

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

ОРДИЯНЦ И.М., КУУЛАР А.А., ЯМУРЗИНА А.А.*, НОВГИНОВ Д.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Атипичская гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предиктором рака эндометрия (РЭ), который среди злокачественных заболеваний эндометрия составляет 80% и обнаруживается у 10–50% пациенток с предварительным диагнозом АГЭ. Частота злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия (ГЭ) остается предметом дискуссий и до конца не уточнена.

Цель. Разработать алгоритм расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия для женщин в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. В исследование включены 143 женщины репродуктивного возраста с ГЭ, подтвержденной гистологически. Пациентки были поделены на три группы: I группа – женщины с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипичии; II группа – пациентки с АГЭ. В III группу были включены 56 женщин с аномальными маточными кровотечениями в качестве группы контроля, у которых критерием исключения были гиперплазия и рак эндометрия, аденомиоз, миома матки. Для построения прогностической модели применяли метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. У каждой третьей пациентки выявлен риск озлокачествления ГЭ. В математическую модель прогнозирования риска малигнизации ГЭ включены генетические

(*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры и клинико-анамнестические факторы (выявлены высокие шансы злокачественной трансформации при наличии воспалительных заболеваний органов малого таза (ОШ=7,73), аденомиоза (ОШ=3,34), доброкачественной дисплазии молочных желез (ОШ=3,21), миомы матки в сочетании с аденомиозом (ОШ=8,34). На основе модели бинарной логистической регрессии разработан алгоритм расчета индивидуального риска малигнизации ГЭ.

Заключение. Разработанный алгоритм позволяет ранжировать пациенток с гиперплазией эндометрия по риску озлокачествления, учитывая анамнестические данные, эпигенетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры и может быть использован для обоснования тактики ведения пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; *miR*; пируваткиназа M2, злокачественная трансформация, риск.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Для цитирования:

Ордыанц И. М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгин Д.С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>.

*Корреспонденцию адресовать:

Ямурзина Анастасия Александровна, 117198, г. Москва, ул. Миклуха-Маклая, д. 6, E-mail: ordiyantc@mail.ru
© Ордыанц И.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREDICTING THE RISK OF MALIGNISATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN REPRODUCTIVE AGE

IRINA M. ORDIYANTS, AIDA A. KUULAR, ANASTASIA A. YAMURZINA**, DMITRY S. NOVGINOV

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. Atypical endometrial hyperplasia (AEH) is a strong predictor of endometrial cancer, which is responsible for 80% of endometrial malignancies; out of all patients AEH, 10-50% are further diagnosed with endometrial cancer. Here we developed an algorithm for calculating the risk of AEH malignisation in women of reproductive age.

Materials and Methods. Our study included 143 women of reproductive age with a histologically confirmed endometrial hyperplasia. Patients were further divided into those having AEH and non-atypical endometrial hyperplasia. Control group included 56 women with abnormal uterine bleeding without endometrial hyperplasia, adenomyosis, uterine fibroids, and cancer. We then performed binary logistic regression model for the identification of significant risk factors of AEH malignisation.

Results. Among the significant risk factors were miRNA levels (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), pyruvate kinase M2, pelvic inflammatory disease (OR = 7.73), adenomyosis (OR = 3.34), benign mammary dysplasia (OR = 3.21), and uterine fibroids in conjunction with adenomyosis (OR = 8.34).

Conclusion. Our results show that every third patient with AEH has a risk of its malignisation to endometrial cancer. We also developed an algorithm for calculating the individual risk of such event.

Keywords: endometrial hyperplasia; *miR*; pyruvate kinase M2.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project

For citation:

Irina M. Ordiyants, Aida A. Kuular, Anastasia A. Yamurzina, Dmitry S. Novginov. Predicting the risk of malignisation of endometrial hyperplasia in reproductive age. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1); <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>

**Corresponding author:

Dr. Anastasia A. Yamurzina, 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation. E-mail: ordiyantc@mail.ru

© Dr. Irina M. Ordiyants et al.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний и составляет 30–50% у женщин репродуктивного возраста [1–3].

Частота и сроки малигнизации ГЭ достаточно вариабельны. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется от 25% до 50%, другие – до 80% [4,5]. Факторами, влияющими на вероятность озлокачествления, являются возраст пациентки, морфологические особенности, длительность и рецидивы заболевания.

Атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предиктором рака эндометрия (РЭ), который среди злокачественных заболеваний эндометрия составляет 80% и обнаруживается

у 10–50% пациенток с предварительным диагнозом АГЭ [6–8].

По мнению многих исследователей АГЭ, особенно при рецидивирующем ее течении, в половине случаев может прогрессировать в инвазивный рак [9–11]. Частота его определяется возрастом пациентки, участками атипии, строением эндометриальных желез и патологическими изменениями в эндометрии [12].

В то же время другие исследователи считают, что ГЭ без атипии не является предраковым состоянием и не представляет серьезной опасности для здоровья женщин [8, 13].

Остается предметом дискуссий и до конца не уточнена частота злокачественной трансформации ГЭ. Часто гиперпластический и пролиферативный процесс в эндометрии

остается одним из основных причин озлокачествления, однако не обязательно нарушение деления клетки приводит к малигнизации. В 2% случаев ГЭ без атипии может переродиться в рак эндометрия, а в 25% АГЭ подвергается озлокачествлению [11]. В литературе представлены данные о том, что риск развития РЭ может увеличиваться при АГЭ до 30–50%, и в 25–45% АГЭ может сочетаться с РЭ [2,14].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в 2017 г. рак тела матки составил 7,8%, при этом на долю пациенток в возрастной группе 30–59 лет пришлось всего 5,2% [15].

Пациентки репродуктивного возраста с ГЭ нуждаются в прогнозировании рецидивов заболевания и риска малигнизации для определения дальнейшей тактики лечения. Для снижения неоправданных оперативных вмешательств необходимы поиск и изучение молекулярных детерминант пролиферативных процессов эндометрия [16].

Высокая частота распространенности ГЭ, отсутствие достоверных маркеров диагностики, прогноза развития заболевания и риска озлокачествления, а также противоречивость результатов исследований – все это определило цель исследования.

Цель исследования

Разработать алгоритм расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия для женщин в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы

В исследование включены 143 женщины репродуктивного возраста с ГЭ, подтвержденной морфологически. Все пациентки были разделены на три группы: I группа – женщины с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипии; II группа – пациентки с АГЭ, III группа – контрольная.

Критерии включения: возраст женщин от 18 до 49 лет. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний в анамнезе, острые воспалительные заболевания органов малого таза, декомпенсированные тяжелые экстрагенитальные заболевания, беременность, отказ от участия в исследовании.

В группу контроля были включены 56 женщин с аномальными маточными кровотечения-

ми в возрасте от 18 до 49 лет, у которых критерием исключения были гиперплазия и рак эндометрия, аденомиоз, миома матки.

Для исследования корреляции нескольких независимых переменных и одной зависимой применяли метод бинарной логистической регрессии. Входящие в формулу независимые переменные имели вид шкал (количественные, порядковые, дихотомические). Вероятность наступления развития ГЭ для каждой пациентки рассчитывали по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где p – вероятность, что событие произойдет; $e = 2,71828182845904$ (основание натуральных логарифмов); z – стандартное уравнение регрессии; где « $z = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$ »; при этом x_1 представляет значения независимых переменных, b_1 – результаты бинарной логистической регрессии, a – свободный коэффициент.

С одной стороны, построенная бинарная регрессионная модель позволяет выявить значимые факторы, влияющие на течение заболевания, с другой стороны – прогнозировать у конкретной пациентки вероятность развития заболевания путем распределения по группам факторов риска: низкая степень ($0 < p < 0,50$) и высокая степень ($0,50 < p < 1$).

Результаты и обсуждение

Все обследуемые пациентки находились в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем – $37,9 \pm 6,6$ лет; в контрольной группе – $34,9 \pm 4,7$ лет, ($p > 0,05$). Средний возраст женщин с железистой гиперплазией эндометрия составил $36,1 \pm 6,5$ лет ($p > 0,05$), из которых 50,9% находились в возрастной группе 40–44 года. У пациенток с АГЭ средний возраст составил $39,9 \pm 5,7$ лет ($p < 0,05$), из них 47% находились в возрасте 35–39 лет.

Анализ показал, что выявленные экстрагенитальные (ожирение, гипертоническая болезнь, заболевания мочевыделительной системы, щитовидной железы) и гинекологические (воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), аденомиоз, доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ), миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются факторами риска развития ГЭ (таблица 1).

Таблица 1.

Факторы развития гиперплазии эндометрия у женщин исследуемой когорты

Table 1.

Factors for the development of endometrial hyperplasia in women of the studied cohort

Факторы <i>Risk factors</i>	ОШ <i>OR</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>	Значение P <i>P value</i>
Воспалительные заболевания органов малого таза <i>Pelvic inflammatory disease</i>	7,73	3,28-18,29	0,0001
Аденомиоз <i>Adenomyosis</i>	3,34	1,52-7,28	0,0018
Доброкачественная дисплазия молочных желез <i>Benign mammary dysplasia</i>	3,21	1,46-6,71	0,0025
Миома матки в сочетании с аденомиозом <i>Uterine fibroids combined with adenomyosis</i>	8,34	2,76-25,16	0,0269
Миома матки <i>Uterine fibroids</i>	1,87	1,26-6,23	0,0287
Ожирение <i>Obesity</i>	3,75	1,43-9,80	0,0020
Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i>	2,82	0,76-10,50	0,0022
Заболевания мочевыводящих путей <i>Urinary tract diseases</i>	2,82	0,75-10,51	0,0023
Заболевания щитовидной железы <i>Thyroid disease</i>	3,68	1,01-13,36	0,0038

Результаты исследования позволили углубиться в патогенез развития ГЭ и разработать у женщин репродуктивного возраста алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ. Выявленные генетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*) и метаболические (пируваткиназа M2) маркеры стали основой для создания математической модели прогнозирования риска малигнизации ГЭ. В модель были включены такие показатели, как *miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*, пируваткиназа M2, отобранные по наибольшему уровню достоверности, ВЗОМТ и аденомиоз в анамнезе.

Определена высокая чувствительность и специфичность показателей экспрессии *miR* (микроРНК) по данным ROC-анализа, стандартизированных для модели бинарной логистической регрессии для плазмы крови и ткани эндометрия (таблица 2).

На рисунке 1 показан интерфейс модели расчета риска озлокачествления ГЭ для каждой

пациентки репродуктивного возраста по маркерам в плазме крови.

Математическая модель прогнозирования риска по показателям ткани эндометрия представлена на рисунке 2.

На рисунке 3 представлен сравнительный анализ ROC-кривых для данных математических моделей.

Установлено, что для плазмы крови AuROC – 0,95, чувствительность – 89,6%, специфичность – 92,9%, а для ткани эндометрия: AuROC – 0,98, чувствительность – 97,2%, специфичность – 94,6%. Согласно полученным данным, чувствительность и специфичность в модели для ткани эндометрия выше, чем для плазмы крови, что служит приоритетом при выборе тактики ведения пациентки.

Алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ у женщин репродуктивного возраста, разработанный на основе модели бинарной логистической регрессии, представ-

Таблица 2.

Средние значения показателей *miR* для модели бинарной логистической регрессии для плазмы крови и ткани эндометрия

Table 2.

Average *miR* values in plasma and endometrial tissue included into the binary logistic regression

Показатель <i>Feature</i>	Средние значения <i>Average value</i>	Чувствительность, % <i>Sensitivity, %</i>	Специфичность, % <i>Specificity, %</i>
<i>miR-210</i> плазма крови <i>Plasma miR-210</i>	0,99	97,2	83,9
<i>miR-18a</i> плазма крови <i>Plasma miR-18a</i>	1,86	75	100
<i>miR-221</i> плазма крови <i>Plasma miR-221</i>	2,36	98,1	94,6
<i>miR-222</i> плазма крови <i>Plasma miR-222</i>	0,78	100	90
<i>miR-210</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-210</i>	3,37	88,9	95
<i>miR-18a</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-18a</i>	1,16	94,1	100
<i>miR-221</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-221</i>	2,11	100	95
<i>miR-222</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-222</i>	1,33	90	100

5 fx =ЕСЛИ(V5<0,5;"Низкий";ЕСЛИ(V5 >0,5;"Высокий"))

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	-1,774	-0,327	6,249	-0,926	-7,462	-1,974	1,071		
	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма				
	Mir-210	Mir-18	Mir-221	Mir-222	ПК M2	ВЗОМТ	Аденомиоз	Риск ГЭ Плазма крови	Группа риска
	0,988	1,260	1,961	1,103	0,437	0	1	0,8562	Высокий
	0,576	0,710	1,878	0,621	0,260	1	0	0,9349	Высокий
	1,035	1,940	2,250	1,439	0,541	1	0	0,9880	Высокий

Рисунок 1.

Интерфейс модели расчета риска озлокачествления ГЭ по показателям плазмы крови

Figure 1.

Calculation of plasma-related risk factors

15 fx =ЕСЛИ(V5<0,5;"Низкий";ЕСЛИ(V5 >0,5;"Высокий"))

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
	-3,733	-7,371	11,897	-7,262	-0,331	-2,464	-0,310		
	Ткань	Ткань	Ткань	Ткань	Ткань				
	Mir-210	Mir-18	Mir-221	Mir-222	ПК M2	ВЗОМТ	Аденомиоз	Риск ГЭ Ткань эндометрия	Группа риска
	0,638	1,128	1,956	1,481	3,630	0	1	0,5825	Высокий
	0,140	0,864	1,100	1,050	4,733	1	0	0,9977	Высокий
	1,255	1,144	1,790	1,354	4,440	1	0	0,9980	Высокий

Рисунок 2.

Интерфейс модели прогнозирования риска для показателей ткани эндометрия

Figure 2.

Calculation of endometrial tissue-related risk factors

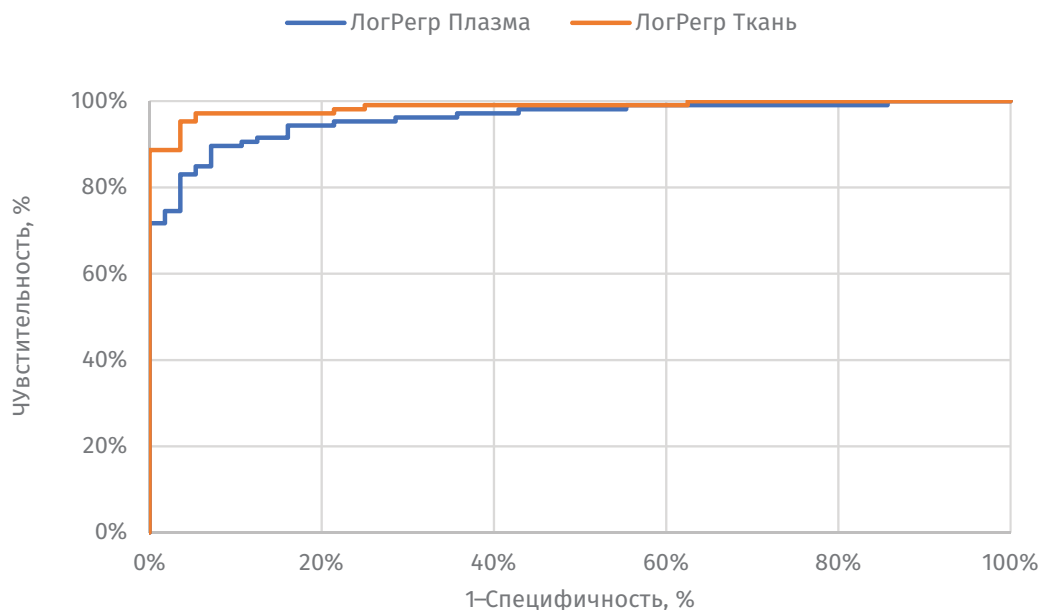


Рисунок 3.

ROC-кривые разработанных моделей прогнозирования риска для плазмы крови и ткани эндометрия

Figure 3.

ROC curves of developed models for plasma-related and endometrial tissue-related risk factors

лен на **рисунке 4**. Этот алгоритм может использоваться у женщин репродуктивного возраста для прогнозирования риска онкотрансформации ГЭ:

- низкий риск озлокачествления ГЭ – при ($0 < p < 0,50$);
- высокий риск озлокачествления ГЭ – при ($0,50 < p < 1$).

Разработанный алгоритм расчета риска озлокачествления ГЭ позволяет определить индиви-

дуальную тактику ведения пациенток с учетом их репродуктивных планов.

Заключение

По нашим данным, каждая третья пациентка имела риск малигнизации ГЭ. Выявленные клинико-анамнестические факторы, связанные с этим риском (ожирение, гипертоническая болезнь, заболевания мочевыделительной системы, щитовидной железы, ВЗОМТ, аденомиоз,

Рисунок 4.

Алгоритм расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте

Figure 4.

Algorithm for calculating the risk of AEH in reproductive age



ДДМЖ, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом), имеют широкую распространенность и представляют фон для реализации возникновения и прогрессирования течения ГЭ. Эпигенетические и метаболические детерминанты являются предикторами риска малигнизации.

Этот алгоритм позволяет поделить на категории (низкий и высокий риск озлокачествления) пациенток с гиперплазией эндометрия,

учитывая анамнестические данные, эпигенетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры (для плазмы крови: чувствительность – 89,6%, специфичность – 92,9%; для ткани эндометрия – соответственно 97,2% и 94,6%). Предложенный алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ можно использовать для обоснования дальнейшей тактики ведения у пациенток репродуктивного возраста.

Литература / References:

1. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштافي А.Х., Идрисова Л.Э. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):5-10 [Tabakman YuYu, Solopova AG, Bishtavi AKh, Idrisova LE. Endometrial hyperplasia: controversial issues of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016;10(3):5-10 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.005-010>
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:303-362 [Savlieva GM, Suchich GT, Serov VN, Radzinsky VE, Manuchin IB, editors. *Gynecology. national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2017:303-362 (In Russ.).]
3. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal A, Smith PP, Gupta JK. *Management of endometrial hyperplasia*. Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline; 2016 Accessed January 2019. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
4. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. *Онкогинекология в практике гинеколога*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Venediktova MG, Dobrokhotova YuE. *Onkoginekologiya v praktike ginekologa*. Moscow: GEOTAR-MediaPubl; 2015. (In Russ.).]
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer statistics 2014*. CA A Cancer Journal for Clinicians. 2014;64(1):9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
6. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштافي А.Х., Идрисова Л.Э. Предрак эндометрия: определения понятия, тактика. *Акушерство, Гинекология, Репродукция*. 2016;10(2):32-36. [Tabakman YuYu, Solopova AG, Bishtavi AKh, Idrisova LE. Endometrial precancer: definition of concepts, tactics *Akusherstvo, Ginekologiya, Reproduktsiya*. 2016;10(2):32-36 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.032-036>
7. Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:429-435. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S40942>
8. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia.

- J Gynecol Oncol.*2016;27:712-749. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
9. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.*2013;8:56-62. [Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Burmenskaya OV, Donnikov AE, Trofimov DYU. Probability of neoplastic transformation in different types of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology.*2013;8:56-62 (In Russ.).]
 10. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Акушерство и гинекология.* 2013;(3):26-32 [Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабуринов Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(1-1):67-71 [Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Baburin DV. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age. *RMJ. Medical Review.* 2018;2(1-1):67-71 (In Russ.).]
 11. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018 [Dobrokhotova YuE, Saprykina LV. Endometrial hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2018. (In Russ.).]
 12. Litta P, Bartolucci C, Saccardi C, Codroma A, Fabris A, Borgato S, Conte L. Atypical endometrial lesions: hysteroscopic resection as an alternative to hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):51-53.
 13. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(4):484-91. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0709-RA>
 14. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Бурменская О.В., Шубина Е.С., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциноме. *Акушерство и гинекология.* 2013;(1):63-69 [Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Burmenskaya OV, Shubina ES, Kogan EA, Trofimov DYU. Expression of apoptosis-regulatory genes in different endometrial hyperplasia types and endometrioid carcinoma. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(1):63-69 (In Russ.).]
 15. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009458.pub2>
 16. Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштэви А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. О тактике ведения больных с атипичной гиперплазией эндометрия. *Проблемы репродукции.*2014;1:20-23 [Gornyxh OA, Tabakman YuYu, Bishtavi AKh, Gogoladze KhT, Chabrov AM, Kostin AYU. The results of surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Human Reproduction.*2014;1:20-23. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ордянец Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: концепция исследования.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Куулар Аида Алексеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация.
ORCID: 0000-0003-1747-626X

Ямурзина Анастасия Александровна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: написание текста.
ORCID: 0000-0002-0774-2715

Новгин Дмитрий Сергеевич, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: дизайн исследования
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Статья поступила: 30.11.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina M. Ordiyants, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Dr. Aida A. Kuular, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: collected and analyzed the data.
ORCID: 0000-0003-1747-626X

Dr. Anastasia A. Yamurzina, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0774-2715

Dr. Dmitry S. Novginov, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Received: 30.11.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.