

# Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией

М.А. Сабанцев<sup>✉1</sup>, С.В. Шрамко<sup>2</sup>, В.Г. Левченко<sup>2</sup>, О.А. Волков<sup>1</sup>, Т.В. Третьякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –

филиал ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Новокузнецк, Россия

✉Dr.Sabantsev@ya.ru

## Аннотация

В статье представлен анализ данных за последние 70 лет, вошедших в базу данных PubMed, о гиперплазии эндометрия (ГПЭ), которая занимает ведущие позиции в структуре гинекологических заболеваний и является основным фактором риска злокачественного новообразования эндометрия – рака эндометрия (РЭ). Отражена хроника классификации ГПЭ с акцентом на изменении в динамике обозначения и актуальности аденоматозной ГПЭ. Показано, как действующая классификация ГПЭ, благодаря тому что спектр синонимов ограничен двумя вариантами, позволяет максимально повысить воспроизводимость диагноза, улучшить взаимодействие акушера-гинеколога с патологоанатомом и снизить долю неэффективного лечения. Результаты последних исследований о распространенности и факторах риска ГПЭ и РЭ отличаются от ранее принятых и разрушают «триаду Бохмана», конкретизированы риски развития ГПЭ при приеме тамоксифена и нюансах менопаузальной гормональной терапии. Обозначены результаты исследований, направленных на диагностику ГПЭ и РЭ. Представленные в обзоре различия в этиопатогенезе, распространенности, диагностике, факторах риска развития и прогрессирования в злокачественный процесс представляют 2 вида ГПЭ (без атипии и с атипией) как абсолютно разные заболевания эндометрия, объединенные в одну классификацию.

**Ключевые слова:** аденоматоз, воспроизводимость диагноза, гиперплазия эндометрия, гистероскопия, железистая интраэпителиальная неоплазия, предикторы рака эндометрия, рак эндометрия, тамоксифен

**Для цитирования:** Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Левченко В.Г. и др. Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией. Гинекология. 2021; 23 (1): 18–24. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200666

## Review

# Endometrial hyperplasia: without atypia and with atypia

Maksim A. Sabantsev<sup>✉1</sup>, Svetlana V. Shramko<sup>2</sup>, Vladimir G. Levchenko<sup>2</sup>, Oleg A. Volkov<sup>1</sup>, Tatyana V. Tretyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russia;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy

of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

✉Dr.Sabantsev@ya.ru

## Abstract

The article analyzes and presents data for the last 70 years from the PubMed database on endometrial hyperplasia (EH), which is one of the leaders in the structure of gynecological diseases and the main predictor of endometrial cancer (EC). The chronicle of the EH classification is highlighted with a focus on changing the designation and relevance of adenomatous EH. It is shown how the current classification of EH, due to the fact that a large number of synonyms is limited by two options, allows to maximize the reproducibility of the diagnosis, improve the interaction of the obstetrician-gynecologist with the pathologist and reduce the treatment inefficiency. The results of modern studies on the prevalence and risk factors of EH and EC differ from previously accepted ones and destroy “the Bohman triad”. The risks of EH development with tamoxifen and menopausal hormone therapy are determined. The data of current research methods aimed at the diagnosis of EH and EC are indicated. The differences in etiopathogenesis, prevalence, diagnosis, risk factors for development and progression to the malignant process presented in the review represent two types of EH (without atypia and with atypia) as completely different endometrial diseases included in the same classification.

**Keywords:** adenomatous, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, glandular intraepithelial neoplasia, hysteroscopy, predictors of endometrial cancer, reproducibility of the diagnosis, tamoxifen

**For citation:** Sabantsev M.A., Shramko S.V., Levchenko V.G., et al. Endometrial hyperplasia: without atypia and with atypia. Gynecology. 2021; 23 (1): 18–24. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200666

Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) занимает одно из первых мест в структуре гинекологических заболеваний и считается основным фактором риска злокачественного новообразования эндометрия – рака эндометрия (РЭ), в связи с чем совершенствование диагностики и лечения ГПЭ следует рассматривать важными моментами канцеропревенции. Классификация ГПЭ по морфологическим принципам, основанная на разной степени риска неопластической трансформации, крайне важна в практике врача с точки зрения выбора эффективной терапии. В течение последних десятилетий взгляды на вопросы ГПЭ неоднократно пересматривались в связи с низкой воспроизводимостью классификаций и диагнозов, несогласованностью синонимов, отсутствием стандартов лечения и несовместимостью дизайнов исследований для проведения метаанализа. В настоящее время дискуссия о ГПЭ не утратила актуальности.

С учетом современных данных ГПЭ рассматривается как вариант патологической пролиферации желез эндометрия, сопровождающейся увеличением железисто-стромального соотношения более 1:1 [1], с риском развития клеточной атипии и прогрессированием вплоть до РЭ [2].

В классификации и номенклатуре ГПЭ внимания заслуживает термин *adenomatous*, имеющий значение в словарях и «аденоматозный» [3], и «железистый» [4]. Словосочетание «аденоматозная гиперплазия» непрерывно используется в классификациях ГПЭ, но так же, как и термин, обозначало разные изменения эндометрия начиная с работ S. Gusberg в 1947 г. [5] и по настоящее время – в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. В ранних классификациях «аденоматозная» гиперплазия соответствовала картине железистой ГПЭ [5], а в настоящее время включает признаки атипии, нередко «активной», трудноотличимой от РЭ. Хроника использования варианта аденоматозной ГПЭ в классификациях представлена в таблице.

Так, в 1949 г. А. Hertig и соавт. предлагали дифференцировать ГПЭ следующими типами: кистозная, аденоматозная, анаплазия, карцинома in situ [7], разделяя кистозную форму и аденоматозную. Важно, что последняя в данной классификации использовалась со значением «железистая». Позже типы ГПЭ «железистая», «кистозная» и «железисто-кистозная» объединены и признаны клиническими равно-

Хроника классификации ГПЭ Chronicle of the EH classification					
Год, авторы	Типы ГПЭ				Ссылка
1949, A. Hertig и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Анаплазия (Anaplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[7]
1961, P. Campbell и соавт.	Доброкачественная гиперплазия (Benign hyperplasia)	Атипичная гиперплазия I типа (Atypical hyperplasia type I)	Атипичная гиперплазия II типа (Atypical hyperplasia type II)	Атипичная гиперплазия III типа (Atypical hyperplasia type III)	[8]
1963, S. Gusberg и соавт.	Легкая аденоматозная гиперплазия (Mild adenomatous hyperplasia)	Умеренная аденоматозная гиперплазия (Moderate adenomatous hyperplasia)		Тяжелая аденоматозная гиперплазия (Marked adenomatous hyperplasia)	[9]
1966, H. Gore и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Анаплазия (Anaplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[10]
1972, F. Vellios	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Атипичная гиперплазия (Atypical hyperplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[11]
1978, F. Tavassoli и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)		Атипичная гиперплазия (Atypical hyperplasia)	[12]
1979, M. Hendrickson и соавт.	Гиперплазия без атипии (Hyperplasia without atypia)	Гиперплазия с легкой атипией (Hyperplasia with mild atypia)		Гиперплазия с тяжелой атипией (Hyperplasia with severe atypia)	[13]
1985, R. Kurman и соавт.	Простая не атипичная (Simple, nonatypical)	Комплексная не атипичная (Complex, nonatypical)	Простая атипичная (Simple atypical)	Комплексная атипичная (Complex atypical)	[2]
1994/2003, ВОЗ	Простая гиперплазия (Simple hyperplasia)	Комплексная гиперплазия (Complex hyperplasia)	Простая гиперплазия с атипией (Simple hyperplasia with atypia)	Комплексная гиперплазия с атипией (Complex hyperplasia with atypia)	[14, 15]
2000, G. Mutter и соавт.	Доброкачественная ГПЭ (Benign or endometrial hyperplasia)		Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (Endometrial intraepithelial neoplasia)		[16]
1996–2016, МКБ-10	N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия (Endometrial glandular hyperplasia)		N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия (Endometrial adenomatous hyperplasia)		[6]
2014, ВОЗ	Гиперплазия без атипии		Гиперплазия с атипией		[17]

значными. В 1963 г. проблема систематизации усугубилась, когда S. Gusberg и соавт. разделили «аденоматозную гиперплазию» на 3 формы – легкую, умеренную и тяжелую [9]. Спустя несколько лет F. Vellios опубликовал схожую классификацию, но термин «анаплазия» заменил на «атипическую гиперплазию», характеризуя ее как выраженную железистую пролиферацию эндометрия без признаков цитологической атипии [11]. В классификации M. Hendrickson и соавт. (1979 г.) эскалация неоднородного определения продолжилась: «атипическую гиперплазию» разделили на легкую и тяжелую [13]. Важно отметить, что варианты форм («анаплазия», «атипическая», «аденоматозная») гиперплазии при систематизации базировались на абсолютном субъективном восприятии врача-патоморфолога и не имели объективных критериев дифференцировки. Объединение указанных вариантов предшественников РЭ предложено в 1983 г. E. Ruffolo и соавт. в обозначении «железистая интраэпителиальная неоплазия» (англ. *glandular intraepithelial neoplasia* – GIN), основанном на принципе классификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Класс GIN-I объединял железистую и аденоматозную гиперплазии без атипии, GIN-II – аденоматозную гиперплазию умеренной степени и атипическую гиперплазию, GIN-III – тяжелую атипическую гиперплазию и карциному in situ [18].

В 1975 г. создана первая классификация, одобренная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В ней выделены три формы ГПЭ, среди которых кроме простой ГПЭ (пГПЭ), объединяющей железистую с железисто-кистозной (очаговой и диффузной формы), продолжено разделение аденоматозной и атипической ГПЭ (аГПЭ). Морфологически ГПЭ характеризовалась диффузной пролиферацией стромы и кистозным расширением желез, аденоматозная ГПЭ – очаговой пролиферацией желез с увеличенным количеством и сложной структурой желез, атипическая – выраженным разрастанием желез с цитологической атипией [19].

В настоящее время даже в международных обзорах [20] встречается использование двух разных версий классифи-

кации, предложенных ВОЗ, – принятых в 1994 и 2014 г. Непродолжительный интервал от принятия действующей классификации объясняет появление публикаций с предшествующей, что сохраняет ее актуальность и необходимость в упоминании. Эта классификация принята в 1994 г. ВОЗ и Международным обществом гинекологов-патологов (англ. International Society of Gynecological Pathologist – ISGP) [14] и пересмотрена без изменений в 2003 г. [15]. Основана классификация на «прогностической модели» R. Kurman и признаках ядерной атипии ГПЭ со степенью выраженности нарушений в железисто-стромальном компоненте эндометрия. Выделяли 4 варианта ГПЭ, которые разделены на 2 основные категории: не атипическую и аГПЭ. В каждой из категории выделяли пГПЭ и комплексную (кГПЭ) в зависимости от степени выраженности нарушений архитектоники эндометрия (наличия скученности, ветвления, почкования желез, структур «железа в железе») и железисто-стромального соотношения.

Все классификации имели низкий уровень воспроизводимости диагнозов [21–23]. Это связано в первую очередь с отсутствием четких и объективных критериев морфологических изменений эндометрия и ядерной атипии, а во вторую – с прямой зависимостью от субъективного мнения патоморфолога. Опубликовано много отчетов по экспертной оценке и пересмотру одних и тех же образцов эндометрия. В одном из них при анализе 209 образцов первоначальный и окончательный диагноз экспертной группы патоморфологов совпали суммарно только в 34,9% случаев. В актуальных случаях: при аГПЭ заключения специалистов совпали только в 38,1% случаев и, что неожиданно, еще меньше при пГПЭ – 24,1% [23]. Понятно, что чем больше количество мнений, тем вероятность их совпадения ниже. Субъективизм как фактор влияния на гистологическое заключение можно проследить в исследовании, выполненном Gynecologic Oncology Group 2006 г., посвященном воспроизводимости диагноза «атипическая гиперплазия». Тогда экспертная группа из 3 патоморфологов единогласно поставила диагноз аГПЭ только для 15%

образцов [22], что в разы меньше, чем в указанном исследовании.

По причине низкой воспроизводимости классификации ВОЗ и появления новых сведений об этиологии аППЭ (прогрессирующее моноклональное негормональное мутационное повреждение) в 1999 г. Европейская рабочая группа (англ. European Work Group – EWG) предложила упрощенную альтернативную «бинарную классификацию» с выделением 2 категорий [21]. Основными критериями разделения были результаты морфометрии и молекулярно-генетического анализа. Выделено только 2 категории ГПЭ: *доброкачественная ГПЭ* (объединяющая простую и комплексную) и *эндометриальная интраэпителиальная неоплазия – ЭИН* (англ. endometrial intraepithelial neoplasia – EIN), которая рассматривается как клональный предшественник РЭ [16]. Объективные критерии ЭИН определяют с помощью компьютерной морфометрии, а информативный показатель назвали D-score [24]. При его расчете используют 3 параметра: площадь стромы (менее 55% характерно для ЭИН), периметр ветвящихся желез эндометрия (измеренный по линии базальной мембраны) и стандартное отклонение размеров ядер эпителия. Эти 3 основные характеристики выбраны из 47 параметров как максимально информативные для прогнозирования РЭ с помощью многофакторного регрессионного анализа. Образцы классифицировали как доброкачественные при значениях D-score > 1, как неопределенные – при 0 < D-score < 1 и как ЭИН – при D-score < 0.

Однако, несмотря на использование объективных критериев и вычислительной техники, применение указанной классификации не уменьшило проблем. При сопоставлении заключений разных классификаций морфометрические признаки, свойственные ЭИН, определяются в 4% случаев при пППЭ и только в 78% случаев при комплексной аППЭ, и наоборот: у 10% пациенток с ЭИН при пересмотре были представлены признаки пППЭ [25]. Следует заметить, что классификация ЭИН весьма дорогостоящая, трудоемкая, требующая специального оборудования и подготовки морфолога, поэтому ограничена в применении.

В 2014 г. опубликована статья о воспроизводимости трех основных классификаций – ВОЗ 2003 г., GIN и «бинарной» на основании пересмотра 198 образцов ГПЭ девятью экспертами-морфологами. Оказалось, что при использовании двух вариантов рубрик классификации воспроизводимость диагнозов будет на самом высоком уровне, так как при использовании классификации с шестью категориями ГПЭ совпадение заключений при пересмотре было только в 28% случаях, а при разделении ГПЭ на 2 категории однозначность мнений экспертов достигалась в 69–72% случаев [26].

В 2014 г. ВОЗ опубликовала унифицированную классификацию ГПЭ (*WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014 г., 4-го пересмотра*), основой которой стало наличие цитологической атипии с выделением в итоге только двух групп – ГПЭ с атипией и ГПЭ без атипии [17].

Под ГПЭ без атипии понимается избыточная пролиферация желез, разнообразных по форме и размеру, ассоциированная с увеличением соотношения железа/строма по сравнению с пролиферативным эндометрием. Определение «ГПЭ без атипии» включает ранее обозначаемые варианты: доброкачественная ГПЭ, пППЭ без атипии, кППЭ без атипии [17].

Под ГПЭ с атипией принято считать наличие цитологической атипии в сочетании с ГПЭ. Определение «ГПЭ с атипией» включает ранние синонимы: комплексная атипическая ГПЭ, простая атипическая ГПЭ, эндометриальная неоплазия, ЭИН [17].

Сокращение рубрик классификации только до двух вариантов позволит значительно повысить воспроизводимость и улучшить понимание между патологоанатомом и акушером-гинекологом и тем самым снизить долю неэффективного лечения. Встречающиеся в настоящее время группы синонимов: *аденоматоз* (возможны версии – очаговый

или диффузный), *аденоматозная гиперплазия* комплексная или кистозная, *аденоматозный полип* (очаги и фокусы), эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия следует относить к одному процессу, и они должны интерпретироваться именно как «ГПЭ с атипией». Практика гинеколога сопряжена с классификациями ВОЗ 2014 г. и МКБ-10. Необходимо учитывать, что, хотя в указанных классификациях ГПЭ разделена одинаково на 2 класса, в МКБ-10 используется вариант обозначения «*аденоматозная ГПЭ*», а в классификации ВОЗ 2014 г. – соответствующий, равный по значимости вариант «*ГПЭ с атипией*» (см. таблицу).

Распространенность ГПЭ варьирует в значительном диапазоне, и результаты исследований разнятся, что чаще объясняется разной комбинацией факторов риска развития ГПЭ. Так, в результатах первого популяционного исследования по возрастной частоте различных типов ГПЭ в США за период с 1985 по 2003 г. с включением более 0,5 млн случаев определена средняя частота ГПЭ, которая составила 133 случая на 100 тыс. женщин-лет, минимальная частота – в возрастной группе до 30 лет (6 случаев на 100 тыс. женщин в год), а максимальная – в группе 50–54 лет (386 на 100 тыс. женщин в год) [27]. Представляет интерес исследование, выполненное в Южной Корее (2009–2012 гг.), где частота ГПЭ определена значительно ниже – 37 случаев на 100 тыс. женщин в год, включающая 30 случаев пППЭ и 7 случаев аППЭ на 100 тыс. женщин в год [28]. Если сравнивать по возрастной заболеваемость в результатах указанных исследований, то у женщин в возрасте 30 лет, несмотря на временные и географические различия, заболеваемость оказалась почти равной, а значимая разница частоты ГПЭ выявлена в группах перименопаузального периода, при этом средний возраст менопаузы женщин обоих исследований сопоставим – 49 и 51 год. Определяющим фактором выявленных различий результатов исследований авторы считают нюансы менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а именно использование варианта монотерапии эстрогенами в период проведения первого исследования.

Клиническое течение ГПЭ в течение длительного времени может быть асимптомным и диагностируется чаще при появлении маточного кровотечения [29, 30]. Кровотечение в период менопаузального перехода в 1,9% случаев обусловлено пППЭ, в 0,5% – кППЭ, в 1% – аППЭ [30]. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) частота ГПЭ достигает 21,3%, из которых пППЭ – 12,8%, кППЭ – 5,1%, аППЭ – 3,4% случаев [31]. Частота ГПЭ зависит от клинических проявлений и количества факторов риска, географических регионов, культурных традиций и уровня развития медицины отдельных стран, методов статистического учета ГПЭ (при маточных кровотечениях и гистерэктомии диагноз часто не является основным). Поэтому оценить распространенность ГПЭ можно только примерно и в отдельной популяции.

Принято считать, что ГПЭ развивается, как правило, при гиперэстрогении и/или относительном дефиците влияния прогестеронов на фоне ассоциативной множественности факторов риска. Гормональная стимуляция пролиферации эндометрия – следствие активации рецепторов эстрогенов в ядрах клеток эндометрия. Данная теория определяет поэтапное прогрессирование пролиферации/трансформации эндометрия от пППЭ без атипии до сложной аППЭ и РЭ через различные типы ГПЭ. Существует и иная точка зрения на развитие ГПЭ, которая подразумевает наличие «двух путей» для эндометрия: гиперплазии или неоплазии. Данная теория указывает на 2 варианта развития процессов в эндометрии, независимых друг от друга, и отрицает возможность постепенного нарастания гиперпластических изменений. Единственным признаком дифференцировки гиперпластического и неопластического процессов в начальных стадиях является наличие клеточной атипии. Эти тезисы поддерживаются большим количеством исследований цитодинамики, ядерной морфометрии и определения количества ДНК [32].

Этиопатогенетически ГПЭ с атипией и ГПЭ без атипии объединять в виде вариантов одного заболевания оши-

бочно [33]. В настоящее время считается, что в большинстве случаев ГПЭ без атипии – это итог абсолютной или относительной гиперэстрогемии. В свою очередь, ГПЭ с клеточной атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное, мутационное повреждение, часто с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. Различие между типами ГПЭ очень важно понимать в разнице риска малигнизации эндометрия, который минимум на порядок выше при ГПЭ с атипией.

Риск раковой трансформации эндометрия почти всегда мультифакторный, но в первую очередь определяется морфофункциональными особенностями ГПЭ, наличием эпигенетических и генетических нарушений, которые вызывают инактивацию опухолюсупрессорных генов, ускорение пролиферации, ангиогенеза и снижение апоптоза [34]. Известно, что этиопатогенетические звенья развития и ГПЭ, и РЭ имеют множество общих точек пересечения. О развитии РЭ у пациенток с ГПЭ известно более 100 лет. Еще в 1900 г. канадский ученый Т. Cullen в своей монографии «Cancer of the uterus» описал возможность преобразования прогрессивных изменений гистоцитоморфологии гиперплазированного эндометрия до возникновения рака [35]. В 1985 г. R. Kurman и соавт. доказали развитие РЭ на фоне ГПЭ без атипии в 3% случаев и на фоне ГПЭ с атипией – в 29% случаев [2]. Позже аналогичные результаты сообщили A. Ferenczy и соавт. в 1989 г. [36] и L. Horn и соавт. в 2004 г. [37]. Исследование с 20-летним наблюдением определило суммарный долгосрочный риск развития РЭ при пГПЭ менее 5% [38]. Схожая закономерность получена при анализе ретроспективных данных за 34 года: при пГПЭ и кГПЭ риск РЭ удваивается (при пГПЭ относительный риск – ОР 2,0, 95% доверительный интервал – ДИ 0,9–4,5, при кГПЭ ОР 2,8, 95% ДИ 1,0–7,0), при аГПЭ возрастает почти в 15 раз (ОР 14,2, 95% ДИ 5,3–38,0) [39]. Определенно, ГПЭ с атипией необходимо считать предраковым состоянием эндометрия, а факторы риска развития аГПЭ и РЭ – общими [40].

В работах отечественных ученых И.Е. Роткиной, Я.В. Бохмана, Г.М. Савельевой акцентировалось внимание на высокой степени риска развития РЭ при ГПЭ на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения, а также на необходимости отношения лечащего врача к ГПЭ как к предраковому процессу при наличии указанных сопутствующих соматических заболеваний [41]. К факторам риска развития РЭ относятся и возраст пациентки. При ретроспективном анализе доказано, что в возрасте старше 45 лет риск развития аГПЭ и РЭ увеличивается приблизительно в 4 раза по сравнению с более молодыми женщинами [42]. Наблюдение за 7947 женщинами в течение 20 лет продемонстрировало прогрессивное увеличение риска РЭ: при аГПЭ риск РЭ через 10 лет составил 12%, через 20 лет – 27%. Таким образом, РЭ развился у каждой 3–4-й женщины, в то время как при пГПЭ и кГПЭ – лишь у каждой 20-й [43].

Установлено, что риск развития ГПЭ выше у женщин с ранним менархе, поздним наступлением менопаузы, бесплодием, отсутствием родов в анамнезе и СПКЯ [20], эстрогенсекретирующими опухолями яичников (клеток гранулезы) [44]. В случаях с высокой частотой внутриматочных манипуляций и хроническим эндометритом ОР развития ГПЭ в 11 и 10 раз выше, чем в популяции. Нарушение менструальной функции длительностью более 2 лет (чаще при олигоменорее и ановуляции) повышает риск развития ГПЭ в 6 раз, а при наличии ГПЭ в анамнезе риск рецидива увеличивается в 2 раза [45]. Риск развития ГПЭ увеличивает прием эстрогенов, который напрямую зависит от дозировки и длительности приема препаратов [20]. В исследовании REPI определен риск развития ГПЭ при приеме эстрогенов для МГТ в постменопаузе, который для пГПЭ составил 27,7%, кГПЭ – 22,7%, аГПЭ – 11,8% [46]. Важно отметить, что в этом исследовании доказана и защитная роль прогестагенов, использование которых с эстрогенами в МГТ полностью предотвратило случаи развития аГПЭ, а частота пГПЭ снизилась до 1% [20, 46].

В 1985 г. опубликовано сообщение о развитии РЭ на фоне приема тамоксифена. В течение последних десятилетий считалось, что за счет взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами матки прием тамоксифена способствует развитию миомы, полипов эндометрия, ГПЭ и РЭ [47]. Однако результаты 7-летнего наблюдения позволили дифференцировать степени риска развития РЭ в разных возрастных группах пациенток: у женщин в 49 лет и младше риск не увеличивается, а в возрасте 50 лет и старше имеется статистически значимое увеличение ОР РЭ [47].

Бесспорно, что избыточная масса тела (при индексе массы тела – ИМТ 25–30) или ожирение (ИМТ>30) являются самыми распространенными факторами риска ГПЭ и РЭ у женщин. Ожирение приводит к развитию ГПЭ за счет увеличения концентрации циркулирующих эстрогенов и, таким образом, стимуляции пролиферации эндометрия. Гиперэстрогемия развивается из-за снижения уровня циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны [48], и/или при ароматизации андростендиона в эстрон [49]. Пациентки с ожирением имеют риск возникновения кГПЭ в 3,7 раза выше в сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а в случаях с ИМТ≥40 увеличение ОР ГПЭ достигает 23 и аГПЭ – 13. В последнем метаанализе 3132 случаев конкретизированы риски развития РЭ при ожирении. Полученные данные не отличаются от результатов исследований, выполненных ранее. Необходимо отметить, что ОР развития РЭ напрямую зависит от степени выраженности ожирения и количества компонентов метаболического синдрома: у женщин с избыточной массой тела ОР составляет 1,32, с метаболическим синдромом – 1,89, с ожирением – 2,21–2,54, с артериальной гипертензией – 1,81 и гипертриглицеридемией – 1,17 [40].

Сахарный диабет 2-го типа считался одним из основных факторов риска развития РЭ с удвоением ОР – 2,1. Однако результат эпидемиологического исследования показал, что при снижении и/или нормализации ИМТ наличие сахарного диабета как фактора риска РЭ нивелируется. Аналогичное отношение развилось и к данным о трехкратном (ОР 2,79) увеличении риска развития РЭ при СПКЯ, что объясняется наличием ожирения, которое и повышает риск ГПЭ и РЭ [40].

Неоднозначны результаты исследований и в оценке паритета как фактора риска ГПЭ и РЭ. В исследовании за период 18 лет, включающем 500 тыс. женщин штата Вашингтон США, установлено снижение риска ГПЭ пропорционально количеству родов – 70 и 90% для кГПЭ и аГПЭ у женщин с тремя и более родами соответственно [40]. В другом исследовании показано возможное повышение риска ГПЭ у нерожавших женщин – ОР 1,6 (95% ДИ 0,7–3,5) и 1,8 (95% ДИ 0,9–3,6) в сравнении с женщинами, имеющими один, двое и более родов соответственно [50].

В перечне факторов риска необходимо обособить синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), который относится к заболеваниям, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. Причиной его возникновения является мутация одного из генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, – MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2. Даже при одном из вариантов мутации суммарный риск РЭ составляет от 22 до 50% [51]. В связи с этим с 35 лет пациентки должны выполнять ежегодную биопсию эндометрия, а в возрасте старше 40 лет при реализованных репродуктивных планах необходимо решить вопрос о целесообразности профилактической гистерэктомии [52].

Факторы риска и клинические проявления определяют необходимость диагностики ГПЭ. Но информативность диагностики ГПЭ неинвазивными методами различается в больших диапазонах. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, выполненное трансвагинально, является определяющим методом и основанием для последующего выполнения биопсии у пациенток в пре- и постменопаузальном периоде. Заключение «ГПЭ» при трансвагинальном выполнении УЗИ у пациенток в пременопаузальном периоде с аномальным маточным кровотечением достигает общей точности 88,25%, чувствительности –

90,7%, специфичности – 84 и 100% у женщин в постменопаузе [53]. При отсутствии клинических проявлений информативность УЗИ органов малого таза при ГПЭ снижается до 75,5%, специфичность – до 23,9%, а при РЭ – до 46,8 и 94,9% соответственно, общая точность УЗИ достигает при ГПЭ 36% и при РЭ – 83,8% [29]. Диагностическая значимость УЗИ для ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста значительно ниже в сравнении с женщинами постменопаузального периода. Это обусловлено отсутствием специфических характеристик ГПЭ, так как толщина нормального эндометрия может превышать толщину патологического. У женщин с СПКЯ эндометрий толщиной менее 7 мм исключает ГПЭ. У пациенток в постменопаузальном периоде эндометрий с толщиной среза >3 мм при выполнении УЗИ органов малого таза является показанием для выполнения биопсии. Для пациенток, принимающих МГТ или тамоксифен, допустимая граница имеет большее значение [54]. В проспективном исследовании 2018 г. показано, что УЗИ при толщине эндометрия ≥10 мм имеет чувствительность 100% (95% ДИ 40–100%) и специфичность 60% (95% ДИ 48–71%) для аГПЭ и РЭ у пациенток в постменопаузе с асимптомным клиническим течением [55]. Объем доказательств оценки диагностической значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии при ГПЭ считается недостаточным, и применение этих методов не рекомендуется для использования в обычной практике [54].

Во многих странах РЭ занимает 2–3-е место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. В 2018 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов в Российской Федерации – 26 948 случаев, что составило 8,0% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Важно указать на динамику показателей заболеваемости РЭ, которая опережает все другие онкозаболевания. За период 2006–2018 гг. прирост заболеваемости составил 50,7%, а количество установленных диагнозов в 2006 г. – 17 885 случаев. При этой динамике среднегодовой темп прироста стабильный из года в год – 3,17%. Тем не менее в оказании медицинской помощи пациенткам с РЭ в РФ с 2006 г. отмечается позитивная динамика: в 81% случаев заболевание выявляется на I–II стадиях; снижена летальность в 1-й год после верификации диагноза до 9,7%, а 5-летняя выживаемость больных регистрируется более чем в 60% случаев [56]. Несомненно, что эффективность терапии обусловлена стадией процесса, а канцеропревенция основана на лечении предраковых заболеваний и их диагностике.

Диагнозы ГПЭ и РЭ требуют гистологического подтверждения. Важно, каким инвазивным методом выполнена биопсия тканей матки с последующим гистологическим исследованием. Так, по данным метаанализа, при маточном кровотечении в постменопаузальном периоде чувствительность выскабливания полости матки для диагностики РЭ составила 100%, для аГПЭ – 92%, чувствительность гистероскопии при РЭ составляла 90%, при аГПЭ – 82% [57]. Результаты наших исследований также выявили более высокую информативность гистероскопии при РЭ, чем при ГПЭ, чувствительность которой составила 54 и 46% соответственно, а специфичность при РЭ – 100%, при ГПЭ – 95% [29]. Результаты метаанализа 2015 г. показали, что информативность гистероскопии в ряду патологий полости матки: полип эндометрия, РЭ, субмукозная лейомиома, ГПЭ – самая низкая в последнем случае [58]. Метод пайпель-биопсии при соблюдении алгоритма выполнения имеет высокую диагностическую точность при ГПЭ, при РЭ чувствительность достигает 81,7%, специфичность – 99,1% [59]. Необходимо отметить, что при трудностях выполнения пайпель-биопсии и/или несоответствии гистологического заключения клинической картине целесообразно выполнить биопсию эндометрия методом выскабливания полости матки [59].

Каждый случай с гистологическим заключением аГПЭ заслуживает отдельного внимания. На первом этапе, до назначения лечения, необходимо оценить степень риска прогрессирования в РЭ, количественно и качественно оце-

нить факторы риска и исключить вероятность пропущенного или недооцененного РЭ. Во-первых, рекомендуется повторно проанализировать гистологический материал коллегией патоморфологов в полном объеме [54]. Нередко препараты биоптата эндометрия с первичным заключением аГПЭ при пересмотре трактуются как РЭ. Во-вторых, необходимо понимать и информировать пациентку о вероятности пропущенного РЭ по причине неполного забора патологического эндометрия при выполнении биопсии тканей матки. Так, в метаанализе 2016 г. с включением 1106 пациенток с диагнозом аГПЭ, основанном на биопсии тканей матки, РЭ диагностирован уже после выполнения гистерэктомии в 5,8–45,3% случаев. Показано, что степень риска пропущенного РЭ зависит в первую очередь от вида операции при выполнении биопсии эндометрия: после выскабливания полости матки РЭ пропущен в 32,7% случаев, после гистероскопии – в 45,3% случаев, а после гистерорезектоскопии – только в 5,8% [60]. По этой же причине в 24,6–31,7% выполненный объем оперативного лечения не соответствовал диагнозу [60].

В случае, когда при гистологическом исследовании аГПЭ ограничена и локализована в удаленном полипе, также необходимо помнить о риске пропущенного РЭ. В метаанализе 2016 г. с включением 127 случаев с аГПЭ в полипе эндометрия, удаленном гистерорезектоскопическим методом, определен риск недиагностированного РЭ – 5,6% (95% ДИ 0,2–17,6%) [61].

При неоднозначных результатах гистологического исследования при дифференциации заболеваний эндометрия может применяться иммуногистохимическое исследование с определением специфических биомаркеров, что призвано повышать эффективность диагностики и лечения. Именно этот аспект исследований при ГПЭ является в настоящее время наиболее актуальным. В большинстве исследований достоверно определено снижение экспрессии рецептора эстрогена α в ткани при РЭ по сравнению с нормальным эндометрием у пациенток репродуктивного возраста, также экспрессия рецептора эстрогена α снижается при прогрессировании стадии и степени инвазии РЭ [62]. В настоящее время универсального маркера рецепторного статуса при аГПЭ/РЭ и признанного метода его определения нет.

Таким образом, каждый раздел изучения ГПЭ является дискуссионным. При этом действующая классификация ГПЭ должна упорядочить исследования и их метаанализ.

В настоящей работе показано, что два вида ГПЭ – без атипии и с атипией, объединенные в одну классификацию, представляются как абсолютно разные заболевания эндометрия и значительно различаются по распространенности, этиопатогенезу, диагностике и риску прогрессирования в злокачественный процесс. Международные общества акушеров-гинекологов выступают за изменение обозначения «ГПЭ с атипией» на неопластический вариант терминологии с целью актуализации злокачественного потенциала [54, 63]. Отношение врача к случаю ГПЭ с атипией должно быть как к предраковому процессу.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27 (4): 199–214. DOI: 10.1053/j.semdp.2010.09.002
2. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56 (2): 403–12. DOI: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cnrc2820560233>3.0.co;2-x
3. Марковина И.Ю., Улумбеков Э.Г. *Англо-русский медицинский словарь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Markovina I.Yu., Ulumbekov E.G. English-Russian Medical Dictionary. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian)].*
4. Хмельницкая Н.М., Нейштадт Э.Л., Халимджанов З.К. *Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия.*

- Архив патологии. 2006; 68 (6): 39–42 [Khmel'nitskaia N.M., Neishtadt E.L., Khalimdzhanov Z.K. Trudnosti i oshibki diagnostiki atipichnoi giperplazii endometrii. Arkhiv patologii. 2006; 68 (6): 39–42 (in Russian)].
5. Gusberg SB. Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1947; 54 (6): 905–27. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)39706-x
  6. International Classification of Diseases 10th Revision, World Health Organization; 2010. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/N80-N98>. Accessed: 01.06.2018.
  7. Hertig AT, Sommers SC. Genesis of endometrial carcinoma; study of prior biopsies. *Cancer* 1949; 2 (6): 946–56. DOI: 10.1002/1097-0142(194911)2:6<946::aid-cnrcr2820020603>3.0.co;2-d
  8. Campbell PE, Barter RA. The significance of a typical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961; 68: 668–72. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1961.tb02789.x
  9. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 662–78. DOI: 10.1016/0002-9378(63)90060-7
  10. Gore H, Hertig AT. Carcinoma in situ of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94 (1): 134–55.
  11. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1972; 7: 201–29.
  12. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 70 (5): 770–9.
  13. Hendrickson MR, Kempson RL. Surgical pathology of the uterine corpus. *Major Probl Pathol* 1979; 12: 1–580.
  14. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. *Histological Typing of Female genital Tract Tumors. 2nd ed.* Berlin: Springer-Verlag, 1994. DOI 10.1007/978-3-642-85014-1
  15. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series – volume IV.* Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 133. DOI: 10.1186/bcr788
  16. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190 (4): 462–9. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<462::AID-PATH590>3.0.CO;2-D
  17. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition.* 2014. Available at: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006>. Accessed: 02.05.2014.
  18. Ruffolo EH, Cavanagh D, Marsden DE. Glandular intraepithelial neoplasia (GIN) – a unifying concept of the precursors of endometrial adenocarcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1983; 23 (4): 220–5. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1983.tb00582.x
  19. Poulsen HE, Taylor CW, Sobin LH. *Histological Typing of Female Genital Tract Tumors.* Geneva: World Health Organization, 1975.
  20. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016; 27 (1): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
  21. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (9): 1102–8. DOI: 10.1097/0000478-199909000-00014
  22. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106 (4): 804–11. DOI: 10.1002/cncr.21649
  23. Sherman ME, Ronnett BM, Ioffe OB, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. *Int J Gynecol Pathol* 200; 27 (3): 318–25. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181659167
  24. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26 (2): 103–14. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31802e4696
  25. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005; 18 (3): 324–30. DOI: 10.1038/modpathol.3800328
  26. Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology* 2014; 64 (2): 284–92. DOI: 10.1111/his.12249
  27. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
  28. Yuk JS. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. *PeerJ* 2016; 4: e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374
  29. Сабанцев М.А., Баженова Л.Г., Шрамко С.В. и др. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2017; 17 (1): 62–6 [Sabantsev M.A., Bazhenova L.G., Shramko S.V., et al. Informativnost' standartnykh metodov diagnostiki proliferativnykh zabolevanii endometrii. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2017; 17 (1): 62–6 (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717162-66
  30. Göl K, Saraçoğlu F, Ekici A, Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15 (1): 63–7.
  31. Park JC, Lim SY, Jang TK, et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38 (1): 42–6. DOI: 10.5653/cerm.2011.38.1.42
  32. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (5): 562–71. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009
  33. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (3): 393–405.
  34. Gallos ID, Devey J, Ganesan R, Gupta JK. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013; 130 (1): 58–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.016
  35. Cullen TS. *Cancer of the uterus: its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment: also the pathology of diseases of the endometrium.* New York: D. Appleton & Co, 1900.
  36. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 (1): 126–31. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90103-8
  37. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14 (2): 348–53. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x
  38. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 788–92. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315
  39. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008; 98 (1): 45–53. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604102
  40. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (6): 563–70. DOI: 10.1093/aje/kwn168
  41. Роткина И.Е. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия. Новокузнецк, 1993 [Rotkina I.E. Hyperplastic processes and endometrial precancer. Novokuzneck, 1993 (In Russian)].
  42. Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? – A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148 (1): 86–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.023
  43. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63 (1): 39–44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005
  44. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub3
  45. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012 [Sheshukova N.A. Giperplasticheskie processy endometriya: kliniko-morfologicheskie aspekty, prognosticheskie kriterii razvitiya, differencirovannyj podhod k lecheniyu. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].
  46. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Inter-*

- ventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275 (5): 370–5. DOI: 10.1001/jama.1996.03530290040035
47. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (22): 1652–62. DOI: 10.1093/jnci/dji372
48. Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, et al. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1991; 20 (1): 151–6. DOI: 10.1093/ije/20.1.151
49. Rizkallah TH, Tovell HM, Kelly WG. Production of estrone and fractional conversion of circulating androstenedione to estrone in women with endometrial carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40 (6): 1045–56. DOI: 10.1210/jcem-40-6-1045
50. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 (3): 257–60. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x
51. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 200; 296 (12): 1507–17. DOI: 10.1001/jama.296.12.1507
52. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan, K et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62 (6): 812–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356
53. Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. *Niger Med J* 2015; 56 (5): 353–6. DOI: 10.4103/0300-1652.170390
54. Endometrial Hyperplasia, Management of (Green-top Guideline No. 67). RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016. Available at: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf). Accessed: February 2016.
55. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (8): 1146–9. DOI: 10.1080/01443615.2018.1458081
56. Каприн АД., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen, 2019 (In Russian)].
57. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 147–55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008
58. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (6): 1347–54. DOI: 10.1007/s00404-014-3585-x
59. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, et al. Endometrial cancer. *BMJ* 2011; 343: d3954. DOI: 10.1136/bmj.d3954
60. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (5): 692–701. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.03.017
61. de Rijk SR, Steenberg ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2016; 128 (3): 519–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001566
62. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. и др. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2018; 18 (6): 17–24 [Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N., et al. Izuchenie roli ekspressii genov retseptorov estrogenov i progesterona v vzniknovenii proliferativnykh protsessov v endometrii dlia resheniia voprosa o taktike vedeniia bol'nykh s ukazannymi patologicheskimi izmeneniami endometriia. *Ros. vest. akushera-ginekologa*. 2018; 18 (6): 17–24 (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20181806117
63. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can* 2019; 41 (12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сабанцев Максим Андреевич** – врач акушер-гинеколог; зав. отд-нием ГАУЗ НГКБ №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

**Шрамко Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: shramko\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

**Левченко Владимир Григорьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: vglev@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0568

**Волков Олег Анатольевич** – врач акушер-гинеколог ГАУЗ НГКБ №1. E-mail: Volkovoa@icloud.com; ORCID: 0000-0002-3271-7167

**Третьякова Татьяна Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: ptv61@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2916-8678

**Maksim A. Sabantsev** – obstetrician-gynecologist, Head of the Department, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

**Svetlana V. Shramko** – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: shramko\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

**Vladimir G. Levchenko** – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vglev@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0568

**Oleg A. Volkov** – obstetrician-gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Volkovoa@icloud.com; ORCID: 0000-0002-3271-7167

**Tatyana V. Tretyakova** – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ptv61@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2916-8678

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021