

Міністерство освіти і науки України  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

# **ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЮ**

Методичні рекомендації  
для здобувачів вищої освіти 5-го року навчання  
з дисципліни «Акушерство та гінекологія»

Харків – 2022

УДК 618.145-007.61(072)

Г 50

**Рецензенти:**

**І. В. Лахно** – доктор медичних наук, професор, завідуючий кафедрою перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО;

**І. А. Васильєва** – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна.

*Затверджено до друку рішенням Науково-методичної ради  
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
(протокол № 3 від 14 грудня 2022 року)*

**Гіперплазія** ендометрію : методичні рекомендації для здобувачів вищої освіти  
Г 50 5-го року навчання з дисципліни «Акушерство та гінекологія» / уклад. О. В. Грищенко,  
О. В. Головіна, Т. О. Козуб. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2022. – 24 с.

Методичні рекомендації містять перелік теоретичних питань з даної теми для самостійної підготовки студентів до практичного заняття, список рекомендованої та додаткової літератури, а також приклад тестових завдань.

**УДК 618.145-007.61(072)**

© Харківський національний університет  
імені В. Н. Каразіна, 2022

© Грищенко О. В., Головіна О. В.,  
Козуб Т. О., уклад., 2022

© Дончик І. М., макет обкладинки, 2022

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень .....	4
Вступ .....	5
Розділ I. Етіологія, патогенез, класифікація, фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрію .....	6
Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрію.....	6
Класифікація гіперплазії ендометрію ВООЗ, 2014 р. ....	7
Розділ II. Клініка, діагностика, лікування гіперплазії ендометрію.....	9
1. Клініка .....	9
2. Анамнез .....	9
3. Фізикальне обстеження.....	9
4. Лабораторна діагностика .....	9
5. Інструментальні методи обстеження .....	10
6. Диференційна діагностика.....	12
7. Диференціальна діагностика .....	13
8. Лікування.....	13
Розділ III. Гіперплазія ендометрію у різних клінічних ситуаціях .....	18
1. Лікування гіперплазії ендометрію при плануванні вагітності.....	18
2. Гіперплазія ендометрію і менопаузальна гормональна терапія.....	18
3. Гіперплазія ендометрію у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози ...	19
4. Гіперплазія ендометрію, обмежена поліпом ендометрію.....	19
Тестові питання .....	21
Перелік рекомендованої літератури .....	22

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – атипова гіперплазія  
АМК – аномальна маткова кровотеча  
БЕ – біопсія ендометрію  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ВП – відношення правдоподібності  
ВР – відносний ризик  
ВШ – відношення шансів  
ГЕ – гіперплазія ендометрію без атиpii  
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології  
ДСО – двобічна сальпінгоофоректомія  
ІМТ – індекс маси тіла  
КТ – комп'ютерна томографія  
ЛНГ-ВМС – внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел  
МГТ – менопаузальна гормональна терапія  
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я  
МРТ – магнітно-резонансна томографія  
НАМК – Національна академія медичних наук  
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників  
ТВ УЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження  
РЕ – рак ендометрію  
РКД – рандомізовані контрольовані дослідження  
ACOG – Американський коледж акушерів та гінекологів (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists)  
BSGE – Британське товариство гінекологічної ендоскопії (англ. British Society for Gynaecological Endoscopy)  
RCOG – Королівська колегія акушерів та гінекологів (англ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)  
SOGC – Товариство акушерів та гінекологів Канади (англ. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)

## ВСТУП

Гіперплазія ендометрію (далі – ГЕ) – це патологічна проліферація залоз ендометрію зі збільшенням співвідношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Захворюваність на гіперплазію ендометрію зростає з віком і становить 133 випадки на 100 000 пацієнто-років. Гіперплазія ендометрію рідко зустрічається у жінок віком до 30 років і досягає піку у віці 50–54 роки.

Основним клінічним проявом гіперплазії ендометрію є аномальні маткові кровотечі (далі – АМК). До них належать надмірні менструальні кровотечі, кровотечі між менструаціями, нерегулярні кровотечі, проривні кровотечі на фоні менопаузальної гормональної терапії (далі – МГТ) та кровотечі у постменопаузі.

Гіперплазія ендометрію є попередником адеокарциноми ендометрію, яка є найбільш поширеною злоякісною пухлиною жіночого репродуктивного тракту в промислово розвинених країнах.

Фактори ризику, що пов'язані з гіперплазією ендометрію з атипією або без неї, такі ж, як і в разі ендометріюідного раку ендометрію (далі – РЕ). Ці фактори призводять до впливу на ендометрій вільних естрогенів з ендогенних або екзогенних джерел. Фактично до 60 % пацієток з АГ вже мають інвазивний рак ендометрію або він розвинеться в майбутньому.

Гіперплазія ендометрію без атипії рідко прогресує до РЕ (1–3 %) і не характеризується такими генетичними мутаціями, як варіант з атипією.

У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночого населення України РЕ займає третє місце (9,6 %), в структурі смертності – сьоме місце (5,8 %). Рівень захворюваності на рак ендометрію становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності – 8,4 на 100 тис. жіночого населення. В світі РЕ займає 2 місце у структурі онкозахворюваності жінок, в Америці – 1 місце.

У віковій структурі захворюваності РЕ посідає 3-тє місце (8,7 %) у жінок віком 30–54 років та 2-ге місце (12,1 %) у хворих віком 55–74 років.

У віковій структурі смертності РЕ посідає п'яте місце серед жінок віком 55–74 роки (6,9 %). Пікових значень показник захворюваності на РЕ досягає у віці 60–64 роки, смертності – у віці 70–74 роки.

Статистичних даних щодо захворюваності на гіперплазію ендометрію в Україні немає.

Дослідження стану лікувально-діагностичного процесу у хворих на РЕ в 2019 р. встановило, що 4,0 % випадків виявляють у IV стадії хвороби. Впродовж року від часу встановлення діагнозу РЕ помирає кожна десята пацієнтка.

Саме тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієток з ГЕ, особливо з атипією, набувають особливого значення для зниження вірогідності розвитку інвазивного раку тіла матки серед жінок репродуктивного та постменопаузального періоду в Україні.

# РОЗДІЛ I. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ

## Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрію

Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно і знаходяться в стромі при співвідношенні залоз до стромы 1:1. Гіперплазія ендометрію – це патологічна проліферація залоз ендометрію зі збільшенням відношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Гіперплазія ендометрію розвивається, якщо естрогени, не зустрічаючи протидії прогестерону, стимулюють ріст клітин ендометрію через зв'язування з рецепторами естрогену в ядрах клітин ендометрію.

Під час процесу гіперплазії відбувається прогресування клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипівих передракових станів ендометрію і розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії.

Провідна роль в етіопатогенезі належить надлишковій естрогенній стимуляції, яка поєднується з недостатнім виробленням прогестерону, гормонезалежною проліферацією, запальними процесами, зниженим апоптозом, патологічним неоангіогенезом і порушенням імунного статусу в ендометрії. Ураження ендометрію є проміжною ланкою у всьому ланцюгу патологічних процесів в організмі.

Фактори ризику гіперплазії ендометрію можна поділити на:

- менструальні фактори (наприклад, раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза);

- пухлини яєчників, які секретують естрогени, наприклад гранульозноклітинні пухлини (трапляються приблизно в 40 % випадків ГЕ);

- ятрогенні фактори (наприклад, медикаментозна стимуляція ендометрію у разі застосування монотерапії естрогенами як системної МГТ при інтактній матці або тривалого прийому тамоксифену);

- супутні захворювання (наприклад, підвищений ІМТ та ожиріння з надмірним периферичним перетворенням андрогенів на естрогени у жировій тканині, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, синдром Лінча, синдром Каудена).

Приблизно 3–5 % випадків раку тіла матки пов'язані із спадковою причиною, і більшість із цих випадків зумовлена синдромом Лінча, також відомим як «спадковий неполіпозний колоректальний рак», високопенетрантний аутосомно-домінантний спадковий рак, викликаний дефектами в генах репарації невідповідності ДНК, включаючи MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 та EPCAM. Синдром Лінча є причиною більшості випадків спадкового раку тіла матки та колоректального раку і другою за частотою причиною

спадкового раку яєчників (після синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників). Наявність синдрому Лінча підвищує пожиттєвий ризик розвитку раку товстої кишки (52–82 %), раку ендометрію (25–60 %) та раку яєчників (4–24 %). Поширеність синдрому Лінча серед жіночого населення становить приблизно від 1 на 600 до 1 на 3000 осіб. Інші новоутворення, пов'язані із синдромом Лінча, включають рак шлунка, рак тонкої кишки, гепатобіліарний рак, рак нирок та сечоводу, а також потенційно деякі типи раку молочної залози, певні пухлини головного мозку та пухлини сальних залоз шкіри.

Синдром Каудена – це аутосомно-домінантний стан, спричинений патогенними варіантами гену фосфатази та тензину (PTEN), який бере участь у контролі клітинного циклу. Він є відносно рідкісним, із поширеністю в популяції 1 на 200 000. Синдром Каудена є одним з гамартоматозних синдромів і має високий ризик розвитку раку молочної залози протягом усього життя (25–50 %), раку ендометрію (5–10 %), колоректального раку (9 %) та раку щитовидної залози. У постраждалих осіб зазвичай спостерігається макроцефалія. Патогномонічні ураження шкіри, включаючи папіломатозні папули на обличчі та слизових оболонках, майже завжди наявні у віці до 30 років.

ВООЗ ухвалила дворангову, або бінарну класифікацію гіперплазії ендометрію, щоб поліпшити відтворюваність результатів: гіперплазія ендометрію без атипії та гіперплазія ендометрію з атипією.

Таблиця 1

### Класифікація гіперплазії ендометрію ВООЗ, 2014 р.

Термінологія 2014 р.	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний PE	Ризик прогресування інвазивного PE
Гіперплазія без атипії	Доброякісна гіперплазія ендометрію Проста неатипова гіперплазія ендометрію Комплексна неатипова гіперплазія ендометрію Проста гіперплазія ендометрію без атипії Комплексна гіперплазія ендометрію без атипії	Низький рівень соматичних мутацій	< 1 %	Відносний ризик 1,01–1,03
Гіперплазія з атипією	Проста атипична гіперплазія ендометрію Комплексна атипична гіперплазія ендометрію Інтраепітеліальна на ендометріальна неоплазія	Мікросателітна нестабільність Інактивація PAX2 Мутації PTEN, KRAS і CTNNB1 (b-катенін)	До 60 %	Відносний ризик 14–45

Примітки. CTNNB1 – катенін бета 1; KRAS – гомолог вірусного онкогену щурячої саркоми Кірстен v-Ki-ras2; PAX2 – парний бокс-ген 2; PTEN – аналог фосфатази й тензину. За даними Abu Hashim H. і співавт. (2015), а також Emons G. і співавт. (2015)

### **Визначення термінів**

**Регрес** – відсутність у зразках ендометрію ознак гіперплазії / злоякісності або неінформативний зразок ендометрію з належним чином розміщеного пристрою для взяття зразків ендометрію (пайпель).

**Персистенція** – відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрію після 3 місяців та більше.

**Прогресування** – розвиток атипової гіперплазії або раку ендометрію.

**Рецидив** – відновлення гіперплазії ендометрію без атипії або з атипією після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрію (далі – БЕ).

## **РОЗДІЛ II. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ**

### **1. Клініка**

Клінічні прояви гіперплазії ендометрію багато в чому залежать від віку пацієнтки, особливостей етіології і наявності супутніх захворювань. Ознаки гіперплазії ендометрію виявляються головним чином порушенням менструальної функції і обмінних процесів. Симптоми гіперплазії ендометрію: в 10–30 % відмічається безсимптомний перебіг. Аномальні маткові кровотечі, порушення менструального циклу, ознаки анемії (блідість, хронічна втома, запаморочення, задишка, тахікардія та ін.), виділення (мізерні або рясні) між місячними. При нелікованому і занедбаному стані гіперпластичні процеси можуть призвести до тяжких наслідків: аномальні маткові кровотечі, анемія, втрата репродуктивної функції, злоякісні пухлини ендометрію.

### **2. Анамнез**

Збір анамнезу та фізикальне обстеження допомагають встановити фактори ризику ГЕ, скерувати жінку на обстеження, визначити/уточнити тактику ведення пацієнтки.

Анамнез включає такі відомості: акушерсько-гінекологічний анамнез (раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза);

прийом медикаментів (наприклад, терапія екзогенними естрогенами або тамоксифеном);

супутні захворювання, що є чинниками ризику ГЕ (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);

сімейний анамнез раку ендометрію, яєчників, молочної залози і кишечника (наприклад, синдром Лінча).

### **3. Фізикальне обстеження**

У ході фізикального обстеження важливе значення має визначення ІМТ, тому що ожиріння є суттєвим чинником ризику гіперплазії ендометрію.

Необхідно звертати увагу на наявність проявів СПКЯ (гірсутизм, акне).

Обстеження органів малого тазу включає проведення дослідження шийки матки в дзеркалах, бімануального дослідження.

### **4. Лабораторна діагностика**

Мазок за Папаніколау за показаннями.

Хоріонічний гонадотропін людини ( $\beta$ -субодиниця) в сироватці крові або сечі; експрес-тест на вагітність (при порушенні менструального циклу).

Загальний аналіз крові, визначення рівня феритину у сироватці крові (скринінг залізодефіцитної анемії).

У разі відсутності інших встановлених факторів ризику ГЕ за підозри на гранульозноклітинну пухлину яєчників проводять аналіз для визначення рівня сироваткового інгібіну В разом з рівнем естрадіолу.

## **5. Інструментальні методи обстеження**

**Біопсія ендометрію.** Біопсію ендометрію проводять пацієнткам з підозрою на гіперплазію ендометрію у наступних випадках:

1) з аномальними матковими кровотечами.

В постменопаузі – будь-які маткові кровотечі, незалежно від обсягу (включаючи кров'яні виділення або кровомазання). ТВ УЗД органів малого тазу для оцінки товщини ендометрію є альтернативою забору зразка ендометрію у відповідним чином відібраних пацієнток. Потовщення ендометрію потребує забору зразка ендометрію та гістологічного дослідження.

У віці від 45 років до менопаузи – у будь-якої пацієнтки часті кровотечі (інтервал між початком епізодів кровотечі <21 дня), тяжкі або тривалі (> 8 днів). У пацієнток, які мають овуляцію, це включає міжменструальні кровотечі.

Молодші за 45 років – будь-які АМК у пацієнток із ожирінням. У жінок з нормальною вагою хронічна АМК, яка виникає в умовах одного з наступного: хронічна овуляторна дисфункція, гіперестрогенія, неефективне медикаментозне лікування маткової кровотечі або пацієнтки з високим ризиком РЕ (синдром Лінча, синдром Каудена).

Крім того, необхідно запідозрити АГ у пацієнток репродуктивного віку, які мають ановуляцію і тривалі періоди аменореї (шість і більше місяців);

2) за результатами цитологічного дослідження шийки матки.

Наявність атипових залозистих клітин ендометрію.

Наявність атипових залозистих клітин всіх підкатегорій, крім ендометрію – якщо вік жінки  $\geq 35$  років або існує ризик РЕ (фактори ризику або симптоми).

Наявність доброякісних клітин ендометрію у пацієнток віком  $\geq 40$  років, які також мають АМК або фактори ризику РЕ;

3) за іншими показаннями.

Моніторинг пацієнток з ГЕ.

Скринінг у пацієнток з високим ризиком РЕ (наприклад, синдром Лінча).

Для дослідження ендометрію беруть зразки ендометрію за допомогою пайпель біопсії ендометрію або гістероскопії з прицільною БЕ.

**Стани у жінок з підозрою на гіперплазію ендометрію, при яких необхідно надавати перевагу гістероскопії з прицільною біопсією ендометрію по відношенню до пайпель біопсії:**

неінформативний зразок ендометрію за результатами пайпель біопсії;

якщо за результатами ТВ УЗД органів малого тазу, БЕ підозрюються внутрішньоматкові структурні аномалії (наприклад поліпи);

наявність зразка ендометрію доброякісного характеру у поєднанні з іншими ознаками, що вказують на високу ймовірність підозри на GE чи рак ендометрію;

присутність хронічної АМК;

наявність стенозу шийки матки, при якому не вдалося виконати БЕ;  
больовий синдром.

У жінок репродуктивного віку з регулярними менструальними циклами оптимальним терміном для гістероскопії є фолікулярна фаза менструального циклу. Перед проведенням гістероскопії потрібно виключити вагітність. У жінок з нерегулярними менструаціями та у постменопаузі гістероскопія проводиться у будь-який день. Необхідно зауважити, що за наявності АМК адекватна візуалізація може бути ускладнена.

Для рутинної гістероскопії антибіотикопрфілактика не рекомендується.

**Метод дилатації і кюретажу** (фракційного вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки) не є стандартом діагностики стану ендометрію, даний метод необхідно застосовувати лише при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрію та/або виконання гістероскопії з прицільною БЕ.

### **Трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу**

При проведенні ТВ УЗД органів малого тазу, доплерометрії та соногістерографії рекомендовано використовувати терміни, визначення та вимірювання для опису сонографічних особливостей уражень ендометрію і внутрішньоматкової патології відповідно до термінології Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрію.

**У жінок репродуктивного віку** ТВ УЗД органів малого тазу обмежується виявленням структурної патології матки та ендометрію, тому що товщина ендометрію в нормі та при гіперплазії може бути однаковою в певному діапазоні (залежить від фази менструального циклу).

**Для жінок з СПКЯ за відсутністю кровотечі відміни при лікуванні прогестагенами або при АМК** при ТВ УЗД органів малого тазу порогове значення товщини ендометрію відповідає 7 мм. Потовщення ендометрію або поліп ендометрію при СПКЯ потребують пайпель біопсії ендометрію або гістероскопії з прицільною БЕ.

**У жінок з постменопаузальною матковою кровотечею** для початкової оцінки доцільно проводити як біопсію ендометрію, так і ТВ УЗД. ТВ УЗД є інформативним, якщо виявляється тонке М-ехо ендометрію ( $\leq 4$  мм), враховуючи, що це має більше ніж 99 % негативного прогностичного значення для РЕ.

Зміни положення матки (hyperanteflexio або retroflexio uteri), ожиріння, супутні: лейоміома матки, аденоміоз або операції на матці в анамнезі можуть утруднити отримання надійної трансвагінальної ультразвукової оцінки товщини та структури ендометрію.

Якщо тонке, чітке М-ехо ендометрію у жінки в постменопаузі з кровотечею адекватно не визначається, необхідно провести соногістерографію, офісну гістероскопію або забір зразків ендометрію.

**У жінок із постійною або періодичною матковою кровотечею у постменопаузі** якщо пайпель БЕ не виявляє гіперплазії або раку ендометрію, подальше обстеження, таке як гістероскопія або дилатація та кюретаж, є обов'язковим.

**При постійній або періодичних маткових кровотечах в постменопаузі** необхідно провести гістологічну оцінку ендометрію незалежно від товщини ендометрію, тому що рідкісні випадки раку ендометрію (особливо II типу папілярний серозний, муцинозний, світлоклітинний) можуть мати товщину ендометрію менше 3 мм.

Безсимптомне потовщення ендометрію у жінки в постменопаузі визначається як ендометрій завтовшки понад 5 мм, виявлений на ТВ УЗД без маткової кровотечі.

**Показання для біопсії ендометрію при маткових кровотечах у жінок у постменопаузі з товщиною ендометрію більше 4–5 мм не слід екстраполювати на жінок з безсимптомним потовщенням ендометрію.**

**Жінку, у якої при проведенні ТВ УЗД органів малого тазу з доплерометрією виявлено безсимптомне потовщення ендометрію у постменопаузі та інші ознаки, такі як підвищена васкуляризація, неоднорідність ендометрію, наявність внутрішньоматкової рідини зі взвіссю або товщина ендометрію понад 11 мм, необхідно направити до лікаря акушера-гінеколога для подальшого обстеження.**

Рішення щодо подальшого обстеження жінок з безсимптомним потовщенням ендометрію повинне прийматися індивідуально з урахуванням наявності факторів ризику РЕ, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія та пізня менопауза.

Використання **КТ, МРТ або біомаркерів** не рекомендовано. Однак перед початком лікування АГ у жінок зі збереженням фертильності необхідно провести аналіз на пухлинний маркер яєчників СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД та (або) дифузійно-зваженої МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ.

## **6. Формулювання діагнозу**

Рекомендовано використовувати переглянуту класифікацію ВООЗ 2014 року, відповідно до якої гіперплазію ендометрію поділяють залежно від наявності цитологічної атипії, а саме: гіперплазія ендометрію без атипії та атипова гіперплазія ендометрію.

В діагнозі потрібно вказувати на перебіг захворювання: регрес, персистенція, прогресування або рецидив.

## **7. Диференціальна діагностика**

Диференціальний діагноз ГЕ включає інші стани, які проявляються матковими кровотечами, насамперед невиношування вагітності та структурні ураження порожнини матки: поліп ендометрію, аденоміоз, субмукозна лейоміома матки і РЕ.

Підтвердження джерела кровотечі є найважливішим етапом оцінки жінок з АМК. Необхідно виключити кровотечу з будь-якого іншого відділу статевих шляхів: промежини, вульви, піхви, шийки матки або фаллопієвих труб, а також інших органів: уретри, сечового міхура, ануса або прямої кишки.

У жінок з патологічною цервікальною цитологією диференціальний діагноз включає передракову патологію і рак шийки матки.

При аналізі результатів гістологічного дослідження ГЕ потрібно диференціювати від атрофічного або слабо проліферативного ендометрію за архітектурою гіперплазії, метаплазії ендометрію та гіперплазії ендометрію із накладеними секреторними змінами добре диференційованою аденокарциномою.

## **8. Лікування**

### **1. Гіперплазія ендометрію без атипії**

Ризик прогресування гіперплазії ендометрію без атипії до раку ендометрію становить менше 5 % протягом 20 років, у більшості випадків ГЕ регресує без жодних втручань під час динамічного спостереження.

### **Усунення факторів ризику**

Зворотні фактори ризику, зокрема ожиріння, овуляторну дисфункцію (наприклад при СПКЯ, гіперпролактинемії), використання неадекватних режимів МГТ, естроген-продукуючу пухлину, необхідно виявити та, за можливості, усунути. Ожиріння є основним фактором ризику, тому жінкам необхідно рекомендувати зниження надмірної ваги шляхом корекції дієти, підвищення фізичної активності та баріатричної хірургії.

Оліго- або аменорея у жінок із СПКЯ можуть спричинити схильність до ГЕ і в подальшому – раку ендометрію. Належною практикою є рекомендувати лікування прогестагенами, щоб викликати кровотечу відміни принаймні кожні 3–4 місяці.

Для жінок у перименопаузі необхідно переглянути показання й режим застосування комбінованої МГТ, особливо стосовно співвідношення доз естрогену й прогестагену, а також способу введення цих гормонів.

Для пацієнток з ГЕ припустиме динамічне спостереження з регулярною біопсією ендометрію, особливо якщо виявлені фактори ризику вдається усунути.

## **Медикаментозне лікування гіперплазії ендометрію без атипії**

Пацієнткам необхідно повідомити, що лікування прогестагенами дає змогу досягти кращих показників регресу захворювання, ніж просте спостереження. Лікування прогестагенами показано жінкам, у яких не спостерігається регресу ГЕ після динамічного спостереження, а також жінкам з АМК.

Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел 52 мг (20 мкг/добу), має бути лікуванням першої лінії, тому що вона забезпечує кращі показники регресу захворювання, має більш сприятливий профіль лікування маткової кровотечі й менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними прогестагенами.

Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, необхідно застосовувати прогестагени: шляхом внутрішньом'язової ін'єкції медроксипрогестерону по 150 мг кожні 90 діб або перорально у безперервному режимі, наприклад, прогестерон мікронізований 100–300 мг/добу або інші прогестагени у відповідних дозуваннях.

Прогестагени не слід використовувати у циклічному режимі, тому що циклічний режим менш ефективний для індукції регресу гіперплазії ендометрію без атипії у порівнянні з безперервним пероральним прийомом прогестагенів або використанням ЛНГ-ВМС.

### **Тривалість медикаментозного лікування ГЕ**

#### **й динамічне спостереження за результатами лікування**

Для досягнення гістологічного регресу гіперплазії ендометрію без атипії лікування ін'єкційними / пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців.

Якщо жінка добре переносить ЛНГ-ВМС і не планує вагітності, необхідно рекомендувати їй залишити ЛНГ-ВМС на термін до 5 років, тому що це знижує ризик рецидиву ГЕ, особливо якщо ЛНГ-ВМС полегшує симптоми АМК.

Необхідно враховувати вихідний ризик РЕ, супутні захворювання, наявність АМК і факторів лікування, зокрема відповідь, переносимість і дотримання режиму терапії, а також побажання пацієнтки.

Динамічне спостереження за відповіддю на лікування повинно здійснюватися за допомогою БЕ, яку також можна проводити зі встановленою внутрішньоматковою системою. Біопсія ендометрію при ГЕ проводиться щонайменше кожні 6 місяців, хоча графік обстежень має бути індивідуальним і враховувати зміни в клінічному стані жінки.

**Перед закінченням динамічного спостереження при ГЕ необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії ендометрію поспіль з інтервалом у 6 місяців.**

Жінкам з високим ризиком рецидиву, з ІМТ 35 кг/м або вище та пацієнткам, що приймали пероральні прогестагени, після отримання двох

негативних результатів біопсії ендометрію поспіль потрібно проведення БЕ з інтервалом 6 місяців протягом принаймні 2 років, а потім – довгострокове спостереження зі щорічною біопсією ендометрію.

### **Хірургічне лікування гіперплазії ендометрію без атипії**

У разі гіперплазії ендометрію без атипії не потрібно розглядати тотальну гістеректомію як терапію першої лінії, тому що терапія прогестагенами у безперервному режимі забезпечує гістологічну й симптоматичну ремісію у більшості жінок і дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням.

Тотальна гістеректомія показана жінкам, які не бажають зберегти фертильність, якщо:

під час динамічного спостереження відбувається прогресування до атипової гіперплазії та раку ендометрію;

відсутній гістологічний регрес гіперплазії ендометрію, незважаючи на 12 місяців медикаментозного лікування;

після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив гіперплазії ендометрію;

зберігаються симптоми АМК;

жінка відмовляється від біопсії ендометрію, медикаментозного лікування або не дотримується режиму лікування,

є протипоказання чи непереносимість медикаментозного лікування.

У разі виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу.

Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування ГЕ гіперплазії ендометрію без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.

Для жінок у пізньому репродуктивному віці при ГЕ рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії зі збереженням яєчників, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.

**Абляція ендометрію не рекомендується для лікування ГЕ, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для гістологічного дослідження ендометрію.**

## **2. Гіперплазія ендометрію з атипією або атипова гіперплазія ендометрію**

### **Хірургічне лікування атипової гіперплазії ендометрію**

Оскільки у 60 % пацієток з атиповою гіперплазією ендометрію вже розвинувся або розвинеться інвазивний рак ендометрію, тотальна гістеректомія з двосторонньою сальпінгофоректомією є методом вибору для пацієток із цим захворюванням (перевага надається лапароскопічному

методу). Виконувати субтотальну (супрацервікальну) гістеректомію протипоказано.

Жінкам у постменопаузі з АГ необхідно запропонувати двобічну сальпінгофоректомію разом з тотальною гістеректомією.

Для жінок у пізньому репродуктивному віці при АГ рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злякисного новоутворення яєчників у майбутньому.

Для жінок у репродуктивному віці, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через гіперплазію ендометрію, необхідно розглянути можливість застосування монотерапії естрогенами як системної МГТ в разі відсутності протипоказань до неї до досягнення віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи.

### **Медикаментозне лікування АГ атипової гіперплазії ендометрію у жінок зі збереженням фертильності**

Жінок, які бажають зберегти фертильність при АГ, необхідно попередити про ризики злякисного новоутворення й подальшого прогресування до раку ендометрію.

Перед початком лікування АГ зі збереженням фертильності необхідно провести обстеження, зокрема аналіз на пухлинний маркер СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД і (або) дифузійно-зваженої МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ.

При АГ рекомендовано лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС 52 мг; альтернативою є ін'єкційні або пероральні прогестагени у безперервному режимі; аналоги гонадотропін-релізінг-гормону тривалістю 6 місяців.

Для посилення лікувального ефекту також може бути доданий метформін навіть за відсутності метаболічного синдрому.

Жінок потрібно заохочувати підтримувати ІМТ нижче 30 кг/м, тому що рецидиви набагато частіше зустрічаються в пацієнток з ожирінням.

### **Тривалість медикаментозного лікування АГ й динамічне спостереження за результатами лікування**

Мінімальний перелік обстежень, необхідних для моніторингу стану ендометрію під час спостереження, передбачає збір детального анамнезу щодо симптомів та ознак, які вказують на захворювання, яке прогресує, гінекологічне обстеження та біопсію ендометрію.

**Біопсію ендометрію при АГ необхідно проводити з інтервалом у 3 місяці, доки не буде отримано два негативні результати біопсії поспіль.**

Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими принаймні на двох негативних

результатах біопсії ендометрію поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрію кожні 6 місяців упродовж 2-х років і щороку після цього до усунення факторів ризику або виконання тотальної гістеректомії з ДСО.

ТВ УЗД органів малого тазу може допомогти виключити захворювання яєчників, однак оцінювання товщини ендометрію не інформативне через відсутність валідованих контрольних діапазонів і труднощі з отриманням точних вимірювань у разі встановленої ЛНГ-ВМС.

Використання МРТ або КТ під час спостереження при АГ не рекомендовано.

Необхідно наполегливо рекомендувати жінці тотальну гістеректомію з огляду на підвищений ризик раку ендометрію:

коли терапія зі збереженням фертильності не призводить до регресу атипової гіперплазії ендометрію за 12 місяців або є ознаки прогресування до раку ендометрію

якщо рецидив АГ виникає під час динамічного спостереження, адже в таких випадках під час дослідження вилучених тканин після гістеректомії часто виявляють РЕ,

коли після медикаментозного лікування тривають АМК,

при відмові жінки від спостереження за станом ендометрію або від медикаментозного лікування,

після реалізації репродуктивної функції.

У випадку рецидиву АГ, якщо жінка категорично відмовляється від тотальної гістеректомії, можна провести медикаментозне лікування за допомогою другого курсу прогестагенів ін'єкційно або аналогів гонадотропін-релізинг гормону протягом 6 місяців.

**Варіанти збереження фертильності** передбачають кріоконсервацію яйцеклітин або ембріонів перед тотальною гістеректомією з ДСО, медикаментозне лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, а також тотальну гістеректомію зі збереженням яєчників і використання сурогатного материнства в майбутньому.

## **РОЗДІЛ III. ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЮ У РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СИТУАЦІЯХ**

### **1. Лікування гіперплазії ендометрію при плануванні вагітності**

Жінкам з ожирінням необхідно прагнути зменшити ІМТ нижче 30 кг/м.

Перед плануванням вагітності необхідно досягти регресу захворювання принаймні за результатами біопсії одного зразка ендометрію. Після досягнення регресу гіперплазії ендометрію жінкам можна порадишити спробувати природне зачаття.

Перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) також необхідно досягти регресу гіперплазії ендометрію, тому що це пов'язано з більш високими показниками імплантації та клінічної вагітності. Рішення щодо застосування ДРТ після припинення лікування прогестагенами приймає консилиум лікарів (варто зважати на ризики прогресування захворювання та перспективи фертильності). У разі застосування ДРТ зачаття відбувається швидше, завдяки чому скорочується період без лікування прогестагенами, протягом якого у жінки може настати рецидив. ДРТ забезпечують більший відсоток живонародження та допомагають уникнути рецидиву у порівнянні з жінками, які намагаються зачати дитину природним шляхом.

### **2. Гіперплазія ендометрію і менопаузальна гормональна терапія**

Монотерапію естрогенами як системну МГТ протипоказано призначати жінкам зі збереженою маткою.

Усім жінкам, які застосовують МГТ, необхідно рекомендувати негайно повідомляти про проривні кровотечі для обстеження шляхом ТВ УЗД органів малого тазу і біопсії ендометрію.

Лікаря акушеру-гінекологу потрібно пояснити жінкам з інтактною маткою, що проривні кровотечі є поширеним побічним ефектом МГТ протягом перших 3-х місяців лікування, але про це необхідно повідомляти на огляді через 3 місяці прийому МГТ або негайно, якщо це відбувається після перших 3-х місяців.

Жінкам з гіперплазією ендометрію, які застосовують комбіновані препарати МГТ у циклічному режимі при інтактній матці і бажають продовжити МГТ, необхідно рекомендувати перейти на безперервне застосування прогестагену у формі ЛНГ-ВМС або на монофазний комбінований препарат МГТ у безперервному режимі.

Жінкам з гіперплазією ендометрію, які застосовують монофазний комбінований препарат МГТ у безперервному режимі при інтактній матці

та бажають продовжити МГТ, необхідно переглянути доцільність продовження МГТ. Обговоріть обмеження наявних даних щодо оптимального режиму застосування прогестагену у цьому контексті. Розгляньте можливість використання ЛНГ-ВМС як заміну перорального прогестагену. Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрію.

### **3. Гіперплазія ендометрію у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози**

Жінок, що приймають тамоксифен, необхідно попередити про підвищений ризик розвитку гіперплазії й раку ендометрію, особливо серед жінок віком від 50 років і старше. Пацієнткам рекомендують негайно повідомляти лікаря про будь-які аномальні маткові кровотечі або кров'яні виділення в постменопаузі. Ризик розвитку гіперплазії й раку ендометрію збільшується залежно від дози та тривалості лікування тамоксифеном.

Щодо проведення профілактичної терапії прогестагенами у жінок, які приймають тамоксифен, наявні дані про те, що ЛНГ-ВМС запобігає утворенню поліпів і знижує частоту виникнення гіперплазії ендометрію. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її широке застосування не рекомендується.

У жінок, у яких розвинулася гіперплазія ендометрію під час терапії тамоксифеном раку молочної залози, необхідно повторно оцінити доцільність застосування тамоксифену; лікування необхідно призначати спільно з лікарем-онкологом, виходячи з гістологічної класифікації гіперплазії ендометрію.

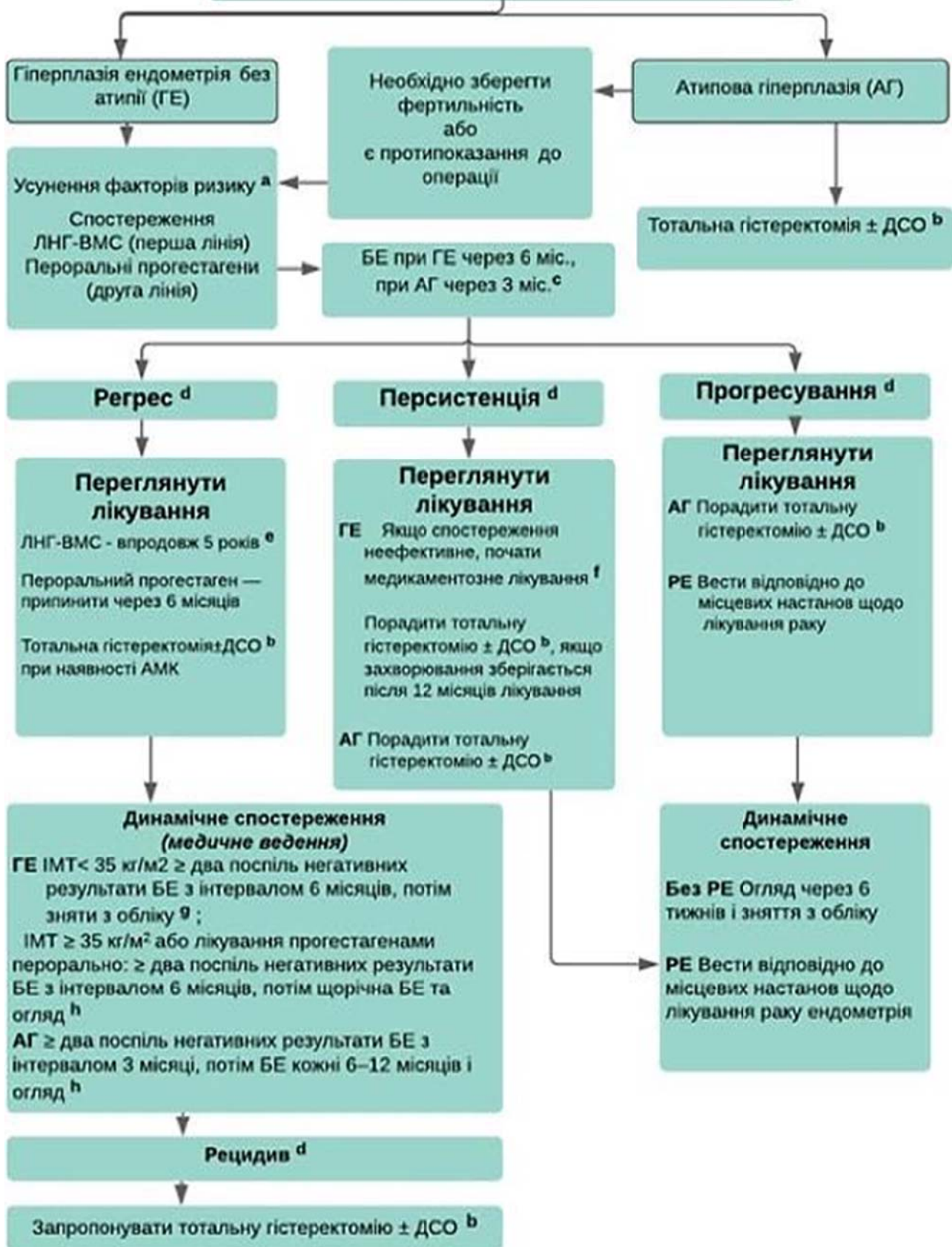
Жінкам, що приймають інгібітори ароматази (зокрема анастрозол, екземестан і летрозол) для ад'ювантної терапії раку молочної залози на ранніх стадіях, необхідно повідомити про те, що ці препарати не підвищують ризик гіперплазії й раку ендометрію.

### **4. Гіперплазія ендометрію, обмежена поліпом ендометрію**

Рекомендується повне видалення поліпа (поліпів) матки та обов'язкове проведення біопсії ендометрію для взяття зразка фонового ендометрію.

Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрію.

**Алгоритм лікування гіперплазії ендометрія**



## ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

1. Які основні гіперпластичні хвороби ендометрію, методи діагностики ви знаєте?

А.\* Залозиста гіперплазія ендометрію, залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію та поліпи ендометрію. УЗД, гістерографія, гістероскопія, діагностичне вишкрібання порожнини матки, діагностичне вишкрібання з гістологічним дослідженням вишкрібу.

Б. Залозиста гіперплазія ендометрію, залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію та поліпи ендометрію. УЗД, гістерографія, гістероскопія, діагностичне вишкрібання порожнини матки, цитологічне дослідження аспірату порожнини матки.

2. Яке захворювання вважається передраком ендометрію?

А.\* Атипова залозиста гіперплазія ендометрію.

Б.\* Аденоматоз ендометрію.

В. Поліпоз ендометрію.

3. Яка дія прогестерону на ендометрій?

А. \*Діє тільки після естрогенної стимуляції, пригнічуючи проліферацію ендометрію, перетворює ендометрій із фази проліферації у фазу секреції.

Б. Викликає проліферацію ендометрію.

В. Викликає атрофію ендометрію.

4. У жінки 62 років на тлі менопаузи з'явилась маткова кровотеча. Які додаткові методи дослідження слід призначити?

А. \* роздільне діагностичне вишкрібання слизової стінок порожнини матки;

Б. гістросальпінгографію;

В. парієтографію;

Г. рентгендослідження;

Д. лапароскопію.

5. Жінка 70 років скаржиться на мажучі кров'яні виділення із статевих шляхів на фоні 15-річної менопаузи. Вагінально: шийка матки не змінена, матка нормальних розмірів, придатки – без патології. Який ймовірний діагноз?

А. \*Рак ендометрію

В. Гормонпродуктивна пухлина яєчника

С. Міома матки

Д. Рак шийки матки

Е. Аденоміоз

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1. Обов'язкова:

1. Степанківська Г. К. Акушерство / Г. К. Степанківська, О. Т. Михайленко. – К.: Здоров'я, 2000.
2. Фізіологічне акушерство (змістовний модуль) : навчальний посібник для студентів медичних факультетів / [Б. М. Венцківський, В. В. Камінський, В. І. Грищенко та ін.]. – К.: Чайка-Всесвіт, 2008. – 95 с.
3. Акушерство та гінекологія / Кол. авторів за ред. А. М. Громової, В. К. Ліхачова. – Полтава: Полтава, 2000. – 600 с.
4. Акушерство: підручник / Кол. авторів за ред. акад. НАН України В. І. Грищенка, проф. М. О. Щербини. – К.: Медицина, 2009. – 408 с.
5. Акушерство: учебник / [Г. М. Савельева, В. И. Кулаков, А. Н. Стрижаков и др.]; под ред. Г. М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
6. Ганич М. М. Фантомне акушерство: навчальний посібник для практичних занять з акушерства / Михайло Михайлович Ганич. – Ужгород, 2000. – 128 с.

### 2. Додаткова література:

1. Маркін Л. Б. Актуальні питання сучасного акушерства: навчальний посібник / Л. Б. Маркін, О. О. Матвієнко, К. Л. Шатилович. – Львів: Світ, 2008. – 218 с.
2. Наказ МОЗ України «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» (Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р.).
3. Наказ МОЗ України «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги в Україні» (Наказ МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р.).
4. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.)
5. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів Акушерські кровотечі» (Наказ МОЗ України № 205 від 24.03.2014 р.)
6. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Аномальні маткові кровотечі», 2016.
7. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами Асоціації Гінекологів-ендокринологів України. Репродуктивна ендокринологія. 2015; 1(21): 8-12.
8. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 353 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги. Аномальні маткові кровотечі».

9. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н., Капшук И.Н. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. 2012; 1(3): 74-78.

### **3. Інформаційні ресурси**

1. [www.uzhnu.edu.ua](http://www.uzhnu.edu.ua) – Інформаційний пакет (ESTC).
2. <http://www.moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України.
3. <http://medstandart.net/byspec/9> – Стандарти надання медичної допомоги в Україні.

Навчальне видання

**Грищенко** Ольга Валентинівна  
**Головіна** Ольга Володимирівна  
**Козуб** Тетяна Олександрівна

## **ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЇ**

Методичні рекомендації  
для здобувачів вищої освіти 5-го року навчання  
з дисципліни «Акушерство та гінекологія»

Коректор *О. В. Анцибора*  
Комп'ютерне верстання *В. В. Савінкова*  
Макет обкладинки *І. М. Дончик*

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1,45. Наклад 50 пр. Зам. № 168/22.

Видавець і виготовлювач  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,  
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.2009.  
Видавництво ХНУ імені В. Н. Каразіна  
Тел. 705-24-32