артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, беспрепятственное использование эстрогенов [3].

Согласно литературным данным, риск малигнизации ГЭ без атипии в течение 20 лет составил менее 5% [3, 4]. В 74,2–81% случаев отмечается спонтанный регресс ГЭ при выжидательной тактике ведения на фоне модификации образа жизни [4].

Одним из основных методов лечения является медикаментозная терапия с использованием прогестагенов. Терапия ГЭ направлена на купирование симптома аномального маточного кровотечения (АМК), профилактику рецидива и неопластических процессов [5, 6]. Последние метаанализы показали, что эффективность консервативного лечения ГЭ прогестинами, которые обладают антипролиферативным и проапоптотическим эффектами, составила 81–94% [7, 8].

Согласно последним данным, продолжительность лечения прогестагенами составляет 6 мес для достижения регресса с последующим контролем эффективности лечения через каждые 3–6 мес [9, 10].

Основными постулатами консервативного лечения ГЭ следует считать не только купирование симптомов АМК, но и предупреждение рака эндометрия.

**Цель исследования** – установить предикторы рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста.

## Материал и методы

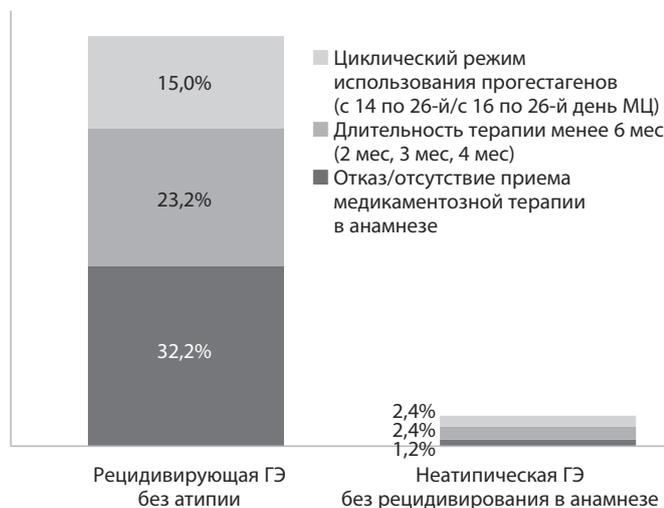
Выполнен ретроспективный анализ 180 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» в ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко» в 2020–2023 гг. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения ГЭ: 1-я группа – основная (n=95) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей ГЭ без атипии в течение года наблюдения (1 и более эпизодов рецидива), 2-я группа – сравнения (n=85) – пациентки с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в анамнезе, с отсутствием рецидива

Структура и частота встречаемости предикторов рецидивирующей ГЭ без атипии Structure and rate of predictors of recurrent endometrial hyperplasia without atypia.					
Показатель	1-я группа (n=95)		2-я группа (n=85)		Сравнение групп между собой (p)
	абс.	%	абс.	%	
Отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе	29	32,2	1	1,2	0,009*
Длительность терапии менее 6 мес (2 мес, 3 мес, 4 мес)	22	23,2	2	2,4	0,003*
Циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ)	15	15,8	2	2,4	0,003*
Отсутствие морфологического контроля за состоянием эндометрия (повторная биопсия после терапии)	68	71,6	3	3,5	0,012*
Ожирение	43	45,3	22	25,8	0,007*
Артериальная гипертензия	37	38,9	12	14,1	<0,001*
Хронический эндометрит	39	41,1	12	14,1	<0,001*
Недостаточность витамина D	31	32,6	20	23,5	0,036*
Выраженный дефицит витамина D	45	47,3	6	7,1	<0,001*

\*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

**Рис. 1. Морфологическая оценка эффективности терапии пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии и неатипической ГЭ без рецидива.**

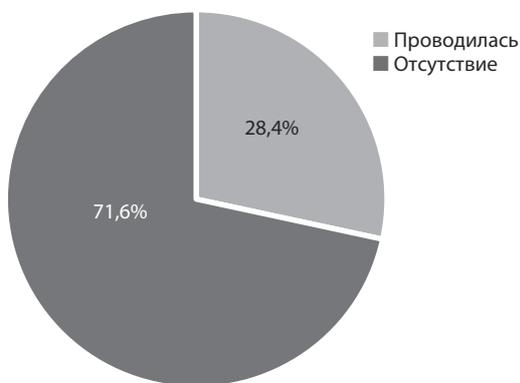
*Fig. 1. Morphological assessment of therapy in patients with recurrent endometrial hyperplasia without atypia and non-atypical endometrial hyperplasia without relapses.*



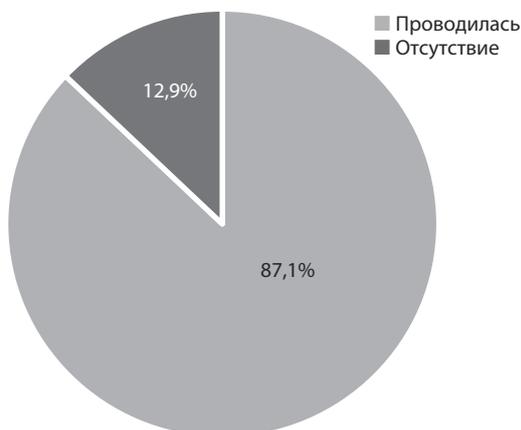
**Рис. 2. Оценка морфологического контроля за состоянием эндометрия после терапии.**

*Fig. 2. Assessment of morphological control over the endometrial state after therapy.*

Биопсия эндометрия после медикаментозной терапии с рецидивирующим течением ГЭ

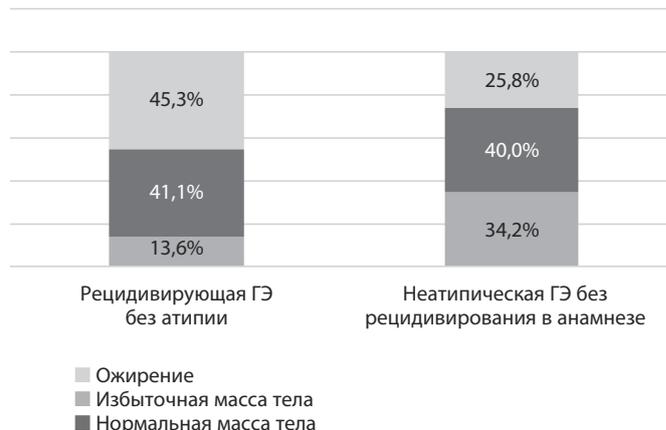


Биопсия эндометрия после медикаментозной терапии неатипической ГЭ без рецидива



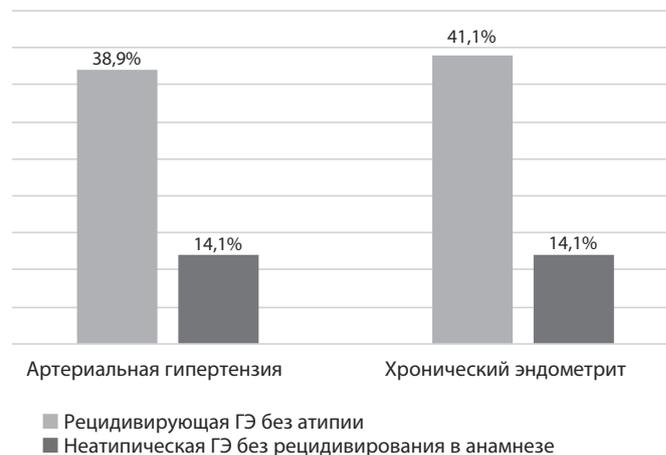
**Рис. 3. Индекс массы тела.**

*Fig. 3. Body mass index.*



**Рис. 4. Предикторы рецидивирования ГЭ без атипии.**

*Fig. 4. Predictors of recurrent endometrial hyperplasia without atypia.*



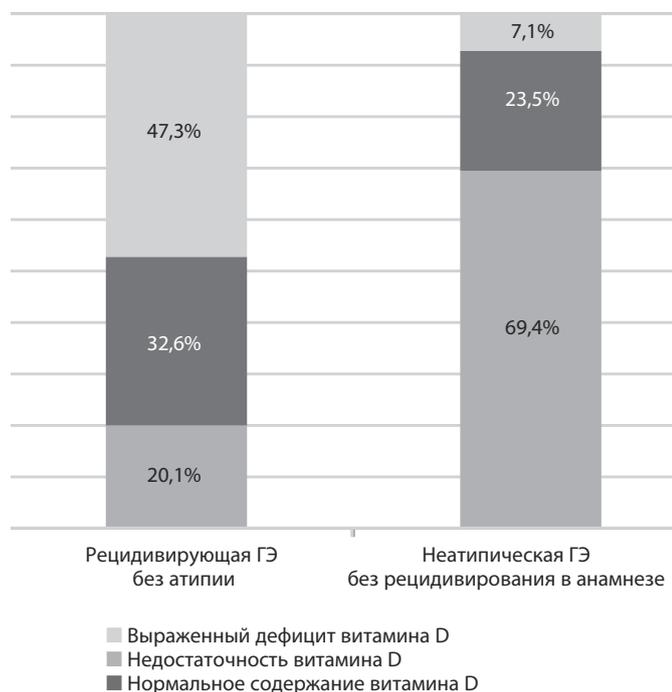
гиперплазии в течение года. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил  $43 \pm 3,0$  года (группы сравнения –  $40 \pm 2,0$  года). Основными показаниями для госпитализации являлись АМК, подозрение по данным сонографического исследования на ГЭ, неоднородность эндометрия. Статистическую обработку данных осуществляли в программе SPSS версии 21.

## Результаты

Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил  $43 \pm 3,0$  года (группы сравнения –  $40 \pm 2,0$  года). Следует отметить, что рецидив ГЭ без атипии с возрастом увеличивается. Статистически значимо чаще рецидив наблюдается у пациенток более позднего репродуктивного возраста (от 39 до 47 лет). Обращает на себя внимание также возникновение рецидива на фоне отсутствия медикаментозного лечения в анамнезе в среднем в течение  $4 \pm 2$  мес.

В ходе исследования установлена достоверно высокая частота встречаемости отказа/отсутствия медикаментозной терапии в анамнезе у пациенток изучаемой когорты – 32,2% (см. таблицу). Многие пациентки нарушают такие критерии приема гормональной терапии,

Рис. 5. Показатели витамина D пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии и неатипической ГЭ без рецидива.  
Fig. 5. Vitamin D levels in patients with recurrent endometrial hyperplasia without atypia and non-atypical endometrial hyperplasia without relapses.



как длительность (менее 6 мес) – 23,2%, циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ) – 15,8%.

Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели ожирение – 45,3%, артериальную гипертензию – 38,9%, выраженный дефицит витамина D – 32,6%, недостаточность витамина D – 40%, хронический эндометрит – 41,1%.

## Литература / References

- Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH et al. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. PLoS ONE 2022; 17 (4): e0266339. DOI: 10.1371/journal.pone.0266339
- 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 (3): 209–49. PMID: 33538338
- Nees LK et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet 2022; p. 1–15.
- Auclair MH, Yong PJ, Salvador S et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can 2019; 41 (12): 1789–800.
- Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016.
- Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbashi EF et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci 2016; 23: 448–54.
- 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; 34: 1211–20.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. Акушерство и гинекология. 2021; 9 (3): 21–8. Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Iu.S. Giperplaziiia endometriia – ot patogeneza k effektivnoi terapii. Akusherstvo i ginekologiya. 2021; 9 (3) 21–8 (in Russian).
- Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors for Remission in Fertility-Sparing Management of Endometrial Atypical Hyperplasia and Adenocarcinoma. Int J Gynaecol Obstet 2019; 146 (3): 277–88. DOI: 10.1002/ijgo.12882
- Chen J et al. Management of recurrent endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia patients after primary fertility-sparing therapy. Front Oncol 2021; 11: 738370.

## Заключение

Предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являются:

- отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе (отношение шансов – ОШ 39,909; 95% доверительный интервал – ДИ 4,899–278,068);
- длительность терапии менее 6 мес (ОШ 12,507; 95% ДИ 2,843–55,015);
- циклический режим использования прогестагенов – с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ (ОШ 8,893; 95% ДИ 1,966–40,229).

Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели выраженный дефицит витамина D (ОШ 13,466; 95% ДИ 5,323–34,068), хронический эндометрит (ОШ 4,237; 95% ДИ 2,032–8,833), артериальную гипертензию (ОШ 3,881; 95% ДИ 1,858–8,801), ожирение (ОШ 2,368; 95% ДИ 1,259–4,453), недостаточность витамина D (ОШ 1,574; 95% ДИ 0,814–3,045).

Профилактика неатипической гиперплазии прогестагенами и модификация образа жизни несут в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности.

**Дизайн.** Сравнительное ретроспективное исследование.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарности.** Публикация выполнена в рамках проекта № 030145-0-000.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Design.** A comparative retrospective study.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Thanks.** The publication was carried out within the framework of project No. 030145-0-000.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN-код: 1006-8202

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Mekan R. Orazov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN code: 1006-8202

**Радзинский Виктор Евсеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Хамошина Марина Борисовна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

**Михалева Людмила Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Мулина Ирина Александровна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

**Артемченко Юлия Сергеевна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 02.11.2023

Поступила после рецензирования: 08.11.2023

Принята к публикации: 09.11.2023

**Viktor E. Radzinskii** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Marina B. Khamoshina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

**Lyudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Irina A. Mullina** – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

**Yuliya S. Artemenko** – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 02.11.2023

Revised: 08.11.2023

Accepted: 09.11.2023