

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
_____ № _____

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ),
ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ**

ВСТУП

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

Хвороба може розвиватися у жінок практично будь-якого віку, але частіше за все у пізньому репродуктивному періоді.

Основним клінічним проявом гіперплазії ендометрія 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.

Головною небезпекою захворювання часто є малосимптомний перебіг. Іноді у жінок відсутні АМК і гіперплазія ендометрія діагностується лише при цитологічному дослідженні шийки матки шляхом виявлення патологічних залозистих або ендометріальних клітин. Через слабо виражений дискомфорт не кожна жінка відразу ж звертається на огляд до лікаря акушера-гінеколога. Це призводить до прогресування захворювання з розвитком серйозних ускладнень - анемії, безпліддя, злоякісних новоутворень тіла матки.

Робочу групу для розробки медико-технологічних документів за темою «Гіперплазія ендометрія» створено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265).

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Гіперплазія ендометрія» розроблений на основі Клінічної настанови «Гіперплазія ендометрія», основна мета якої – створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія. В УКПМД запропоновані методи та алгоритми діагностики і лікування гіперплазії ендометрія в Україні.

Обґрунтування та положення УКПМД побудовані на доказах та засновані на рекомендаціях клінічних настанов, третинних джерел, а саме:

Green-top № 67. Management of Endometrial Hyperplasia. Спільна настанова Королівської колегії акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) / Британського товариства гінекологічної ендоскопії (British Society for Gynaecological Endoscopy, BSGE), 2016.

Guideline № 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Спільна настанова Товариства онкогінекологів Канади (Society of Gynecologic Oncology of Canada, GOC) / Комітету і Товариства акушерів та гінекологів Канади (Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC), 2019.

Committee Opinion № 631. (Reaffirmed 2019) Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Настанова Комітету з гінекологічної практики Товариства

онкогінекологів США (Society of Gynecologic Oncology) Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), 2019.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АГ	атипова гіперплазія
АМК	аномальна маткова кровотеча
БДВ	без детального визначення
БЕ	біопсія ендометрія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕ	гіперплазія ендометрія без атиpii
ДСО	двобічна сальпінгоофоректомія
ІМТ	індекс маси тіла
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
КМП	клінічний маршрут пацієнта
КТ	комп'ютерна томографія
ЛНГ-ВМС	внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НАМН	Національна академія медичних наук
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
ТВ УЗД	трансвагінальне ультразвукове дослідження
РЕ	рак ендометрія
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Гіперплазія ендометрія

1.2. Коди захворювання за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, Десяте видання, Австралійська модифікація, 2017 р.

№ 85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія:

кістозна

залозисто-кістозна

БДВ

поліпоїдна

№ 85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна)

Літери БДВ є аббревіатурою «без детального визначення» та означають «не уточнений» або «не охарактеризований».

1.3. Для кого призначений протокол

Протокол призначений для лікарів загальної практики - сімейної медицини, лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, інших медичних працівників, які надають медичну допомогу жінкам з гіперплазією ендометрія.

1.4. Мета протоколу

Мета протоколу: забезпечити організацію надання медичної допомоги, встановити єдині вимоги щодо діагностики та лікування пацієток з ГЕ, рекомендувати використання класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2014 року щодо гіперплазії ендометрія усім спеціалістам охорони здоров'я.

1.5. Дата складання протоколу: 2021 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2024 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці протоколу

Садов'як Ірина Дмитрівна	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл. -кор. НАМН України, д. мед. н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Ідоєтова Євгенія Жумагаліївна	в.о. генерального директора Директорату медичного забезпечення МОЗ

- Булавенко Ольга
Василівна завідувач кафедри акушерства і гінекології №2
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова, д. мед. н., професор
- Володько Наталія
Антонівна професор кафедри онкології і радіології факультету
післядипломної освіти Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького,
д. мед. н., професор
- Горбань Наталія
Євгеніївна завідувач відділення медичних та психосоціальних
проблем здоров'я сім'ї Державної установи «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», к. мед. н.
- Дубоссарська
Юліанна
Олександрівна завідувач кафедри акушерства, гінекології та
перинатології факультету післядипломної освіти
Дніпровського державного медичного університету, д.
мед. н., професор
- Жилка Надія
Яківна професор кафедри акушерства, гінекології та
перинатології Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н.,
професор
- Калугіна
Людмила
Вадимівна провідний науковий співробітник відділення
ендокринної гінекології Державної установи «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової
НАМН України», д. мед. н., старший науковий
співробітник
- Камінський
В'ячеслав
Володимирович завідувач кафедри акушерства, гінекології та
репродуктології, Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н.,
професор
- Косей Наталія
Василівна керівник відділу репродуктивного здоров'я Державної
наукової установи «Центр інноваційних медичних
технологій НАН України», д. мед. н., професор

Малишевська Юлія Євгеніївна	заступник директора Департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Медведь Володимир Ісакович	керівник відділу Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», чл. -кор. НАМН України, д. мед. н., професор
Педаченко Наталія Юріївна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор
Регеда Світлана Іванівна	завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к. мед. н., старший науковий співробітник
Ткаля Юлія Георгіївна	лікар гінеколог онколог відділення онкогінекології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України
Тутченко Тетяна Миколаївна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», к. мед. н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
----------------------------	---

Електронна версія документа знаходиться на офіційному веб-сайті МОЗ: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>.

Рецензенти:

Вдовиченко Юрій Петрович	перший проректор, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор, чл.-кор. НАМН України
Пирогова Віра Іванівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Фактори ризику, що пов'язані з гіперплазією ендометрія з атипією або без неї, такі ж, як і в разі ендометріоїдного раку ендометрія (далі – РЕ). Ці фактори призводять до впливу на ендометрій вільних естрогенів з ендогенних або екзогенних джерел.

Вважається, що атипова гіперплазія (далі – АГ) ендометрія найчастіше прогресує до РЕ I типу, тому що вони мають схожий профіль генетичних змін і моноклонального росту. Фактично до 60 % пацієток з АГ вже мають інвазивний рак ендометрія або він розвинеться в майбутньому.

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

Статистичних даних щодо захворюваності на гіперплазію ендометрія в Україні немає.

Згідно з даними бюлетеню Національного канцер-реєстру України № 21 за 2018-2019 рр. рак тіла матки характеризується незначимим зростанням показників як захворюваності, так і смертності. 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 ендометрія становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 8,4 на 100 тис. жіночого населення.

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

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.

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 РЕ, особливо з атипією, набувають особливого значення для зниження вірогідності розвитку інвазивного раку тіла матки серед жінок репродуктивного та постменопаузального періоду в Україні.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Гіперплазія ендометрія - це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно і знаходяться в стромі при співвідношенні залоз до стромы 1:1.

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

Таблиця 1. Класифікація гіперплазії ендометрія ВООЗ, 2014 р.

Термінологія 2014 р.	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний PE	Ризик прогресування інвазивного PE
Гіперплазія без атипії	Доброякісна гіперплазія ендометрія Проста неатипова гіперплазія ендометрія Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія Проста гіперплазія ендометрія без атипії Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії	Низький рівень соматичних мутацій	< 1 %	Відносний ризик 1,01–1,03

Термінологія 2014 р.	Синоніми	Генетичний профіль	Співіснуючий інвазивний РЕ	Ризик прогресування інвазивного РЕ
Гіперплазія з атипією	Проста атипична гіперплазія ендометрія Комплексна атипична гіперплазія ендометрія Інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія	Мікросателітна нестабільність Інактивація PAX2 Мутації PTEN, KRAS і CTNNB1 (β-катенін)	До 60 %	Відносний ризик 14–45
<p>Примітки. CTNNB1 – катенін бета 1; KRAS – гомолог вірусного онкогену шурячої 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)</p>				

Визначення термінів

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

Персистенція - відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрія після 3 місяців та більше.

Прогресування - розвиток атипичної гіперплазії або раку ендометрія.

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

Слід зазначити, що застосування деяких лікарських засобів, ефективність яких при лікуванні гіперплазії ендометрія доведена численними дослідженнями і є визнаним методом фармакотерапії, в Україні може мати обмеження, оскільки показання до застосування лікарських засобів «гіперплазія ендометрія», відсутні в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Організація медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
3.1. Первинна медична допомога		
Профілактика	Виявлення та, за можливості,	Обов'язкові:

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	усунення зворотних факторів ризику гіперплазії ендометрія (див. пункт 4.1 та підпункт 1 пункту 4.5).	Проведення просвітницької роботи серед жінок щодо здорового способу життя, зокрема щодо корекції зайвої ваги та ожиріння; щодо частоти та тривалості нормального менструального циклу; щодо необхідності щорічного огляду у лікаря акушера-гінеколога жінок у постменопаузі, за наявності факторів ризику.
Діагностика	Серед симптомів ГЕ у жінок репродуктивного віку спостерігають АМК - зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається (дивись УКПМД «Аномальні маткові кровотечі»). У постменопаузі необхідно аналізувати всі випадки вагінальних кров'яних виділень.	<p>Обов'язкові: Детальний збір анамнезу з метою виявлення симптомів АМК та наявності факторів ризику ГЕ (див. пункт 4.1). Фізикальне обстеження. При проведенні фізикального обстеження можуть бути виявлені підвищений індекс маси тіла (ІМТ), ожиріння, клінічні ознаки синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) - гірсутизм, акне.</p> <p>Бажані: Перед направленням до спеціаліста (лікар акушер-гінеколог) жінці надають інформацію щодо ГЕ (див. додаток 1) та направлення на проведення загального аналізу крові. У направленні до спеціаліста зазначається інформація щодо особистого та сімейного анамнезу раку ендометрія, яєчників, молочної залози і кишечника, даних фізикального огляду, ІМТ, супутньої патології.</p>
Лікування	Лікування ГЕ призначається лікарем-спеціалістом (акушер-гінеколог).	Обов'язкові: Лікар загальної практики - сімейної медицини контролює

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>Лікування супутньої патології призначається відповідними спеціалістами згідно з протоколами медичної допомоги.</p> <p>Медикаментозне лікування супутньої залізодефіцитної анемії (дивись УКПМД «Залізодефіцитна анемія») проводиться лікарськими засобами заліза для перорального прийому.</p>	<p>своєчасне виконання призначень лікаря-спеціаліста.</p> <p>У разі тяжкої маткової кровотечі викликає бригаду екстреної медичної допомоги для госпіталізації пацієнтки до гінекологічного відділення та до її прибуття надає пацієнтці відповідну медичну допомогу: проводить оцінку стану жінки (загальний стан, артеріальний тиск, пульс), катетеризацію периферичної вени і внутрішньовенне краплинне введення натрію хлориду 0,9 %.</p>
3.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога		
Амбулаторна медична допомога		
<p>Діагностика</p>	<p>ТВ УЗД органів малого тазу застосовується для діагностики ГЕ у жінок репродуктивного віку та у постменопаузі.</p> <p>Діагностика ГЕ потребує гістологічного дослідження тканини ендометрія.</p> <p>Для дослідження ендометрія беруть його зразки за допомогою пайпель біопсії або гістероскопії з прицільною біопсією.</p> <p>Гістероскопію з прицільною БЕ необхідно розглядати в тих випадках, якщо неможливо отримати задовільну пайпель біопсію ендометрія або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним.</p> <p>Використання комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) або біомаркерів не рекомендовано.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Збір анамнезу (див. пункт 4.2).</p> <p>Фізикальне обстеження (див. пункт 4.2).</p> <p>Виключення вагітності.</p> <p>Лабораторні дослідження (див. пункт 4.2).</p> <p>Дослідження щодо наявності структурних (лейоміома матки, поліп ендометрія) та морфологічних порушень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ТВ УЗД органів малого тазу з доплерометрією або сольова інфузійна соногістерографія (див. додаток 2); - пайпель біопсія або гістероскопія з прицільною БЕ з гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. <p>Диференціальна діагностика (див. пункт 4.4).</p> <p>Бажані:</p> <p>Перед початком лікування АГ у жінок зі збереженням фертильності необхідно провести аналіз на пухлинний</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
		маркер СА 125, візуалізацію органів малого тазу за допомогою ТВ УЗД і (або) МРТ, щоб виключити супутній рак яєчників та інвазивний РЕ. Жінці надають інформацію щодо ГЕ (див. додаток 1).
Лікування	Медикаментозна гормональна терапія ГЕ є ефективною у багатьох жінок і включає використання ЛНГ-ВМС 52 мг, ін'єкційних або пероральних прогестагенів в режимі безперервного прийому протягом 6 місяців з динамічним спостереженням за станом ендометрія.	Обов'язкові: Рекомендації щодо способу життя. Лікування ГЕ (див. підпункт 1 пункту 4.5). Лікування АГ (див. підпункт 2 пункту 4.5). Лікування ГЕ у різних клінічних ситуаціях (див. підпункт 3 пункту 4.5).
Динамічне спостереження за результатами лікування	Біопсія ендометрія при ГЕ проводиться щонайменше кожні 6 місяців. Перед закінченням динамічного спостереження необхідно отримати не менше двох негативних результатів БЕ поспіль. Біопсію ендометрія при АГ необхідно проводити з інтервалом у 3 місяці. Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими на двох негативних результатах БЕ поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6 місяців упродовж 2-х років і щороку після цього до усунення факторів ризику або виконання тотальної гістеректомії з двобічною	Обов'язкові: Рекомендації щодо способу життя. Динамічне спостереження при ГЕ (див. підпункт 1 пункту 4.5, додаток 3). Динамічне спостереження при АГ (див. підпункт 2 пункту 4.5, додаток 3).

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	сальпінгоофоректомією (ДСО).	
Стационарна медична допомога		
Діагностика	<p>Діагностика ГЕ потребує гістологічного дослідження зразка ендометрія.</p> <p>Гістероскопія з прицільною біопсією забезпечує забір ендометрія для гістологічного дослідження.</p> <p>Якщо ГЕ діагностовано в межах поліпа або іншого відособленого вогнищового ураження, необхідно виконати пряму візуалізацію порожнини матки та біопсію ендометрія з використанням гістероскопії.</p> <p>Доведено, що дилатація і кюретаж застосовуються при АМК як діагностичний інструмент, що дозволяє провести гістологічне дослідження ендометрія, за умови відсутності можливостей виконання гістероскопії.</p> <p>Для жінок репродуктивного віку, які бажають зберегти фертильність, необхідно якнайменше застосовувати багаторазовий кюретаж ендометрія, щоб знизити частоту виникнення синдрому Ашермана.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Гістероскопія з прицільною БЕ або за умови відсутності можливостей виконання гістероскопії при АМК - дилатація і кюретаж порожнини матки з обов'язковим гістологічним дослідженням ендометрія.</p> <p>Диференціальна діагностика (див. пункт 4.4).</p>
Лікування	<p>У разі ГЕ не потрібно розглядати тотальну гістеректомію, як терапію першої лінії.</p> <p>При АГ тотальна гістеректомія з ДСО є</p>	<p>Обов'язкові:</p> <p>Хірургічне лікування: тотальна гістеректомія з ДСО.</p> <p>Через ризик поширення злоякісних новоутворень необхідно уникати морцеляції</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>методом вибору.</p> <p>Жінкам у постменопаузі з АГ необхідно запропонувати ДСО разом з тотальною гістеректомією.</p> <p>Для жінок у пізньому репродуктивному віці рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; проте необхідно розглянути доцільність двобічної сальпінгоектомії, тому що це може знизити ризик злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.</p> <p>Для жінок у репродуктивному віці, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через ГЕ, необхідно розглянути можливість застосування монотерапії естрогенами, як системної МГТ у разі відсутності протипоказань до неї до досягнення віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічної менопаузи.</p>	<p>матки.</p> <p>Виконання субтотальної (супрацервікальної) гістеректомії протипоказано.</p> <p>Бажані:</p> <p>При виконанні тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу.</p> <p>Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не є доцільними.</p>

3.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

У зв'язку з підвищеною складністю лікування гіперплазії ендометрія у пацієнок з тяжкою соматичною патологією на тлі високих тромботичних та інших ризиків високоспеціалізована медична допомога здійснюється згідно з протоколами лікування відповідної супутньої патології та відповідно до організації медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія для вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія

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

Фактори ризику гіперплазії ендометрія 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 ендометрія 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 життєвий ризик розвитку раку товстої кишки (52–82 %), раку ендометрія (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 ендометрія (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.

4.2. Діагностика

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 ендометрія, яєчників, молочної залози і кишечника (наприклад, синдром Лінча).

Фізикальне обстеження

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

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

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

Лабораторна діагностика

Мазок за Папаніколау за показаннями.

Хоріонічний гонадотропін людини (β -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.

Інструментальні методи обстеження

Біопсія ендометрія. Біопсію ендометрія проводять пацієнткам з підозрою на гіперплазію ендометрія 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 ендометрія є альтернативою забору зразка ендометрія у відповідним чином відібраних пацієнток. Потовщення ендометрія потребує забору зразка ендометрія 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 атипичних залозистих клітин ендометрія.

Наявність атипових залозистих клітин всіх підкатегорій, крім ендометрія - якщо вік жінки ≥ 35 років або існує ризик РЕ (фактори ризику або симптоми).

Наявність доброякісних клітин ендометрія у пацієток віком ≥ 40 років, які також мають АМК або фактори ризику РЕ;

3) за іншими показаннями.

Моніторинг пацієток з ГЕ.

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

Для дослідження ендометрія беруть зразки ендометрія за допомогою пайпель біопсії ендометрія або гістероскопії з прицільною БЕ. Немає проспективних або ретроспективних досліджень, що демонстрували б підвищений ризик дисемінації пухлини ендометрія в разі гістероскопії або інфузії фізіологічного розчину.

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

неінформативний зразок ендометрія за результатами пайпель біопсії;
якщо за результатами ТВ УЗД органів малого тазу, БЕ підозрюються внутрішньоматкові структурні аномалії (наприклад поліпи);

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

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 антибіотикопрофілактика не рекомендується.

Метод дилатації і кюретажу (фракційного вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки) не є стандартом діагностики стану ендометрія, даний метод необхідно застосовувати лише при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрія 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 ендометрія і внутрішньоматкової патології відповідно до термінології Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрія (див. додаток 2).

У жінок репродуктивного віку ТВ УЗД органів малого тазу обмежується виявленням структурної патології матки та ендометрія, тому що

товщина ендометрія в нормі та при гіперплазії може бути однаковою в певному діапазоні.

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

У жінок з постменопаузальною матковою кровотечею для початкової оцінки доцільно проводити, як біопсію ендометрія, так і ТВ УЗД. ТВ УЗД є інформативним, якщо виявляється тонке М-ехо ендометрія (≤ 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 ендометрія.

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

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

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

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

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

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

Рішення щодо подальшого обстеження жінок з безсимптомним потовщенням ендометрія повинне прийматися індивідуально з урахуванням

наявності факторів ризику РЕ, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія та пізня менопауза.

У жінок без маткової кровотечі, які отримують тамоксифен, не потрібно проводити планове ТВ УЗД органів малого тазу для оцінки потовщення ендометрія.

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.

4.3. Формулювання діагнозу

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

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

4.4. Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз ГЕ включає інші стани, які проявляються матковими кровотечами, насамперед невиношування вагітності та структурні ураження порожнини матки: поліп ендометрія, 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, анусу 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 ендометрія за архітектурою гіперплазії, метаплазії ендометрія та гіперплазії ендометрія із накладеними секреторними змінами добре диференційованою аденокарциномою.

4.5. Лікування

1. Гіперплазія ендометрія без атипії

Ризик прогресування гіперплазії ендометрія без атипії до раку ендометрія 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 бариатричної хірургії.

Оліго- або аменорея у жінок із СПКЯ можуть спричинити схильність до ГЕ і в подальшому –раку ендометрія. Належною практикою є рекомендувати лікування прогестагенами, щоб викликати кровотечу відміни принаймні кожні 3-4 місяці. ТВ УЗД органів малого тазу потрібно проводити жінкам з СПКЯ у разі відсутності кровотечі відміни або при АМК (див. пункт 4.2).

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 індукції регресу гіперплазії ендометрія без атипії часто достатньо корекції режиму комбінованої МГТ (див. підпункт 3 пункту 4.5).

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

Медикаментозне лікування гіперплазії ендометрія без атипії

Пацієткам 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 ендометрія 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 ендометрія без атипії лікування ін'єкційними / пероральними прогестагенами або ЛНГ-ВМС має тривати щонайменше 6 місяців (див. додаток 3).

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 ендометрія 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 ендометрія поспіль з інтервалом у 6 місяців.

Жінкам з високим ризиком рецидиву, з ІМТ 35 кг/м^2 або вище та пацієнткам, що приймали пероральні прогестагени, після отримання двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль потрібно проведення БЕ з інтервалом 6 місяців протягом принаймні 2 років, а потім - довгострокове спостереження зі щорічною біопсією ендометрія.

Якщо після завершення лікування спостерігається АМК, жінкам необхідно звернутися за консультацією до лікаря акушера-гінеколога, тому що це може вказувати на рецидив ГЕ.

Лікування АМК і залізодефіцитної анемії проводиться відповідно до УКПМД «Аномальні маткові кровотечі» та «Залізодефіцитна анемія».

Метод дилатації і кюретажу розглядається як лікувально-діагностична методика, що застосовується при АМК у разі неможливості біопсійного забору зразка ендометрія та/або виконання гістероскопії з прицільною біопсією.

Якщо причиною АМК є системне захворювання, необхідно проводити його специфічне лікування у профільного спеціаліста (гематолога, ендокринолога тощо).

При виявленні іншої структурної патології органів малого тазу, крім гіперплазії ендометрія, лікування повинно здійснюватися згідно з відповідними протоколами медичної допомоги.

Медикаментозне лікування залізодефіцитної анемії проводиться препаратами заліза для перорального прийому. Після 21-го дня лікування препаратами заліза оцінюється приріст гемоглобіну у загальному аналізі крові. У разі приросту гемоглобіну приблизно на 20 г/л ($+1 \text{ г/л/добу}$) відповідь на лікування інтерпретується як позитивна; у разі відсутності приросту – як негативна; проміжні значення – як недостатня відповідь.

У разі позитивної відповіді - лікування препаратами заліза продовжується. Щомісяця оцінюється загальний аналіз крові, до нормалізації рівня гемоглобіну. Тривалість лікування після нормалізації рівня гемоглобіну складає 3 місяці при анемії легкого та середнього ступеня та 6 місяців у разі тяжкої залізодефіцитної анемії.

При негативній або недостатній відповіді на лікування препаратами заліза проводиться консультація гематолога.

Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість лікарських засобів заліза для перорального застосування, недотримання пацієнткою рекомендованого режиму прийому лікарських засобів заліза для перорального застосування, недостатня ефективність лікування пероральними лікарськими засобами.

Хірургічне лікування гіперплазії ендометрія без атипії

У разі гіперплазії ендометрія 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 ендометрія;

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

після завершення терапії прогестагенами спостерігається рецидив гіперплазії ендометрія;

зберігаються симптоми АМК;

жінка відмовляється від біопсії ендометрія, 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 ендометрія без атипії, необхідно запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію 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 ендометрія не рекомендується для лікування ГЕ, тому що неможливо забезпечити повне та стійке руйнування ендометрія, а утворення внутрішньоматкових синехій може стати перешкодою для гістологічного дослідження ендометрія.

2. Гіперплазія ендометрія з атипією або атипова гіперплазія ендометрія

Хірургічне лікування атипової гіперплазії ендометрія

Оскільки у 60 % пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія вже розвинувся або розвинеться інвазивний рак ендометрія, тотальна гістеректомія

з двосторонньою сальпінгоофоректомією є методом вибору для пацієнок із цим захворюванням.

Рекомендації консультаційного висновку спеціаліста (форма № 028/о) лікаря акушера-гінеколога та/або лікаря гінеколога-онколога мають містити інформацію щодо необхідності проведення тотальної гістеректомії після встановлення діагнозу АГ.

У випадку виконання тотальної гістеректомії перевага надається лапароскопічному методу. Через ризик поширення злоякісних новоутворень необхідно уникати морцеляції матки. Виконувати субтотальну (супрацервікальну) гістеректомію протипоказано.

Аналіз заморожених зрізів ендометрія під час операції або рутинна лімфаденектомія не є доцільними.

Жінкам у постменопаузі з АГ необхідно запропонувати двобічну сальпінгоофоректомію 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 злоякісного новоутворення яєчників у майбутньому.

Для жінок у репродуктивному віці, які перенесли тотальну гістеректомію та ДСО через гіперплазію ендометрія, 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.

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

Медикаментозне лікування АГ атипової гіперплазії ендометрія у жінок зі збереженням фертильності

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

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.

Рекомендації консультаційного висновку спеціаліста (форма № 028/о) лікаря акушера-гінеколога і/або лікаря гінеколога-онколога мають містити план біопсії ендометрія та динамічного спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування АГ зі збереженням фертильності перед виконанням тотальної гістеректомії.

При АГ рекомендовано лікування першої лінії за допомогою ЛНГ-ВМС 52 мг; альтернативою є ін'єкційні або пероральні прогестагени у безперервному

режимі (див. підпункт 1 пункту 4.5); аналоги гонадотропін-рилізінг-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/м², тому що рецидиви набагато частіше зустрічаються в пацієнок з ожирінням.

Тривалість медикаментозного лікування АГ й динамічне спостереження за результатами лікування

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

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

Жінкам без симптомів зі збереженою маткою та ознаками гістологічного регресу захворювання, заснованими принаймні на двох негативних результатах біопсії ендометрія поспіль, рекомендується довгострокове спостереження з біопсією ендометрія кожні 6 місяців впродовж 2-х років і щороку після цього до усунення факторів ризику або виконання тотальної гістеректомії з ДСО (див. додаток 3).

Гістероскопію з прицільною БЕ необхідно проводити в тих випадках, коли неможливо отримати задовільну пайпель біопсію ендометрія або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним.

ТВ УЗД органів малого тазу може допомогти виключити захворювання яєчників, однак оцінювання товщини ендометрія 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 ендометрія:

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

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 ендометрія 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-рилізінг 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.

3. Гіперплазія ендометрія у різних клінічних ситуаціях

Лікування гіперплазії ендометрія при плануванні вагітності

Жінкам з ожирінням необхідно прагнути зменшити ІМТ нижче 30 кг/м².

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

Перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) також необхідно досягти регресу гіперплазії ендометрія, 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 наступити рецидив. ДРТ забезпечують більший відсоток живонародження та допомагають уникнути рецидиву у порівнянні з жінками, які намагаються зачати дитину природним шляхом.

Гіперплазія ендометрія 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 ендометрія.

Лікарю 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 ендометрія, 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. Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

Жінкам з гіперплазією ендометрія, 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 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

Гіперплазія ендометрія у жінок, які отримують ад'ювантну терапію раку молочної залози

Жінок, що приймають тамоксифен, необхідно попередити про підвищений ризик розвитку гіперплазії й раку ендометрія, 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 ендометрія 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 ендометрія. Вплив ЛНГ-ВМС на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її широке застосування не рекомендується.

У жінок, у яких розвинулася гіперплазія ендометрія 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 ендометрія.

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 ендометрія.

Гіперплазія ендометрія, обмежена поліпом ендометрія

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

Подальше лікування має бути таким, як описано в підпунктах 1 та 2 пункту 4.5 відповідно до конкретної гістологічної класифікації гіперплазії ендометрія.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження даного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнток (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, яка затверджена Міністерством охорони здоров'я України.

Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за посиланням <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики - сімейної медицини, середній медичний персонал.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби:

Препарати заліза.

5.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі акушери-гінекологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні вторинної медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Прогестагени: внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг (20 мкг/24 год), медроксипрогестерон, прогестерон мікронізований та інші;

Аналоги гонадотропін-релізинг-гормону: трипторелін; гозерелін;

Інгібітори фібринолізу - транексамова кислота;

Препарати заліза.

5.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі акушери-гінекологи, лікарі гінекологи-онкологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні третинної медичної допомоги пацієнткам з гіперплазією ендометрія.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиця оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

Прогестагени: внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг (20 мкг/24 год), медроксипрогестерон, прогестерон мікронізований та інші;

Аналоги гонадотропін-релізинг-гормону: трипторелін; гозерелін;

Інгібітори фібринолізу - транексамова кислота;

Препарати заліза.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики - сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія.

2. Наявність у лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики - сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП з гіперплазії ендометрія.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Гіперплазія ендометрія».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора:

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП закладу охорони здоров'я (ЗОЗ).

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік - 90 %

2022 рік та подальший період - 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора:

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються лікуючими лікарями загальної практики - сімейної медицини, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікуючих лікарів загальної практики - сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів загальної практики - сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів загальної практики - сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів загальної практики - сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з гіперплазії ендометрія. Джерелом інформації є КМП, наданий лікуючим лікарем загальної практики - сімейної медицини.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Наявність у лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП з ГЕ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Гіперплазія ендометрія».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора:

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік - 90 %

2022 рік та подальший період - 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора:

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями акушерами-гінекологами, лікарями гінекологами-онкологами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів акушерів-гінекологів, лікарів гінекологів-онкологів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ГЕ. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями акушерами-гінекологами, лікарями гінекологами-онкологами.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гіперплазія ендометрія», 2021.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 травня 2013 року № 435 «Про затвердження первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 17 червня 2013 року за № 990/23522.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2014 року № 59 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 листопада 2015 року № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії».

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 квітня 2016 року № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 587 «Деякі питання ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519.

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 листопада 2020 року № 2755 «Про затвердження Порядку ведення Реєстру пацієнтів в електронній системі охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 січня 2021 року за № 44/35666.

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10 грудня 2020 року № 2857 «Про внесення змін до Примірного табеля матеріально-технічного оснащення закладів охорони здоров'я та фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу».

**В.о. Генерального директора Директорату
медичного забезпечення**

Євгенія ІДОЯТОВА

VIII. ДОДАТКИ

Додаток 1
до Уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.1 розділу III)

Інформація для пацієнтки

Що таке гіперплазія ендометрія?

Гіперплазія ендометрія - це аномальне потовщення слизової оболонки матки (ендометрія). Патологічні зміни можуть розвиватися як в самій оболонці матки, так і в поліпі (утворення, що ростуть зі слизової оболонки матки).

Чи гіперплазія ендометрія це онкологічне захворювання?

Гіперплазія ендометрія не є раком, але вона пов'язана з підвищеним ризиком розвитку раку тіла матки в майбутньому.

Клітини після біопсії (взяття зразка ендометрія) розглядають під мікроскопом, щоб побачити, якою є гіперплазія ендометрія:

без атипії (відсутність аномальних клітин) або

з атипією або атипова (з аномальними клітинами).

Якщо немає аномальних клітин (гіперплазія ендометрія без атипії), ризик розвитку раку в слизовій оболонці матки в майбутньому становить менше 1 випадку на кожні 20 жінок.

Якщо аномальні клітини виявлені (атипова гіперплазія ендометрія), то ризик розвитку раку становить до 1 випадку на 3 жінок, а у деяких жінок (приблизно у 1 з 7) ракові клітини можуть бути наявними на момент встановлення діагнозу.

Що викликає гіперплазію ендометрія?

Найімовірнішою причиною є дисбаланс між жіночими гормонами естрогенами та прогестероном, якщо вплив естрогенів на слизову оболонку матки більший, ніж прогестерону. Ці гормони виробляються яєчниками, але гормони також можуть застосовуватись у формі лікарських засобів - естрогенів та прогестагенів.

Є багато ситуацій, при яких може виникнути цей дисбаланс, наприклад: надмірна вага або ожиріння,

синдром полікістозних яєчників - це стан, що призводить до гормонального дисбалансу, вираженого акне, підвищеного оволосіння, ожиріння та порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку,

прийом лікарських засобів, що містять естрогени (зокрема менопаузальної гормональної терапії - МГТ), з відсутністю або занадто малою кількістю прогестагену. Якщо Ви приймаєте МГТ зі збереженою маткою, важливо приймати МГТ, що містить обидва гормональні компоненти - естроген і прогестаген,

рак молочної залози в анамнезі, а також прийом такого препарату, як тамоксифен після лікування раку молочної залози, сімейний анамнез раку молочної залози, яєчників, ендометрія або кишечника.

Якими симптомами проявляється гіперплазія ендометрія?

Більшість жінок з гіперплазією ендометрія страждають на аномальні маткові кровотечі. Менструації стають дуже рясними, частими або тривають довше днів, ніж зазвичай, також бувають кровотечі між менструаціями або після статевого контакту. У жінок в постменопаузі з'являються несподівані маткові кровотечі.

Як діагностують гіперплазію ендометрія?

Зазвичай обстеження пропонують жінкам, які мають будь-який із зазначених вище симптомів. Іноді можна запідозрити гіперплазію ендометрія за допомогою ультразвукового датчика, який вводиться у піхву (трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу). Однак для точного діагнозу зразок тканини слизової оболонки матки після біопсії повинен бути досліджений під мікроскопом. При підозрі на гіперплазію ендометрія при ультразвуковому дослідженні пропонують пайпель біопсію слизової оболонки матки або гістероскопію з біопсією (обстеження порожнини матки спеціальним приладом). Це дозволяє ретельно дослідити порожнину матки і провести біопсію для дослідження під мікроскопом. Більшості жінок проводять гістероскопію з біопсією в амбулаторних умовах у денному стаціонарі, хоча іноді може знадобитися загальний наркоз. Іноді клітини гіперплазії ендометрія знаходяться в поліпах. Якщо поліпи виявляють в порожнині матки, їх потрібно видалити. Майже у кожного п'ятого поліпа спостерігаються передракові або ракові зміни всередині.

Як лікують гіперплазію ендометрія?

Доступне як медикаментозне, так і хірургічне лікування, але найкращі варіанти залежатимуть від типу гіперплазії ендометрія та індивідуальних особливостей. Варіанти лікування будуть обговорені під час консультації з лікарем акушером-гінекологом.

Якщо діагностували гіперплазію ендометрія без атипії, варіанти лікування можуть включати:

Втрату ваги при надмірній вазі або ожирінні. При надмірній вазі або ожирінні потрібно схуднути, щоб мінімізувати ризик того, що ліки виявляться неефективними, або станеться рецидив гіперплазії ендометрія після лікування (повернення захворювання за результатами біопсії).

Лікування за допомогою внутрішньоматкової системи, яка вивільняє гормон левоноргестрел 52 мг. Система вводиться в порожнину матки, де вона залишається протягом 5 років. Це є найефективнішим способом для повернення слизової оболонки матки до здорового стану, для кращого контролю маткових кровотеч, а також для профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія в майбутньому.

Лікування за допомогою прогестагену: внутрішньом'язових ін'єкцій раз на 3 місяці або таблеток, які приймають щодня, протягом принаймні 6 місяців.

Якщо наявний синдром полікістозних яєчників і немає регулярних менструацій, потрібно приймати ліки, щоб переконатися, що є щонайменше 4 менструації на рік, щоб слизова оболонка матки знову не потовщувалася. При відсутності природних менструацій, кровотеча може бути викликана таблетками прогестагену, які може призначити лікар акушер-гінеколог, або можна встановити внутрішньоматкову гормональну систему.

При прийомі МГТ доведеться вирішити, чи потрібно припинити лікування або провести його корекцію.

Гістеректомія (видалення матки) може бути запропонована, якщо більше не планується народження дітей і це доречно з урахуванням інших обставин, особливо якщо медикаментозне лікування не дає позитивних результатів.

Якщо діагностували атипову гіперплазію ендометрія, як правило, пропонують гістеректомію (видалення матки) і, можливо, видалення обох яєчників. Це пов'язано з підвищеним ризиком наявності ракових клітин в порожнині матки. Лікар акушер-гінеколог іноді може запропонувати альтернативні методи лікування для жінок, що не народжували, або через індивідуальні особливості пацієнтки.

Як контролюється ефективність лікування?

Більшість жінок з гіперплазією ендометрія можна успішно вилікувати за допомогою медикаментозного гормонального лікування і не допустити розвитку раку. Найчастіше рекомендують проводити повторні біопсії слизової оболонки матки з гістероскопією або без неї з інтервалами 3-6 місяців після початку лікування. Можуть бути індивідуальні особливості, які потребують більш тривалого періоду моніторингу за допомогою ультразвукового дослідження органів малого тазу або забору тканин, тому план лікування обговорюється під час консультації з акушером-гінекологом. Якщо гіперплазія ендометрія повторно виявляється при медикаментозному лікуванні або якщо є рецидив після лікування, лікарем акушером-гінекологом буде запропонована хірургічна операція (гістеректомія).

Додаток 2
до Уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.2 розділу III)

Терміни, визначення та вимірювання для опису сонографічних особливостей уражень ендометрія та внутрішньоматкової патології: консенсусна думка Міжнародної групи з аналізу пухлин ендометрія (ІЕТА)

Ультразвукове обстеження порожнини матки

Для оцінки стану ендометрія рекомендовано використання критеріїв, запропонованих Міжнародною групою з аналізу пухлин ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group, ІЕТА, 2010).

Відповідно до рекомендацій ІЕТА оцінка ендометрія та порожнини матки повинна здійснюватися шляхом ТВ УЗД органів малого тазу. У репродуктивному віці ТВ УЗД органів малого тазу краще здійснювати в ранню проліферативну фазу (на 4-6-й день менструального циклу), а у постменопаузі при використанні комбінованого препарату МГТ у циклічному режимі - на 5-10-й день після прийому останньої таблетки з упаковки.

Товщина ендометрія - це максимальне вимірювання в сагітальній площині і включає обидва шари ендометрія (подвійна товщина ендометрія). Каліпери потрібно розміщувати на межі ендометріально-міометріального з'єднання, а товщину ендометрія необхідно вимірювати в найбільшому перпендикулярі до середньої лінії ендометрія.

За наявності рідини у порожнині матки проводять роздільне вимірювання товщини ендометрія на передній та задній стінках матки з наступним їх додаванням. Якщо ендометрій потовщений асиметрично, то найбільшу товщину переднього та заднього шару ендометрія необхідно описувати окремо. Якщо ендометрій неможливо чітко розглянути в цілому, його потрібно описувати як такий, що «не вимірюється». Частина випадків, у яких ендометрій не може бути виміряний, може сягати 10 %.

У випадку наявності внутрішньопорожнинної патології потрібно реєструвати загальну товщину ендометрія, включаючи ураження. Однак, якщо субмукозна лейоміома матки чітко ідентифікована, то вузол не включають до вимірювання товщини ендометрія. Внутрішньопорожнинні ураження необхідно вимірювати у трьох перпендикулярних діаметрах у мм, округлених до однієї десяткової коми. Обсяг ураження можна розрахувати за трьома ортогональними діаметрами, використовуючи формулу для витягнутого еліпсоїда ($d1 \times d2 \times d3 \times 0,523$). При лейоміомах матки також потрібно вимірювати відстань від задньої межі вузла до серозної оболонки матки, якщо розглядається консервативна міомектомія.

Кількість внутрішньоматкової рідини визначається найбільшим її вимірюванням у сагітальній площині.

Оцінка морфології ендометрія включає оцінку ехогенності ендометрія, середньої лінії ендометрія та ендометріально-міометріального з'єднання.

Ехогенність ендометрія описується, як гіпер-, ізо- чи гіпоехогенна порівняно з ехогенністю міометрія. Гомогенність ендометрія оцінюється за його структурою. «Гомогенний» ендометрій включає тришаровий малюнок, а також однорідний гіпер-, гіпо- та ізоехогенний ендометрій. «Гетерогенний» ендометрій описується у випадку неоднорідності структури, асиметрії або наявності кістозних утворень.

Середня лінія ендометрія визначається як «лінійна», якщо візуалізується пряма гіперехогенна смуга всередині ендометрія, або як «нелінійна», якщо видно хвилеподібну гіперехогенну лінію, і як «переривчаста» або як така, що «не ідентифікується» за відсутності чіткої межі.

«Яскравий край» - це гіперехогенна зона, утворена на межі між внутрішньопорожнинним утворенням та ендометрієм. У деяких пацієнток цю ознаку краще виявляти, обережно натискаючи трансвагінальним датчиком на матку, що змушує обидві поверхні ендометрія ковзати («ковзаюча ознака»).

Ендометріально-міометріальне з'єднання описується як «рівне», «нерівне», «перерване» або «невизначене».

Синехії визначаються як нитки тканини, що перетинають ендометрій.

Внутрішньоматкова рідина описується як анехогенна, низькоехогенна, змішаної ехогенності.

Оцінка доплерометрії. Параметри налаштування доплера повинні бути обрані таким чином, щоб забезпечити максимальну чутливість оцінки кровотоку (частота ультразвуку не менше 5,0 МГц, частота повторення імпульсів 0,3-0,9 кГц, фільтр стінки судин 30-50 Гц, посилення кольору доплера повинно бути зменшено до зникнення усіх кольорових артефактів). Підрахунок балів являє собою суб'єктивну напівкількісну оцінку зареєстрованих кольорових локусів:

1 бал - в ендометрії не реєструється кольорових сигналів, що означає відсутність кровотоку;

2 бали - ідентифікуються тільки мінімальні кольорові локуси, що відображають наявність мінімального кровотоку;

3 бали - кольорові локуси присутні у помірній кількості;

4 бали – реєструється велика кількість кольорових локусів, що означає наявність значної васкуляризації.

Судинний малюнок ендометрія оцінюють за наявністю або відсутністю «домінуючих судин», які визначають як одну або кілька окремих артеріальних та/або венозних судин, що проходять через ендометріально-міометріальне з'єднання. «Домінуюча судина» може мати розгалуження в ендометрії, що описується, як впорядковане або хаотичне. «Домінуючі судини» можуть мати «вогнищеве походження» з однієї судини на з'єднанні ендометрій - міометрій

або можуть мати «мультифокальне походження» з декількох судин. Інші судинні структури всередині ендометрія включають розсіяні судини (розсіяні кольорові сигнали всередині ендометрія, але без видимого початку на з'єднанні ендометрій - міометрій) та циркулярний кровоток.

Соногістерографія

Якісна оцінка морфології ендометрія та внутрішньоматкових змін можлива у випадку використання соногістерографії (внутрішньоматкове введення рідини - фізіологічного розчину або гелю, що є ехонегативним контрастом) або у випадках наявності рідини в порожнині матки.

Розтягнення порожнини матки при соногістерографії визначається як «оптимальне», якщо рідина достатньо розтягує стінки матки, «неоптимальне», якщо порожнина матки недостатньо розтягнута, і «невдале», якщо в порожнині матки немає зображення рідини.

Контур ендометрія визначається як «гладкий», якщо внутрішня поверхня ендометрія є рівною, «хвилеподібний» - якщо внутрішня поверхня ендометрія має складки (множинні потовщені «хвилясті» ділянки) або як «поліпоїдний», якщо є глибокі вдавлення. Ендометрій описується як «нерівний», якщо поверхня, обернена до порожнини матки, має вигляд кольорової капусти або зубчасту будову.

Будь-які утворення, що випирають у заповнену рідиною порожнину матки, розцінюються як внутрішньоматкова патологія. Внутрішньопорожнинні ураження потрібно описувати як утворення ендометрія або як утворення, що виникають із міометрія. Ступінь ураження ендометрія оцінюється на основі відсотка загальної залученої поверхні ендометрія. Ендометріальне утворення описується як «розповсюджене», якщо охоплює 25 % або більше поверхні ендометрія, та «локалізоване», якщо охоплює менш ніж 25 % поверхні. Тип «локалізованого» ендометріального утворення розраховується співвідношенням між діаметром основи на рівні ендометрія (**a**) та максимальним діаметром поперечника утворення (**b**). Якщо співвідношення $a/b < 1$, то «локалізоване» ендометріальне утворення описується, як утворення на «ніжці», а якщо співвідношення $a/b \geq 1$, то як утворення на «широкій основі». Ехогенність утворення визначається як «однорідна» або «неоднорідна»; остання включає кістозні ураження. Контур утворення визначається як «гладкий» або «нерівний» (наприклад, гострокінцевий або у вигляді «цвітної капусти»).

При виявленні утворень в порожнині матки, що виникають з міометрія (зазвичай субмукозні лейоміоми) визначаються їхня ехогенність та частка утворення, яка виступає в порожнину матки. Ехогенність внутрішньопорожнинних уражень, що походять із міометрія, може бути однорідною або неоднорідною.

Синехії - це тонкі або товсті нитки тканини, що перетинають порожнину ендометрія, як правило, з ехогенністю, подібною до міометрія; вони прикріплені до обох стінок матки і не покриті ендометрієм. Порожнина матки часто не повністю розтягується при соногістерографії за наявності синехій.

Кольорова оцінка (суб'єктивна оцінка від 1 до 4) та наявність «домінуючих судин» або інших судинних малюнків в межах ураження описуються, як зазначено вище.

1) Протокол ультразвукового дослідження ендометрія

Товщина ендометрія: _____ мм / не вимірюється

Ехогенність ендометрія:

Однорідна 3-шаровий ендометрій, гіперехогенний, гіпоехогенний, ізоехогенний

Неоднорідна - гомогенний ендометрій (кістозні утворення з рівними / нерівними краями)
- гетерогенний ендометрій (без кіст, кістозні утворення з рівними / нерівними краями)

Серединна лінія ендометрія: лінійна, нелінійна, переривчаста, не ідентифікується
«Яскравий край»: ні, так

Ендоетріально-міометріальне з'єднання: рівне, нерівне, перерване, невизначене

Синехії: ні, так

Внутрішньоматкова рідина: ні, так, _____ мм, ехогенність - анехогенна, низькоехогенна, «матове скло», змішана ехогенність

Кольорове доплерівське картування:

оцінка кровотоку в межах ендометрія: судинний малюнок

1-4 бали _____ судини не візуалізуються, одинична «домінуюча судина» без розгалуження / з розгалуженням, множинні «домінуючі» судини (вогнищеві, мультифокальні), розсіяні судини, циркулярний кровоток

2) Протокол соногістерографії (або при наявності рідини в порожнині матки)

Розтягнення порожнини матки:

оптимальне / субоптимальне / невдале

Товщина ендометрія: _____ мм + _____ мм = _____ мм / не піддається вимірюванню

Якщо асиметричний: найбільша товщина по передній стінці = _____ мм
найбільша товщина по задній стінці = _____ мм

Контур ендометрія: гладкий, хвилеподібний, поліпоїдний, нерівний

Внутрішньоматкові

ураження:

ні, так: кількість _____

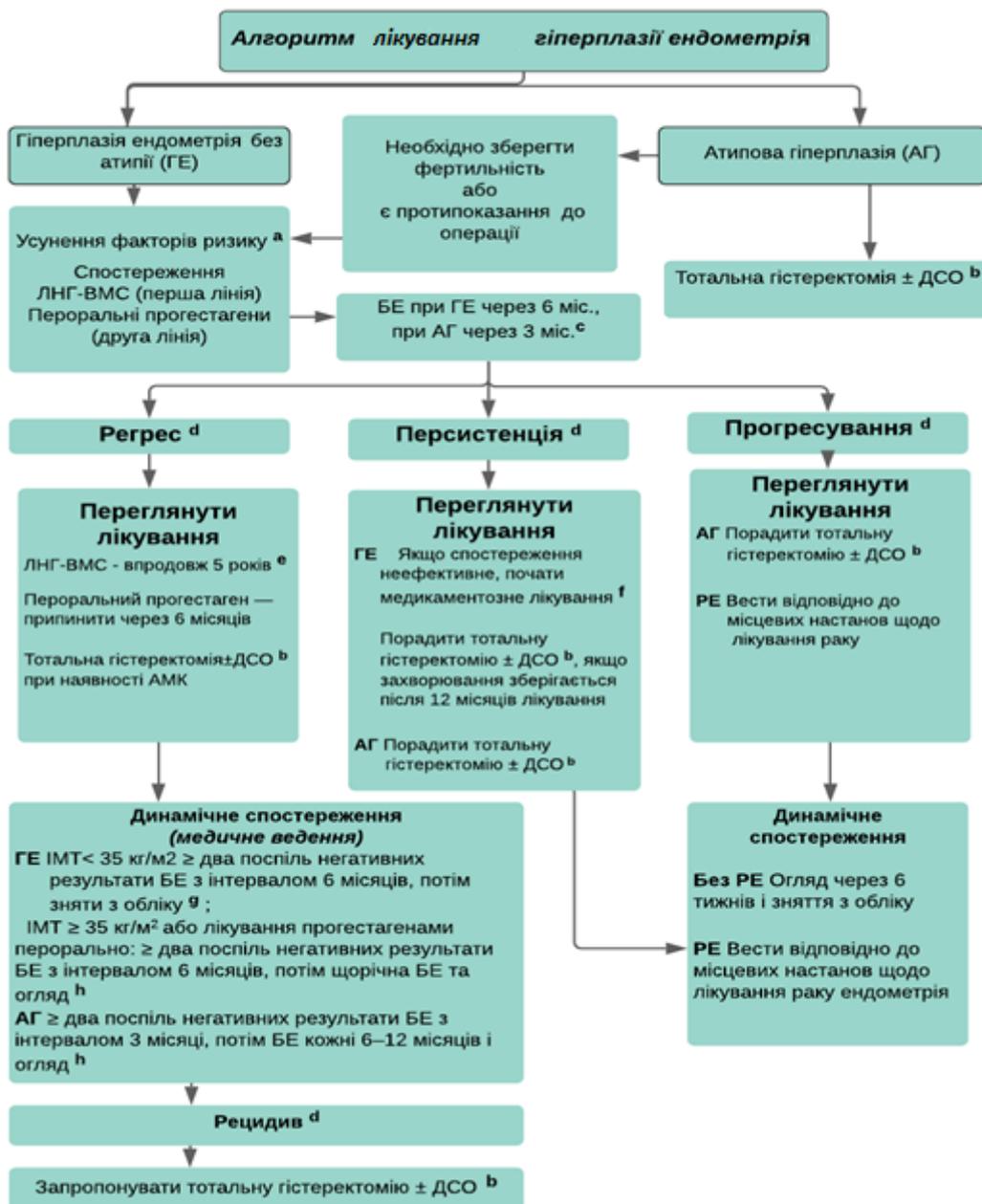
Ураження №1

Ураження ендометрія	
Ступінь ураження:	локалізоване (<25 %), розповсюджене (≥25 %), не піддається оцінці
Тип локалізованого ураження:	на ніжці, на широкій основі, не піддається оцінці
Ехогенність однорідна:	гіперехогенна, гіпоехогенна, ізоехогенна
Ехогенність неоднорідна:	без кіст, кістозні утворення з рівними краями / з нерівними краями
Контур:	гладкий, нерівний
Ураження, що виникають із міометрія	
Ехогенність:	однорідна, неоднорідна
Класифікація:	G0 (субмукозна лейоміома на ніжці) G1 (субмукозна лейоміома на широкій основі, ≥ 50 % вузла виступає в порожнину матки) G2 (< 50% вузла виступає в порожнину матки)
Розміри ураження:	_____ мм х _____ мм х _____ мм
Кольорове доплерівське картування ураження:	
оцінка кровотоку в межах ураження:	1-4 бали _____
судинний малюнок:	судини не візуалізуються, одинична «домінуюча судина» без розгалуження / з розгалуженням, множинні «домінуючі судини» (вогнищеві, мультифокальні), розсіяні судини, циркулярний кровоток
<u>Ураження № 2, 3, ...</u>	(для кожного ураження потрібно заповнити повний опис окремо)

Джерело: Leone F., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.K., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 103– 112. <https://doi.org/10.1002/uog.7487>
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/uog.7487>

Додаток 3
до Уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Гіперплазія ендометрія»
(пункт 3.2 розділу III)

Алгоритм лікування гіперплазії ендометрія



Примітки

а) До факторів ризику належать ожиріння, неадекватні режими МГТ, терапія тамоксифеном та ановуляція.

b) Розгляньте можливість збереження яєчників, виходячи з віку, статусу менопаузи й побажань пацієнтки. Окрім випадків відсутності регресу ГЕ або хронічної АМК після нехірургічного лікування, тотальна гістеректомія може бути показана, якщо є (I) побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, (II) побоювання через дотримання режиму лікування чи динамічного спостереження або (III) побажання пацієнтки (наприклад, високий рівень тривожності щодо розвитку раку ендометрія).

c) Інтервал динамічного спостереження індивідуальний для кожної жінки з урахуванням вихідних факторів ризику, пов'язаних симптомів і відповіді на лікування.

d) Регрес - відсутність в зразках ендометрія ознак гіперплазії / злоякісності або неінформативний зразок ендометрія з належним чином розміщеного пристрою для взяття зразків ендометрія (пайпель).

Персистенція - відсутність регресу або прогресування початкового підтипу гіперплазії ендометрія після 3 місяців та більше.

Прогресування - розвиток атипової гіперплазії або раку ендометрія.

Рецидив - повернення гіперплазії ендометрія без атипії або з атипією після одного або декількох негативних результатів біопсії ендометрія.

e) Загалом рекомендується продовжувати застосування ЛНГ-ВМС протягом 5 років, особливо якщо ГЕ пов'язана з АМК або іншими вихідними факторами ризику^a та якщо немає побічних ефектів.

f) Почати медикаментозне лікування, якщо ГЕ спочатку не лікували. Рішення щодо продовження медикаментозного лікування необхідно ухвалювати після ретельного розгляду та обговорення з жінкою ризиків і переваг тривалого лікування проти тотальної гістеректомії з ДСО або без неї. Персистенцію тривалістю більше ніж 12 місяців пов'язують зі значним ризиком виникнення злоякісного новоутворення матки й високим ризиком недосягнення регресу, тому необхідно рекомендувати тотальну гістеректомію з ДСО або без неї.

g) У разі зняття з обліку проінформуйте жінку щодо її передбачуваного індивідуального ризику рецидиву, необхідності й надалі застосовувати будь-які стратегії зниження ризику та звернутися на терміновий огляд до лікаря акушера-гінеколога, якщо виникнуть нові епізоди АМК.

h) Розглянути доцільність постійного спостереження за станом ендометрія, продовження медикаментозного лікування або тотальної гістеректомії з ДСО або без неї, на основі вихідних факторів ризику, включно з ІМТ, симптомами АМК, вимогами до фертильності, дотриманням режиму лікування та динамічного спостереження, супутніми захворюваннями та оцінюванням співвідношення ризику й користі тотальної гістеректомії з ДСО або без неї.