

**O.F. SEROVA**

For the interview with  
the Chief External Expert  
in Obstetrics and Gynecology  
at the Moscow Region  
Department of Health,  
Senior Physician of the Moscow  
Regional Perinatal Centre,  
please see pages 4–5

## **Ольга Федоровна Серова**

Интервью с главным  
внештатным специалистом  
Министерства  
здравоохранения Московской  
области по акушерству  
и гинекологии, главным врачом  
Московского областного  
перинатального центра  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гинекология  
Том 19 № 1 (2020)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор журнала  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Редактор выпуска  
«Доктор.Ру» Гинекология  
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Белоцерковцева Л.Д., д. м. н., профессор  
Генс Г.П., д. м. н., профессор  
Гзгзян А.М., д. м. н.  
Кузнецова И.В., д. м. н., профессор  
Мещерякова Л.А., д. м. н.  
Подзолкова Н.М., д. м. н., профессор  
Тапильская Н.И., д. м. н.  
Ульрих Е.А., д. м. н.  
Чечнева М.А., д. м. н.  
Ходжаева З.С., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Медицинский советник  
Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива  
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,  
перерегистрировано Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия  
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19 № 1 (2020)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

4–5 Профессор Серова О.Ф.: «Репродуктивное завтра России зависит от каждого из нас»

## АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 6–11 Прогнозирование вставания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии  
Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Милованов А.П., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Можейко Л.Н.
- 12–15 Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте  
Серова О.Ф., Седаев Л.В., Шутикова Н.В.
- 16–20 Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с тетрадой Фалло в условиях ингаляционной седоаналгезии севофлураном (клиническое наблюдение)  
Упрямова Е.Ю., Дулаева Е.В., Бочарова И.И., Новикова С.В., Федотова А.В., Бирюкова Н.В., Будыкина Т.С.
- 21–24 Ведение пациентки с диагнозом рака желудка во время беременности  
Протасова А.Э., Зазерская И.Е., Ильин А.Б., Осипова Н.А., Шелепова Е.С., Боброва Е.А.
- 25–29 Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе  
Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Дмитриева Н.В., Мососова Ю.Е., Губаева З.М., Гохберг Я.А.

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 30–33 Методы улучшения исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриодными кистами яичников  
Анненкова Е.И., Радзинский В.Е.
- 34–37 Возможности таргетной терапии и уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена у пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе  
Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Тачкова О.А.
- 38–41 Эффективность менопаузальной гормональной терапии у женщин с менопаузальным синдромом  
Винокурова Е.А., Городничева И.Е., Киселева М.А.

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- 44–50 Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика  
Зароченцева Н.В., Краснопольский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баранов И.И., Ровинская О.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И.
- 51–54 Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипичской гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста  
Пашов А.И., Сивова Е.Н., Метринский Я.Ю.
- 55–61 Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов  
Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А.
- 62–68 Возможности гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии в лечении рецидивирующего рака яичников  
Гусейнов К.Д., Берлев И.В., Беляев А.М., Урманчиева А.Ф., Городнова Т.В., Киреева Г.С., Яковлева М.Г., Шихзадаева М.Г.

# Doctor.Ru

## GYNECOLOGY

PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19 No. 1 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Prof. O.F. Serova:** “Future reproduction health of Russia depends on each of us”

### OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 6–11 **Placenta Accreta Forecasting Using Serum Marker Values**  
A.A. Lukashovich, V.A. Aksenenko, A.P. Milovanov, A.A. Dubovoy, I.G. Nezhdanov, L.N. Mozheyko
- 12–15 **Pregnancy Outcomes in Women of Later Reproductive Age**  
O.F. Serova, L.V. Sedaya, N.V. Shutikova
- 16–20 **Successful Spontaneous Delivery in a patient with Fallot's Tetrad with Inhalational Sedoanalgesia with Sevoflurane (Case Study)**  
E.Yu. Upryamova, E.V. Dulaeva, I.I. Bocharova, S.V. Novikova, A.V. Fedotova, N.V. Biryukova, T.S. Budykina
- 21–24 **Management of a Patient with Gastric Cancer During Pregnancy**  
A.E. Protasova, I.E. Zazerskaya, A.B. Ilyin, N.A. Osipova, E.S. Shelepova, E.A. Bobrova
- 25–29 **Pre-implantation Embryo Testing Using the Next Generation Sequencing in Couples with Karyotype Translocation**  
Zh.I. Glinkina, E.V. Kulakova, N.V. Dmitrieva, Yu.E. Mosesova, Z.M. Gubaeva, Ya.A. Gohberg

### GYNECOLOGY

- 30–33 **Methods to Improve the Treatment Outcomes for Infertility Associated with Endometriomas**  
E.I. Annenkova, V.E. Radzinskiy
- 34–37 **Target Therapy and Metabolite Levels of 2-Hydroxyestrone and 16 $\alpha$ -Hydroxyestrone in Perimenopause Patients with Endometrial Hyperplasia**  
N.V. Artyukov, E.L. Kharenkova, O.A. Tachkova
- 38–41 **Efficiency of Menopausal Hormone Therapy in Women with Menopausal Syndrome**  
E.A. Vinokurova, I.E. Gorodnicheva, M.A. Kiseleva

### GYNECOLOGIC ONCOLOGY

- 44–50 **Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Diagnostics, Treatment, and Prevention**  
N.V. Zarochevtseva, V.I. Krasnopolsky, L.K. Dzhidzhikhia, N.S. Menshikova, I.I. Baranov, O.V. Rovinskaya, L.A. Ashrafyan, V.I. Kiselev
- 51–54 **Combined Use of a-GnRH and Intrauterine Levonorgestrel Releasing System in Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age**  
A.I. Pashov, E.N. Sivova, Ya.Yu. Metrinitskiy
- 55–61 **Modern Capabilities in Management of Resistant Trophoblastomas and Relapses**  
A.S. Zharova, L.A. Mescheryakova, A.F. Maslennikov, V.V. Kuznetsov, V.P. Kozachenko, I.Yu. Davydova, A.A. Mescheryakov
- 62–68 **Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Recurrent Ovarian Carcinoma Management**  
K.D. Guseinov, I.V. Berlev, A.M. Belyaev, A.F. Urmancheeva, T.V. Gorodnova, G.S. Kireeva, M.G. Yakovleva, M.G. Shikhzadaeva

Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Gynecology  
Vol. 19 No. 1 (2020)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2018): 0.438

**Editor-in-chief**

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Issue Editor**

L.V. Suturaeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Science Editors:**

L.D. Belotserkovtseva, Professor, Doctor of Medical Sciences

G.P. Guens, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.M. Gzdzian, Doctor of Medical Sciences

I.V. Kuznetsova, Professor, Doctor of Medical Sciences

L.A. Mechsheryakova, Doctor of Medical Sciences

N.M. Podzolkova, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.I. Tapilskaya, Doctor of Medical Sciences

E.A. Ulrich, Doctor of Medical Sciences

M.A. Chechneva, Doctor of Medical Sciences

Z.S. Khodzhaeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Journal Director**

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

**Medical Counselor**

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences, proekt@journaldoctor.ru

**For advertising inquiries please contact us at:**

sales@journaldoctor.ru

**Journal layout and color scheme**

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

**Photos**

Front cover and page 4: archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

**Journal Central Office:**

23 Novaya Basmanny St., bld. 1a, Moscow, 107078

or P.O. Box 52, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 10,000 emails

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербakov П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Вёрткин А.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Карлова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Рассулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакoва М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfetheriner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdееv, S.N.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Borodin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Fatкуллин, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Karpova, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Kondyurina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfetheriner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Vertkin, A.L.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Репродуктивное завтра России зависит от каждого из нас»

*Серова Ольга Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Московской области по акушерству и гинекологии, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.*

*Член правления Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья, Российской ассоциации репродукции человека.*

*Автор более 200 научных работ, в том числе 5 монографий, 3 патентов на изобретения. Под ее руководством защищены 17 кандидатских диссертаций.*

*Заслуженный работник здравоохранения Московской области, имеет нагрудные знаки «Отличник здравоохранения Российской Федерации», Московской областной Думы «За труды», Почетную грамоту Министерства здравоохранения Российской Федерации.*



— **Уважаемая Ольга Федоровна, в силу ряда причин в России наблюдается естественная убыль населения. Какие меры необходимы для улучшения демографической ситуации?**

— Здоровью будущих пап и мам надо уделять внимание еще в детском и юном возрасте. Подрастающее поколение следует нацеливать на здоровый образ жизни, деторождение, понимание значимости статуса семьи и возможных рисков при рождении позднего ребенка. Осознание важности перечисленного стало бы позитивным фактором при подготовке пары к беременности.

Не секрет, что сегодня как в РФ в целом, так и в Московской области средний возраст женщины, которая планирует первую беременность, приближается к 29 годам. С увеличением возраста первобеременных возникает все больше проблем. На государственном уровне действует целый блок социальных мер, которые стимулируют и мотивируют пару, помогают ей в принятии решения о рождении ребенка в более раннем возрасте. Задачи медицинских работников на местах — популяризация здорового образа жизни, мотивация пар к более раннему деторождению.

Сегодня по-прежнему важны вопросы профилактики аборт и их осложнений. Ряд существующих государственных программ, усилия медицинских работников, направленные на профи-

лактику и отказ от абортов, дают положительные результаты.

В столичном регионе действует специальная программа для беременных, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Такие женщины имеют возможность общаться с социальными работниками, психологами, представителями разных религиозных конфессий, им может быть предоставлена временная жилплощадь.

В Московской области отлажена трехуровневая система оказания медицинской помощи по родовспоможению: действуют 12 учреждений первого уровня, 22 учреждения второго уровня и 7 третьего.

Внедрены программы по повышению качества и доступности медицинской помощи. В Московской области широко поддерживается президентская программа по строительству оснащенных по последнему слову техники крупных перинатальных центров. Действуют большие современные родовые дома. В таких стационарных лечебных учреждениях созданы принципиально новые комфортные условия, появилась возможность проведения партнерских родов.

В каждом перинатальном центре есть консультативно-диагностические отделения. Оптимизирована работа женских консультаций. Открыты электронные регистратуры, теперь беременная может самостоятельно в онлайн-режи-

ме выбрать лечащего врача и записаться на прием.

Новая организация медицинской помощи позволяет сопровождать женщину во время беременности, до и после родов и направлена на сохранение ее репродуктивного здоровья.

— **Какова роль современной репродуктивной медицины в улучшении демографической ситуации?**

— Репродуктология — очень востребованная наука, изучающая нормальную репродуктивную функцию человека и ее патологию. Бесплодие сегодня лечат как методами восстановления естественной фертильности, так и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Последний метод — самый современный и используется все чаще. Сейчас он стал еще и более доступным, потому что лечение бесплодия с применением ВРТ (экстракорпорального оплодотворения, ЭКО) входит в программу обязательного медицинского страхования (ОМС).

ЭКО является базовой программой, которой пары могут воспользоваться бесплатно. В частности, для жительниц Московской области ежегодно увеличивается количество квот на ЭКО. Если в 2018 году этой программой воспользовались 4800 женщин, то в 2019 году их уже около 5600. Соответственно, с каждым годом возрастает число рожденных детей. Так, в 2018 году

родились 2500 малышей после ЭКО, в 2019 году — еще больше.

Отмечу, что в Московской области в программе ОМС по выполнению процедур ЭКО участвуют 32 учреждения, два из которых — государственные, остальные коммерческие. Только наш Перинатальный центр выполняет более 1000 процедур в год, эффективность которых в среднем составляет 35%.

Возможности ВРТ постоянно расширяются: это и криоконсервация эмбриона, и перенос криоконсервированного эмбриона в полость матки, которые также теперь входят в программу ОМС; дополнительные платные программы и процедуры, например донорство яйцеклеток, суррогатное материнство.

**— Какие регламентирующие документы определяют порядок использования ВРТ, ограничения их применения? Где жители Московской области могут получить такую помощь?**

— Лечение бесплодия с помощью ВРТ регламентировано Приказом Минздрава № 107н от 30 августа 2012 года «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Этот метод противопоказан при тяжелых экстрагенитальных или инфекционных заболеваниях в стадии декомпенсации. К ограничениям ВРТ относят резкое уменьшение овариального резерва. Если у женщины были неудачные попытки, связанные с созреванием яйцеклетки, то это может служить определенным препятствием к проведению последующих процедур по ОМС.

Решение о лечении бесплодия с помощью ВРТ принимают на консилиуме с участием репродуктологов, которые проверяют все результаты обследований пар и определяют показания, противопоказания, ограничения и т. д. В Московской области такие комиссии работают на базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, а также Московского областного перинатального центра.

**— Расскажите, пожалуйста, о принципах работы перинатальных центров в Московской области и их специализации.**

— Перинатальные центры в Подмосковье создавались по европейским стандартам — одно учреждение на миллион населения. Трехуровневая система дополнена секторальным принципом: каждый перинатальный центр курирует свой сектор, учреждения первого

и второго уровня. Московский областной перинатальный центр специализируется на оказании помощи беременным с врожденными пороками сердца плода. Женщин наблюдают с момента диагностики этой патологии, консультируют, собирают консилиумы, родоразрешают, при необходимости направляют на оперативное лечение в Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева.

Щелковский перинатальный центр оказывает специализированную медицинскую помощь женщинам с различными эндокринными заболеваниями — сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы. Коломенский центр принимает беременных с заболеваниями мочевыделительной системы: тяжелыми болезнями почек, почечной недостаточностью; Наро-Фоминский — с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, Видновский — беременных с вращением плаценты в область рубца. Московский областной центр охраны материнства и детства в Люберцах оказывает помощь женщинам с различными врожденными пороками развития плода, требующими в последующем хирургического лечения.

Таким образом, в профилированных перинатальных центрах Московской области сосредоточены специалисты, владеющие современными методиками и технологиями в конкретной узкоспециализированной области.

Есть сайт всех перинатальных центров Подмосковья, есть единый колл-центр, куда женщина может обратиться, задать любой вопрос, записаться на прием.

**— В двух перинатальных центрах Московской области оказывают помощь беременным с врожденными пороками развития плода. Для выявления генетических патологий применяют преимплантационную и пренатальную генетическую диагностику. Какие законодательные акты в России их регулируют?**

— Генетическая диагностика плода проводится в соответствии с Приказом Минздрава России № 457 от 28 декабря 2000 года «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» для оценки состояния внутриутробного развития плода и выявления врожденной и наследственной патологии. При высоком риске хромосомных аномалий производится инвазивная диагностика.

Особо хочу подчеркнуть, что этот приказ запрещает проведение генетической диагностики для выявления пола плода, за исключением случаев, когда с полом связаны возможные наследственные заболевания. Окончательное решение по проведению генетической пренатальной диагностики принимает супружеская пара, которой предоставляется вся информация о современных возможностях методов диагностики и, если необходимо, лечения.

**— В 2019 году возглавляемый Вами Московский областной перинатальный центр стал обладателем национальной премии «Репродуктивное завтра России» в номинации «Лучший перинатальный центр». Сколько было участников? По каким критериям оценивали работу центров?**

— Национальная премия «Репродуктивное завтра России» вручается с 2012 года при поддержке Минздрава РФ и Росздравнадзора и отражает выдающиеся достижения практикующих врачей, их значительный вклад в решение демографических задач, сохранение и улучшение репродуктивного здоровья россиян. В мероприятии участвуют не только акушеры и гинекологи, но и генетики, неонатологи, педиатры, терапевты и другие специалисты, что обеспечивает мультидисциплинарный подход в репродуктивной медицине.

Каждый год все больше российских акушерско-гинекологических лечебных учреждений представляют свои достижения. В этом году их было 59. Их оценивают по различным количественным и качественным показателям: общее количество родов, число преждевременных родов, очень ранних преждевременных родов; количество детей, получавших помощь в отделениях реанимации; выживаемость недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела; частота кесарева сечения, его обоснованность и другое. Для нас это большая победа. Конечно, она стала возможной благодаря очень серьезной, продуманной работе всего коллектива. Репродуктивное завтра России зависит от каждого из нас. Приятно осознавать, что рядом с тобой трудятся единомышленники и настоящие профессионалы. Я горжусь сотрудниками Центра!

Специально для *Доктор.Ру*  
Елисова О.В.



# Прогнозирование вrastания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии

А.А. Лукашевич<sup>1</sup>, В.А. Аксененко<sup>1</sup>, А.П. Милованов<sup>2</sup>, А.А. Дубовой<sup>1</sup>, И.Г. Нежданов<sup>1</sup>, Л.Н. Можейко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ставрополь

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение некоторых звеньев патогенеза вrastания плаценты, а также определение сывороточных концентраций маркеров цитотрофобластической инвазии: матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (MMP-2 и MMP-9), их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2), кисспептина 1 — и возможности использования их в качестве предикторов *placenta accreta*.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 150 женщин: 50 с диагнозом вrastания подлежащей плаценты (основная группа), 50 с предлежанием плаценты без ее вrastания (группа сравнения) и 50 родоразрешенных путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с патологической плацентацией (контрольная группа). Материалом для изучения являлась сыворотка крови. При исследовании использовался гетерогенный иммуноферментный анализ. Материал для иммуногистохимического исследования брался интраоперационно: иссекались фрагменты миометрия и базальной оболочки, участок из центра плаценты.

**Результаты.** У беременных с вrastанием плаценты отмечается значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровней MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 и кисспептина 1 при сравнении распределения средних концентраций биомаркеров в сыворотке крови с таковыми в контрольной группе. Исходя из полученных нами данных, критическими величинами следует признать 380,8 пкг/мл для MMP-2; 240,1 нг/мл для MMP-9; 8,5 нг/мл для TIMP-1; 6,1 нг/мл для TIMP-2 и 145,2 пкг/мл для кисспептина 1. При превышении указанных концентраций отмечается статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция с вероятностью патологической инвазии плаценты и ее вrastанием. При соотношении концентраций MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 выявлена значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция с вrastанием плаценты при сравнении показателей женщин с *placenta accreta* и с предлежанием плаценты без вrastания.

**Заключение.** Полученные данные позволяют отнести MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, кисспептин 1 к сывороточным предикторам вrastания плаценты. Они с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение во время беременности патологической плацентарной инвазии — вrastания плаценты.

**Ключевые слова:** вrastание плаценты, матриксная металлопротеиназа, MMP-9, MMP-2, ингибитор матриксной металлопротеиназы, TIMP-1, TIMP-2, кисспептин 1, инвазия цитотрофобласта, иммуноферментный анализ.

**Вклад авторов:** Лукашевич А.А. — сбор материала, обзор литературы, проведение ИФА; Аксененко В.А. — организация работы, согласование исследований; Милованов А.П. — иммуногистохимическое и морфологическое исследование; Дубовой А.А. — помощь в статистической обработке данных, проведении ИФА; Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. — помощь в написании статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Милованов А.П., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. Прогнозирование вrastания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11



## Placenta Accreta Forecasting Using Serum Marker Values

А.А. Lukashevich<sup>1</sup>, V.A. Aksenenko<sup>1</sup>, A.P. Milovanov<sup>2</sup>, А.А. Dubovoy<sup>1</sup>, I.G. Nezhdanov<sup>1</sup>, L.N. Mozheyko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira Str., Stavropol, Russian Federation 355017

<sup>2</sup> Scientific and Research Centre of Human Morphology; 3 Tsyurupa Str., Moscow, Russian Federation 117198

## ABSTRACT

**Study Objective:** to study some stages in placenta accreta pathogenesis and to determine serum concentration of cytotrophoblastic invasion markers: type 2 and type 9 matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2), kisspeptin 1, as well as the possibility of their use as *placenta accreta* predictors.

**Study Design:** comparative study.

Аксененко Виктор Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 3927-5491. E-mail: aksenenko\_@mail.ru

Дубовой Александр Александрович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 2181-1359. E-mail: alexanderdubovoy@gmail.com

Лукашевич Артем Алексеевич (автор для переписки) — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: kshatriy1991@gmail.com

(Окончание на с. 7.)

**Materials and Methods.** The study enrolled 150 women: 50 patients with placenta previa accreta (study group), 50 patients with placenta previa (comparison group), and 50 patients with caesarean section delivery not associated with placenta abnormalities (controls). The study material was blood serum. Heterogeneous enzyme immunoassay was used during the study. Immunohistochemical material was sampled intraoperatively: myometrium and basal layer fragments and a central placenta area were excised.

**Study Results.** Pregnant women with placenta accreta had statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 and kisspeptin 1 as compared to serum concentrations in controls. Based on the data we obtained, critical values will be 380.8 pg/mL for MMP-2; 240.1 ng/mL for MMP-9; 8.5 ng/mL for TIMP-1; 6.1 ng/mL for TIMP-2, and 145.2 pg/mL for kisspeptin 1. If these concentrations are exceeded, there is statistically significant ( $p < 0.05$ ) correlation with the probability of abnormal placenta invasion and ingrowth (placenta accreta). If the MMP-9/TIMP-1 concentration ratio is below 49.9, there is significant ( $p < 0.05$ ) correlation with placenta accreta if women with placenta accreta and compared with patients with placenta previa, but without ingrowth.

**Conclusion.** The data obtained allow considering MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, kisspeptin as placenta accreta predictors. Their accuracy of 81.4%, sensitivity of 78.8%, and specificity of 84.0% make it possible to forecast an abnormal placenta invasion — placenta accreta.

**Keywords:** placenta accreta, matrix metalloproteinase, MMP-9, MMP-2, matrix metalloproteinase inhibitor, TIMP-1, TIMP-2, kisspeptin 1, cytotrophoblast invasion, enzyme immunoassay.

**Contribution:** Lukashovich, A.A. — collection of material, literature review, immunofluorescent assay; Aksenenko, V.A. — organisation of works, study approval; Milovanov, A.P. — immunohistochemical and morphological examinations; Dubovoy, A.A. — support in statistical data processing, immunofluorescent assay; Nezhdanov, I.G. and Mozheyko, L.N. — support in article preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Lukashovich A.A., Aksenenko V.A., Milovanov A.P., Dubovoy A.A., Nezhdanov I.G., Mozheyko L.N. *Placenta Accreta* Forecasting Using Serum Marker Values. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 6–11. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время быстро увеличивается число публикаций, посвященных массивным акушерским кровотечениям, обусловленным вращением плаценты (*placenta accreta*). Вращение плаценты — патология ее прикрепления, обусловленная патологической инвазией трофобласта за область базальной пластинки эндометрия, в миометрий, вплоть до мочевого пузыря [1]. За последние 25 лет частота вращений плаценты значительно возросла — от 1 : 2510 в 1982 г. до 1 : 272 в 2016 г. [2, 3].

Существует прямая корреляция между количеством проведенных абдоминальных родоразрешений в анамнезе и риском появления вращений плаценты — 3%, 11%, 40%, 61%, и 67% при одном, двух, трех, четырех и пяти кесаревых сечениях соответственно [3, 4].

В исследованиях *in vitro* выявлено, что клетки цитотрофобласта при вращении плаценты обладают большей способностью к инвазии, чем в норме [5, 6]. Ключевыми факторами протеолиза при плацентации являются ферменты группы желатиназ — матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMPs) [7–9]. В ряде работ показано, что уровни металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (MMP-2, MMP-9) значительно выше в сыворотке у женщин с вращением плаценты, чем у небеременных и при физиологически протекающей беременности [10, 11].

Концентрации TIMPs зависят от концентраций MMPs в тканях и внеклеточной жидкости. TIMPs ограничивают протеолитическую активность MMPs в фокальном околкеклеточном пространстве [10–12]. TIMPs содержатся в соединительной ткани, отличаются по своей специфичности ингибирования желатиназ, наиболее активны TIMP-1 к MMP-9 и TIMP-2 к MMP-2. Повышение уровней протеаз приводит к увеличению продукции их ингибиторов, и определяющее значение для избыточного протеолиза имеет нарушение их баланса [10].

Известен еще один маркер активности цитотрофобластической инвазии — кисспептин-1, обладающий потенциальным свойством подавлять опухолевые метастазы. В нескольких исследованиях [13–15] сопоставили уровни иммуноэкспрессии MMP-9, MMP-2 и кисспептина 1 в плацентарной ткани; была установлена способность кисспептина 1 подавлять цитотрофобластическую инвазию за счет снижения активности MMP-9, MMP-2. Феномен депортированного синцитиотрофобласта [16] приводит к росту концентрации вышеописанных веществ в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность их использования в качестве сывороточных предикторов вращений плаценты.

Ввиду до сих пор сохраняющихся сложностей в антенатальной верификации диагноза представляется важным найти новый способ диагностики патологии на основе изучения предполагаемых биохимических предикторов вращений.

**Целью** проводимого нами исследования является изучение некоторых звеньев патогенеза вращений плаценты, а также определение сывороточных концентраций маркеров цитотрофобластической инвазии: MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, кисспептина 1 — и возможности использования их в качестве новых предикторов *placenta accreta*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2015 по 2019 г. сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Ставропольского государственного медицинского университета на базе Ставропольского краевого клинического перинатального центра и Ставропольского краевого клинического перинатального центра № 1 под руководством заведующего кафедрой, профессора, д. м. н. В.А. Аксепенко, а также сотрудниками ФГБНУ «НИИ морфологии человека» (г. Москва) под руководством заслуженного деятеля науки, профессора, д. м. н. А.П. Милованова.

Милованов Андрей Петрович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрипы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8242-5670. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8804-0258>. E-mail: [a\\_p\\_milovanov@mail.ru](mailto:a_p_milovanov@mail.ru)  
 Можейко Людмила Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: [obstetrics26@gmail.com](mailto:obstetrics26@gmail.com)  
 Нежданов Игорь Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 6834-8847. E-mail: [obstetrics26@gmail.com](mailto:obstetrics26@gmail.com)  
 (Окончание. Начало см. на с. 6.)



В исследование включены 150 беременных: 100 с диагнозом предлежания плаценты и 50 участниц контрольной группы. У 50 женщин интраоперационно и после гистологического исследования верифицирован диагноз вставания плаценты (основная группа), группу сравнения составили 50 беременных с предлежанием плаценты без подтвержденного вставания.

Оперативное родоразрешение женщин контрольной группы осуществлялось при относительно благополучном течении беременности в плановом порядке по следующим показаниям: тазовое предлежание плода при относительно крупных его размерах (15 случаев); ножное предлежание плода (15 случаев); косое или поперечное положения плода (15 случаев); тазовое предлежание плода при анатомическом сужении таза (5 случаев).

Кровь для исследования бралась с утра, в 07:00, за сутки до родоразрешения, из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки Vacutainer с активатором свертывания (кремнеземом). Материалом для изучения являлась сыворотка крови. При исследовании применялась одна из наиболее распространенных модификаций анализа — гетерогенный ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Использовались стандарты, контроли к стандартным тест-системам для определения концентраций MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, киссептина 1 (Cloud Clone Corp., США).

Материал для иммуногистохимического исследования брался интраоперационно: иссекались фрагменты миометрия и базальной оболочки, участок из центра плаценты. У пациенток из группы с вставанием плаценты материал брался из области «каневризматического» выпячивания, представленного вросшей плацентой и стенкой матки: из стенки матки вырезали полоску длиной 3–5 см и шириной 1,5–2 см вместе с подлежащей плацентарной тканью. Эти полоски прикрепляли нитками к плотной бумаге с обязательным обозначением эндо- и миометрия и целиком фиксировали в нейтральном формалине. Весь материал доставлен в ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Полоски укладывали и заливали в парафин так, чтобы в микропрепаратах были видны ворсины и переход эндометрия в миометрий.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азокармином по Маллори. После просмотра их в микроскопе Leica DM2500 из отобранных блоков готовили срезы для иммуногистохимии со следующими антителами: 1) MMPs — MMP-2 (клон 17B11, реагенты Novocastra компании Leica Biosystems, Германия) и MMP-9 (клон 15W2, реагенты Novocastra компании Leica Biosystems, Германия) — маркеры активности инвазивных клеток; 2) киссептин 1 (клон ab55384, фирмы Abcam, Великобритания) — ингибитор инвазивных клеток; 3) TIMP-1 (клон EPR18352 фирмы Abcam, Великобритания) и TIMP-2 (клон 3A4 фирмы Abcam, Великобритания) — ингибиторы MMPs, маркеры децидуальных клеток.

Кроме того, некоторые иммуномаркеры (раздельно TIMP-1, TIMP-2 в плацентарных ворсинах, суммарно — для децидуальных клеток, суммарно MMP-2 и MMP-9 — для инвазивных клеток) оценивали по балльной шкале активности: 1 — слабая коричневая окраска цитоплазмы клеток, 2 — средняя, 3 — выраженная.

Статистический анализ проводился путем подсчета средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, t-критерия (критерия Стьюдента) для нормального распределения, непараметрического анализа (определения критериев Манна — Уитни, Фишера) на базе программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США) (серийный номер

AXAR306F596204FA-J). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У беременных с вставанием плаценты отмечается значимое повышение уровней TIMP-1 и TIMP-2 при сравнении распределения средних значений концентраций биомаркеров в сыворотке крови с таковыми в контрольной группе, сильно коррелирующее с формированием патологической плацентарной инвазии (рис.).

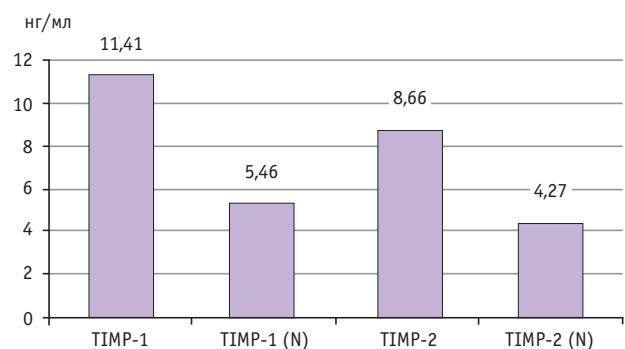
По нашим данным (табл. 1), критическим следует считать превышение уровня TIMP-1 в сыворотке крови беременной женщины более 8,5 нг/мл ( $p = 0,018$ ; AUC = 0,872; 95%-ный ДИ: 7,62–18,7;  $r = 0,82$ ), который имеет статистически значимую корреляцию с вероятностью возникновения *placenta accreta*, а также уровня TIMP-2 более 6,1 нг/мл ( $p = 0,008$ ; AUC = 0,865; 95%-ный ДИ: 4,24–17,16;  $r = 0,88$ ). Чувствительность диагностики вставания плаценты методом ИФА концентрации в сыворотке крови TIMP-1 и TIMP-2 составляет 75%, специфичность — 80%, точность — 77%.

Меньшую диагностическую значимость показало изолированное определение содержания MMP-9, MMP-2 и киссептина 1. Исходя из полученных нами данных, критическими уровнями MMP-9, MMP-2 и киссептина 1 следует признать 240,1 нг/мл ( $p = 0,063$ ; AUC = 0,763; 95%-ный ДИ: 239,4–583,54;  $r = 0,61$ ), 380,8 пкг/мл ( $p = 0,084$ ; AUC = 0,628; 95%-ный ДИ: 303,7–663,1;  $r = 0,58$ ) и 145,2 пкг/мл ( $p = 0,078$ ; AUC = 0,678; 95%-ный ДИ: 135,6–318,5;  $r = 0,61$ ) соответственно. При превышении этих значений отмечается статистически значимая корреляция с вероятностью патологической инвазии плаценты и формированием ее вставания.

Но при совместном определении содержания всех пяти сывороточных маркеров отмечено повышение чувствительности (до 78,8%), специфичности (до 84,0%) и точности (до 81,4%) разрабатываемого способа прогнозирования вставания плаценты.

Для выявления различий между основной группой (предлежание с вставанием плаценты) и группой сравнения (предлежание плаценты без вставания) мы провели статистический анализ введенного нами условного маркера, выражающегося в соотношении сывороточных концентраций MMP-9 и TIMP-1. При сравнении средних значений мы обнаружили значимое ( $p = 0,01$ ) отличие основной группы от группы сравнения. Результаты в основной группе и в группе сравнения следующие: mean = 41,9 ± 3,6, min = 21,14, max = 74,82 и mean = 88,34 ± 19,6, min = 30,9, max = 270,1

Рис. Средние значения (mean) ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2 в основной группе и группе контроля (N)



Содержание матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (ММР-2, ММР-9), их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2), кисспептина 1 в сыворотке крови обследуемых женщин

Группы		ММР-9, нг/мл	ТИМР-1, нг/мл	ММР-2, пкг/мл	ТИМР-2, нг/мл	Кисспептин 1, пкг/мл
Основная	mean	423,94 ± 17,71*	11,41 ± 1,11*	495,50 ± 25,65	8,66 ± 1,30*	209,47 ± 12,11*
	min	237,00	4,28	217,00	3,64	76,00
	max	740,00	20,10	765,00	26,79	415,00
Группа сравнения	mean	329,26 ± 45,65	8,74 ± 1,16	332,00 ± 47,35	6,23 ± 0,39	193,46 ± 22,67
	min	243,26	2,30	196,30	2,89	49,20
	max	1048,00	18,37	1014,10	9,12	316,00
Контрольная	mean	162,70 ± 3,35	5,46 ± 0,52	262,51 ± 8,28	4,27 ± 0,21	88,81 ± 6,61
	min	120,00	1,67	201,00	2,33	40,10
	max	269,00	8,29	538,00	9,32	291,00

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

соответственно. Соотношение ММР-9/ТИМР-1 оказалось ниже у беременных с вращением плаценты, чем у участниц только с предлежанием. Критической величиной, значимо коррелирующей (p = 0,01; AUC = 0,713; r = 0,69) с вращением плаценты при предлежании, стало соотношение менее 49,9. В контрольной группе ММР-9/ТИМР-1 было 21,74 ± 2,81.

Для подтверждения результата и оценки возможности использования данных сывороточных маркеров в качестве предикторов патологической плацентарной инвазии проведено иммуногистохимическое исследование тканей матки и плаценты в основной группе и группе контроля.

Для более объективной оценки иммуноэкспрессии ММРs и их ингибиторов в разных клетках дана полуколичественная характеристика при сопоставлении основной и контрольной групп женщин. Особое внимание было уделено синцитиотрофобласту ворсин, децидуальным и инвазивным клеткам в пределах маточно-плацентарной области. Результаты представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что в основной группе в нормальных ворсинах плацент преобладала слабоположительная иммунореакция ТИМР-1, ТИМР-2 в покровном эпителии при более выраженной аналогичной реакции в депортированном синцитиотрофобласте. Поскольку синцитиотрофобласт ворсин представлял собой протяженный многоклеточный пласт, то иммуноэкспрессия этих маркеров учитывалась по сумме в отдельных ворсинах (см. табл. 2). Выявлена

одинаковая их реакция, что свидетельствовало о близком сходстве этих ингибиторов ММРs.

Для аналогичного анализа иммуноактивности децидуальных клеток в маточно-плацентарной области использован другой подход: учитывались только относительно сохраненные клетки эпителиоидного и промежуточного типов без явно деструктивных, вакуолизованных форм, которые оценены раньше. Ученные децидуальные клетки в первой группе женщин обнаружили одинаковые степени иммуноэкспрессии этих маркеров, что позволило объединить их в общий показатель (см. табл. 2).

Маркер кисспептин 1 обнаружил слабую, неопределенную реакцию только в малочисленных многоядерных гигантских клетках и поэтому не учитывался в морфометрическом исследовании, но из-за своей прогностической значимости оставлен в качестве сывороточного предиктора в разрабатываемом способе прогнозирования вращающейся плаценты.

В фрагментах плацент, которые были удалены вместе с истонченным нижним сегментом матки, определены достаточная васкуляризация стромы ворсин, выраженное полнокровие капиллярной сети. Подобная картина наблюдалась во вросших ворсинах в глубокие бухты и даже в «замурованных» ворсинах в составе слоя фибриноида. В серийных срезах базальной оболочки с иммуномаркером ТИМР-1 обнаружена его выраженная экспрессия в синцитиотрофобласте ворсин,

Степени иммуноэкспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (ММР-2, ММР-9) и их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2) в разных клетках маточно-плацентарной области (баллы от 1 до 3)

Показатели	Группа пациенток с вращением плаценты (n = 50)	Контрольная группа (n = 50)	P
Синцитиотрофобласт:			
ТИМР-1	1,3 (0,13)	1,8 (0,07)	< 0,01
ТИМР-2	1,2 (0,07)	1,8 (0,08)	< 0,01
Децидуальные клетки (ТИМР-1 + ТИМР-2)	2,1 (0,09)	1,2 (0,10)	< 0,101
Интерстициальный цитотрофобласт (ММР-2 + ММР-9)	1,8 (0,10)	1,6 (0,08)	0,068

Примечание: представлены средние значения, стандартные ошибки и достоверность критерия Манна — Уитни (p < 0,05), а также количество изученных ворсин (верхний ряд) и клеток (нижние ряды).

более четкая — в синцитиальных почках и депортированном синцитиотрофобласте. В сохраненных децидуальных клетках TIMP-1 и TIMP-2 определялись в их цитоплазме, а в деструктивных формах выявлена лишь остаточная реакция.

Возвращаясь к балльной оценке активаторов и ингибиторов цитотрофобластической инвазии в основной группе женщин (см. табл. 2), следует констатировать их существенные отличия от показателей контрольной группы. Во-первых, получены дополнительные свидетельства слабой децидуализации в маточно-плацентарной области по значимому снижению иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 даже в относительно сохраненных децидуальных клетках эпителиального и промежуточного типов. Кроме представленных выше данных об увеличении среди них деструктивных форм, становится очевидным, что функция этих материнских клеток явно снижается при полном предлежании плацент с вросшими ворсинами.

Во-вторых, обнаружена значимая активизация иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 в ворсинах плацент участниц основной группы. Вероятно, на фоне слабой децидуализации маточно-плацентарной области, причина которой — рубцы в нижнем сегменте матки, включились местные молекулярные механизмы, такие как гипертрофия отдельных децидуальных клеток эпителиоидного типа (материнских клеток). Задействованы также другие компоненты репродуктивной системы, в частности ворсины плаценты, с дополнительной продукцией ингибиторов MMPs. Поскольку синцитиотрофобласт ворсин и синцитиальные почки омываются материнской кровью, эти белки уходят с венозной кровью в материнский организм. Более прямой путь транспорта характерен для депортированного синцитиотрофобласта [15].

В-третьих, наряду с приведенными данными о фактическом снижении активности цитотрофобластической инвазии в контрольной группе, получена дополнительная информация о том, что интерстициальный трофобласт и малочисленные многоядерные гигантские клетки выявили тенденцию к снижению иммуноэкспрессии MMP-2 и MMP-9, главного молекулярного механизма инвазии указанных клеток в глубь миометрия. Это в полной мере соответствовало представленной выше картине остановки их продвижения в рубцовой ткани.

В итоге следует констатировать ведущую роль предыдущих операций кесарева сечения не только в образовании необратимой патологии истонченного нижнего сегмента матки в основной группе женщин, но и в реализации молекулярных механизмов дисфункции материнских децидуальных и цитотрофобластических, инвазивных клеток. Важным фактом стала статистически значимая дополнительная продукция TIMP-1 и TIMP-2 в покровном эпителии ворсин и его производных для восполнения дефицита этих белков в децидуальных клетках. Речь идет о компенсаторной реакции в рамках сегмента репродуктивной системы «мать — плацента».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Неполная децидуализация в зоне рубцов сопровождалась увеличением числа дистрофических виментин-положительных децидуальных клеток при значимом снижении в них иммуноэкспрессии ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMPs) TIMP-1 и TIMP-2. Эти деструктивные процессы компенсировались дополнительной продукцией молекулярных ингибиторов MMPs в структурах трофобластического происхождения (эпителии ворсин, синцитиальных почках, депортированном синцитиотрофобласте) с последующим транспортом в материнский организм

Установлены новые прогностические параметры количественного содержания маркеров вращающейся плаценты: MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) и кисспептина 1, при превышении критического уровня одного из которых (MMP-2 — более 380,8 пкг/мл, MMP-9 — более 240,1 нг/мл, TIMP-1 — более 8,5 нг/мл, TIMP-2 — более 6,1 нг/мл, кисспептина 1 — более 145,2 пкг/мл) или при снижении MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение во время беременности патологической плацентарной инвазии — вращающейся плаценты.

Способ прогнозирования вращающейся плаценты при беременности оформлен в качестве патента на изобретение [17]. Проведенное нами исследование может стать предпосылкой для дальнейшего изучения предложенных сывороточных предикторов вращающейся плаценты в I и II триместрах гестации на большей группе женщин для использования способа прогнозирования в практическом здравоохранении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cahill A.G., Beigi R., Phillips Heine R., Silver R.M., Wax J.R. *Obstetric Care Consensus No. 7. Placenta accreta spectrum. Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
2. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. *Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(5): 1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
3. Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E., Salihu H.M. *Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7): 1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
4. Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J., Leveno K.J., Spong C.Y., Thom E.A. et al. *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1226–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84
5. Давыдов А.И., Агрба И.Б., Волощук И.Н., Киличева И.И. *Клиническая оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров в патогенезе вращающейся плаценты. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013; 12(2): 9–16. [Davydov A.I., Agrba I.B., Voloschuk I.N., Kilicheva I.I. *The pathogenesis of placenta attachment pathology: the role of growth factors and other immunohistochemical markers. Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013; 12(2): 9–16. (in Russian)]
6. Pan X.Y., Wang Y.P., Zheng Z. *A marked increase in obstetric hysterectomy for placenta accrete. Chin. Med. J.* 2015; 128(1): 2189–93. DOI: 10.4103/0366-6999.162508
7. Matijila M., Millar R., Van der Spuy Z., Katz A. *The differential expression of Kiss1, MMP9 and angiogenic regulators across the fetomaternal interface of healthy human pregnancies: implications for trophoblast invasion and vessel development. PLoS One.* 2013; 8(5): e63574. DOI: 10.1371/journal.pone.0063574
8. Su M.T., Tsai P.Y., Tsai H.L., Chen Y.C., Kuo P.L. *MiR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. Biofactors.* 2017; 43(2): 210–19. DOI: 10.1002/biof.1325
9. Zhuang Y., Qian Z., Huang L. *Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion. Fertil. Steril.* 2014; 101(1): 166–71.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.027
10. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Кесова М.И., Демур Т.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В. *Морфологические и иммуногистохимические особенности миометрия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани как основа развития акушерских осложнений. Акушерство и гинекология.* 2013; 10: 28–32. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Kesova M.I., Demura T.A.,

- Sergunina O.A., Tyutyunnik N.V. Endometrial morphological and immunohistochemical features in undifferentiated connective tissue dysplasia as a basis for the development of obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 28–32. (in Russian)]
11. Deng Q., Chen Y., Yin N., Shan N., Luo X., Tong C. et al. N-acetylglucosaminyltransferase V inhibits the invasion of trophoblast cells by attenuating MMP2/9 activity in early human pregnancy. *Placenta*. 2015; 36(11): 1291–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.014
  12. Nissi R., Talvensaari-Mattila A., Kotila V., Niinimäki M., Järvelä I., Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 15(11): 2. DOI: 10.1186/1477-7827-11-2
  13. de Pedro M.A., Morán J., Díaz I., Murias L., Fernández-Plaza C., González C. et al. Circadian Kisspeptin expression in human term placenta. *Placenta*. 2015; 36(11): 1337–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.09.009
  14. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M., Millar R.P., Katz A.A. Kisspeptin regulation of genes Involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99680. DOI: 10.1371/journal.pone.0099680
  15. Ramaesh T., Logie J.J., Roseweir A.K., Millar R.P., Walker B.R., Hadoke P.W. et al. Kisspeptin-10 inhibits angiogenesis in human placental vessels ex vivo and endothelial cells in vitro. *Endocrinology*. 2010; 151(12): 5927–34. DOI: 10.1210/en.2010-0565
  16. Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя). *Архив патологии*. 2017; 79(1): 61–7. [Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later). *Archive of pathology*. 2017; 79(1): 61–6. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol201779161-67
  17. Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Дубовой А.А. Патент РФ № 2018113887/14, 16.04.2018. Способ прогнозирования вращающей плаценты при беременности. Бюл. № 5. [Lukashevich A.A., Aksenenko V.A., Dubovoy A.A. Method to predict placenta accreta during in pregnant women. Patent of Russia № 2018113887/14, 16.04.2018. Bull. № 5. (in Russian)] 

Поступила / Received: 13.06.2019

Принята к публикации / Accepted: 07.10.2019



# Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте

О.Ф. Серова<sup>1, 2</sup>, Л.В. Седая<sup>1, 2</sup>, Н.В. Шутикова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; Россия, Московская область, г. Балашиха

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ особенностей течения беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста.

**Дизайн:** аналитическое ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Рассмотрены истории родов пациенток в возрасте 20–49 лет (n = 5581), из которых отобраны истории первородящих (n = 2676). Эти женщины были разделены на две группы по возрастным критериям. В первую группу вошли 2295 пациенток в возрасте 20–34 лет, во вторую группу — 384 женщины в возрасте 35–49 лет.

**Результаты.** Во второй группе преэклампсия диагностировалась в 2,3 раза чаще, чем в первой: 7,0% (n = 27) против 3,0% (n = 69) (p < 0,05). Преждевременные роды в возрастной группе 35–49 лет происходили в 1,4 раза чаще, чем в возрастной группе 20–34 года: 23,2% (n = 89) против 16,1% (n = 369) (p = 0,02). Частота кесарева сечения во второй группе в 1,8 раза превышала таковую в первой: 76,6% (n = 294) против 43,1% (n = 988) (p < 0,05). Дети с оценкой по шкале Апгар на пятой минуте жизни 4–6 баллов у женщин старшего репродуктивного возраста рождались в 1,7 раза чаще, чем у пациенток первой группы (6,8% (n = 26) против 3,9% (n = 89), p < 0,05), а с оценкой 1–3 балла — в 6 раз чаще (0,24% против 0,04%) (p < 0,05).

Течение послеродового периода у женщин 35 лет и старше характеризовалось в 10 раз большей частотой гипотонических кровотечений: 0,8% (n = 3) против 0,08% (n = 2) (p < 0,05).

Показатель перинатальной смертности во второй группе составил 7,8‰, а в первой — 2,0‰, показатель мертворождаемости — 6,8‰ и 1,6‰ соответственно (p < 0,05).

**Заключение.** Проведенный анализ показал, что при первой беременности и родах у женщин 35 лет и старше высок акушерский и перинатальный риск, поэтому при ведении этих пациенток необходима профилактика наиболее частых гестационных осложнений — угрозы преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности; в родах — аномалий родовой деятельности.

**Ключевые слова:** старший репродуктивный возраст, перинатальные исходы, преждевременные роды, преэклампсия.

**Вклад авторов:** Серова О.Ф. — разработка дизайна, цели, задач исследования, формулировка рабочей гипотезы, анализ результатов; Седая Л.В., Шутикова Н.В. — выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, статистический анализ, подбор литературы.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Серова О.Ф., Седая Л.В., Шутикова Н.В. Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 12–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-12-15



# Pregnancy Outcomes in Women of Later Reproductive Age

O.F. Serova<sup>1, 2</sup>, L.V. Sedaya<sup>1, 2</sup>, N.V. Shutikova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Perinatal Centre; 12 Enthusiasts shosse, Balashikha, Moscow region, Russian Federation 143900

<sup>2</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 12 Enthusiasts shosse, Balashikha, Moscow region, Russian Federation 143900

## ABSTRACT

**Study Objective:** to analyse specificities of pregnancy and delivery in women of later reproductive age.

**Study Design:** analytical retrospective study.

**Materials and Methods.** Labour and delivery records of women of 20–49 years old (n = 5,581) were reviewed, and primipara records (n = 2,676) were selected. These women were divided into two groups according to their age. Group I included 2,295 patients of 20–34 years old, group II comprised 384 women of 35–49 years old.

**Study Results.** In group II, preeclampsia was diagnosed 2.3 times more frequent than in group I: 7.0% (n = 27) vs. 3.0% (n = 69) (p < 0.05). Premature births in women of 35–49 years old were recorded 1.4 times more frequently than in women of 20–34 years old:

Седая Людмила Владимировна (**автор для переписки**) — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ МО МОПЦ, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Россия, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: gorda65@mail.ru  
Серова Ольга Федоровна — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО МОПЦ, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Россия, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 9837-0955. E-mail: olga-serova@yandex.ru  
Шутикова Наталья Вячеславовна — к. м. н., заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ МО МОПЦ, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Россия, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: shutikovavn@yandex.ru

23.2% (n = 89) vs. 16.1% (n = 369) (p = 0.02). Women in group II had caesarean section 1.8 times as many as in group I: 76.6% (n = 294) vs. 43.1% (n = 988) (p < 0.05). Children with Apgar score of 4-6 points were 1.7 times more frequent in group II than in group I (6.8% (n = 26) vs. 3.9% (n = 89), p < 0.05), Apgar score of 1-3 points — 6 times more frequent (0.24% vs. 0.04%) (p < 0.05).

Postpartum period in patients of over 35 years old was characterised with 10-fold increase in hypotonic bleeding: 0.8% (n = 3) vs. 0.08% (n = 2) (p < 0.05).

Perinatal mortality in group II was 7.8‰, whereas in group I it was 2.0‰; still birth in group II was recorded in 6.8‰ vs. 1.6‰ in group I (p < 0.05).

**Conclusion.** The analysis demonstrated that primipara women of over 35 years old face higher risk of obstetrician and perinatal risks, therefore these patients should be followed up to prevent frequent gestational complications: risk of premature delivery and placental insufficiency as well as labour abnormalities.

**Keywords:** later reproductive age, perinatal outcomes, premature delivery, preeclampsia.

**Contribution:** Serova, O.F. — study design, study aims and objectives, working hypothesis, result analysis; Sedaya, L.V. and Shutikova, N.V. — data extraction, sampling, statistical analysis, selection of courses.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Serova O.F., Sedaya L.V., Shutikova N.V. Pregnancy Outcomes in Women of Later Reproductive Age. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 12–15. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-12-15

**ВВЕДЕНИЕ**

Течение гестационного процесса зависит от многих факторов, среди которых немаловажную роль играет возраст женщины [1, 2].

В соответствии с критериями ВОЗ, репродуктивный возраст женщины — от 15 до 49 лет. Безусловно, эти критерии имеют некоторую долю социальной составляющей. Реально верхняя граница репродуктивного возраста — 40–42 года, поскольку вероятность рождения здорового ребенка после 30 лет снижается на 3,5% каждый год.

Репродуктивный возраст женщины делится на ранний (до 35 лет) и поздний (35 лет и старше), возраст от начала снижения функции яичников до наступления менопаузы [1, 2].

В СССР до 70-х годов XX века наиболее подходящим для рождения первого ребенка считался возраст от 18 до 22 лет, а первородящих старше 24 лет называли «старородящими». И действительно, наибольшее количество родов происходило у женщин в возрасте до 35 лет: в 1986 г. в Московской области по возрастной коэффициент рождаемости в возрасте 20–34 года составлял 101‰, а в возрасте 35–49 лет аналогичный показатель был уже в 10 раз ниже и составлял 11‰. Изменение социальных ценностей и развитие медицины позволили постепенно отодвинуть критерий «старородящая» к 28, а затем к 30 годам [3, 4].

Мы провели сравнительный анализ по возрастных коэффициентов рождаемости в Московской области в 1986 и 2016 гг.

Общий показатель рождаемости не претерпел значительных изменений: 59‰ в 1986 г. и 57‰ в 2016 г., однако по возрастной показатель рождаемости в группе 20–24 года снизился в 2,6 раза, во всех группах 30 лет и старше данный показатель в 2016 г. значительно выше такового 1986 г. Это особенно ярко выражено в группе женщин 45–49 лет — в 2016 г. показатель рождаемости у них в 5,5 раза выше, чем в 1986 г. (рис. 1).

В настоящее время по возрастной коэффициент рождаемости у женщин в репродуктивном возрасте (20–34 года) — 89‰, в старшем репродуктивном возрасте (35–49 лет) — 25‰ [2].

Аналогичная тенденция в последние десятилетия прослеживается и в России. Согласно данным Госкомстата, женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) составляют 51% (38,9 млн) от общей численности женского населения страны (76,3 млн человек). Доля женщин позднего репродуктивного возраста — 42,2% (16,4 млн). Удельный вес детей, рожден-

ных женщинами в возрасте 35 лет и старше, в начале XXI века оставался относительно стабильным и в среднем составлял 7,0%, но уже в 2007 г. он вырос до 8,2% [5].

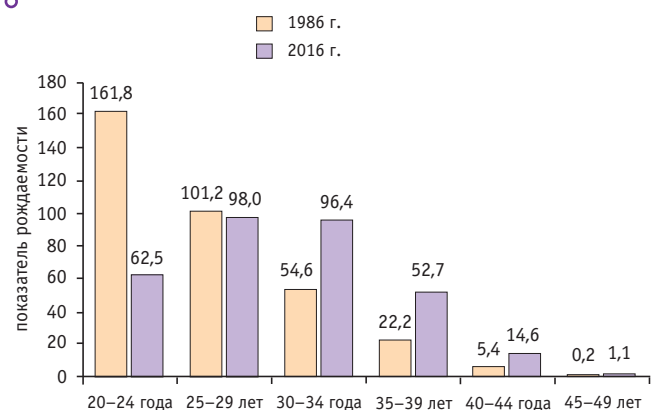
Таким образом, за 30 лет увеличился коэффициент рождаемости в старшем репродуктивном возрасте.

Современная женщина сначала получает образование, строит карьеру и, только достигая определенного уровня материальных благ, начинает задумываться о рождении ребенка. Среди социальных причин, которые приводят к росту числа «поздних» беременностей, ведущими являются взросление старших детей (56%), достижение необходимого карьерного уровня и финансового положения (28%) [6]. Согласно данным литературы, психологический статус беременных женщин позднего репродуктивного периода стабилен и материнский инстинкт у них сформирован правильно, они менее фрустрированы и эмоционально напряжены по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста [5, 7].

К сожалению, в возрасте 35 лет и старше женщина имеет, как правило, несколько хронических заболеваний, поэтому во время беременности возрастает риск возникновения различных осложнений: угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и пр. Соответственно повышается риск неблагоприятных перинатальных исходов [6, 8, 9].

**Цель исследования:** анализ особенностей течения беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста.

Рис. 1. Повозрастные показатели рождаемости в Московской области в 1986 и 2016 гг. [3]



**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ особенностей течения беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста, родоразрешенных в ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» в 2017 г.

Исследование по времени проведения было ретроспективным, по цели — аналитическим, по типу сбора информации — выборочным.

Формирование групп исследования происходило в два этапа. На первом этапе среди историй родов пациенток в возрасте 20–49 лет (n = 5581) были отобраны истории первородящих (n = 2679).

На втором этапе эти пациентки были разделены на две группы по возрастным критериям. В первую группу вошли 2295 женщин в возрасте 20–34 лет, во вторую группу — 384 пациентки в возрасте 35–49 лет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди всех женщин в возрасте 20–49 лет, родоразрешенных в ГБУЗ МО МОПЦ в 2017 г., доля первородящих составила 48%.

Следует обратить внимание, что среди первородящих старшего репродуктивного возраста у 75% пациенток беременность наступила после процедуры ЭКО + перенос эмбриона, а в первой группе — у 9,2%.

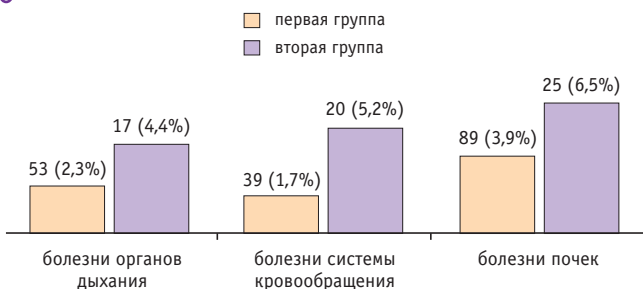
Частота экстрагенитальных заболеваний во второй группе была существенно выше, чем в первой. Распространенность экстрагенитальной патологии по наиболее частым группам болезни представлена на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, болезни органов дыхания, системы кровообращения и почек во второй группе встречались в 1,91; 3,06 и 1,67 раза чаще, чем в первой. Большинство клинических исследований установили, что экстрагенитальные заболевания матери могут приводить к нарушению функции плацентарного комплекса и тем самым вызывать развитие плацентарной недостаточности [6].

Плацентарная недостаточность — клинический синдром, связанный с морфофункциональными изменениями в плаценте, а также с нарушением компенсаторно-приспособительных свойств, это ведущая причина заболеваемости и смертности новорожденных [8]. Частота фетоплацентарной недостаточности в первой группе составила 4,8% (n = 110), во второй — 9,6% (n = 37) (p < 0,05), декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности — 4,5% (n = 103) и 5,7% (n = 22) соответственно (p < 0,05). При последней происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, и дальнейшее прогрессирование беременности становится невозможным.

Частым осложнением беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста также была угроза преждевременных родов (14,6% против 4,3% в первой группе, p < 0,05).

**Рис. 2. Распространенность экстрагенитальной патологии у беременных**



Гестационный СД диагностирован у каждой двенадцатой участницы второй группы и у каждой семнадцатой женщины первой группы (8,3% и 5,8% соответственно, p < 0,05). У беременных старше 30 лет повышается относительный риск гестационного СД [8, 9].

Распространенность преэклампсии во второй группе в 2,3 раза превышала аналогичный показатель в первой: 7,0% (n = 27) против 3,0% (n = 69) соответственно (p < 0,05). По данным литературы, возраст старше 35 лет является фактором риска развития преэклампсии, этот риск может возрастать в 1,5 раза [10].

По нашим данным, преждевременные роды у участниц 35–49 лет происходили в 1,4 раза чаще, чем у беременных 20–34 лет: 23,2% (n = 89) против 16,1% (n = 369) (p = 0,02), что, с нашей точки зрения, обусловлено высокой частотой экстрагенитальных заболеваний и гестационных осложнений.

Так, высокий риск угрозы преждевременных родов отмечен у 67,9% беременных второй группы и лишь у 6,7% первой.

Родоразрешение путем кесарева сечения во второй группе осуществляли в 1,8 раза чаще, чем в первой: 76,6% (n = 294) против 43,1% (n = 988), p < 0,05.

Как правило, показанием к оперативным родам являлись аномалии родовой деятельности. Нарушение регуляции родового акта пациенток позднего репродуктивного возраста вызвано снижением чувствительности рецепторов миометрия к половым стероидным гормонам [11, 12].

У пациенток второй группы слабость родовой деятельности (n = 39; 10,2%) и внутриутробная гипоксия плода (n = 37; 9,6%) отмечались чаще, чем у участниц первой группы (n = 120 (5,2%) и 114 (5,0%) соответственно). В аналогичном российском исследовании слабость родовой деятельности зафиксирована у 7,6% пациенток в возрасте до 35 лет, что почти сопоставимо с нашими данными [12, 13].

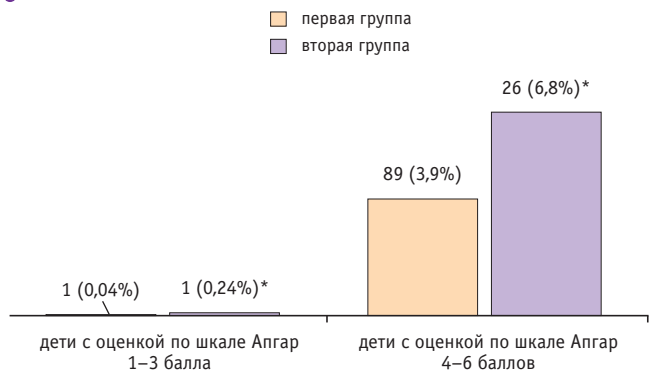
Острая гипоксия плода в родах, требующая проведения экстренного кесарева сечения, у возрастных первородящих наблюдается в 7 раз чаще, чем у молодых женщин [10], поэтому родоразрешение путем кесарева сечения позволило снизить риск данного осложнения.

Дети с оценкой по шкале Апгар на пятой минуте жизни 4–6 баллов у женщин старшего репродуктивного возраста рождались в 1,7 раза чаще, чем у пациенток первой группы (p < 0,05), а с оценкой 1–3 балла — в 6 раз чаще (p < 0,05) (рис. 3).

Течение послеродового периода у женщин 35 лет и старше характеризовалось в 10 раз большей частотой гипото-

**Рис. 3. Частота рождения детей в асфиксии в первой и второй группе.**

\* Отличие от первой группы статистически значимо (p < 0,05)



нических кровотечений: 0,8% (n = 3) против 0,08% (n = 2) (p < 0,05). Распространенность других осложнений в группах статистически значимо не различалась.

Осложненное течение беременности и родов, безусловно, влияет на показатель перинатальной смертности, который во второй группе составил 7,8‰, а в первой — 2,0‰. В большей степени высокий уровень перинатальной смертности у женщин старшего репродуктивного возраста обусловлен мертворождаемостью, которая у них была в 4,2 раза выше, чем в первой группе (6,8‰ против 1,6‰) (p < 0,05).

Рост перинатальной смертности прямо коррелирует со степенью перинатального риска, которая, в свою очередь, увеличивается пропорционально возрасту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что при первой беременности и родах у женщин 35 лет и старше высок акушерский и перинатальный риск, поэтому при ведении этих пациенток необходима профилактика наиболее частых гестационных осложнений — угрозы преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности; в родах — аномалий родовой деятельности.

При поступлении женщин 35 лет и старше в стационар следует производить перерасчет баллов перинатального риска, который может оказаться выше, чем подсчитанный на догоспитальном этапе, и это приведет к пересмотру тактики родоразрешения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В., Абубакирова А.М. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.: Триада-Х; 2001. 565 с. [Kulakov V.I., Serov V.N., Adamyan L.V., Abubakirova A.M. Guidelines for reproductive health. M.: Triada-X; 2001. 565 p. (in Russian)]
- Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России. Молодой ученый. 2017; 14.2(148): 10–13. [Djamiludinova A.F., Gonyan M.M. Reproductive health of the Russian population. Young scientist. 2017; 14.2(148): 10–13. (in Russian)]
- Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения — 15.12.2019). [Federal State Statistic Service. URL: <http://www.gks.ru/> (data — 15.12.2019). (in Russian)]
- Баев О.Р., Румянцева В.П., Бурдули Г.М., Полянчикова О.Л., Рубцова С.В. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам. Акушерство и гинекология. 2011; 8: 91–4. [Bayev O.R., Rumyantseva V.P., Burduli G.M., Polyanchikova O.L., Rubtsova S.V. Prognostic factors for the efficacy of mifepristone in preparation for labor. Obstetrics and Gynecology. 2011; 8: 91–4. (in Russian)]
- Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по ее совершенствованию. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 14(4): 4–8. [Baibarina E.N., Filippov O.S., Guseva E.V. The results of development of an obstetric service in the Russian Federation and the measures for its improvement. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist; 2014; 14(4): 4–8. (in Russian)]
- Киселева Е.Е. Социальные факторы репродуктивного здоровья женщины. Молодой ученый. 2015; 16: 384–6. [Kiseleva E.E. Social factors of women's reproductive health. Young scientist; 2015; 16: 384–6. (in Russian)]
- Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. М.: МИА; 2009. 678 с. [Peresada O. A. Women's reproductive health: a guide for doctors. M.: MIA; 2009. 678 p. (in Russian)]
- Баранов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Ралко В.В., Дудкова Г.В., Фрикель Е.А. и др. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1(2): 18–24. [Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskaia Yu.I., Ralko V.V., Dudkova G.V., Frickel E.A. et al. Age-related issues of pregnancy and birth outcomes. Fundamental and Clinical Medicine. 2016; 1(2): 18–24. (in Russian)]
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х; 2008. 816 с. [Shechtman M.M. Guide to extragenital pathology in pregnant women. M.: Triada-X; 2008. 816 p. (in Russian)]
- Ситникова Л.Н., Лавлинская Л.И. Организация медицинской помощи беременным групп высокого риска. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014; 8(1). URL: <https://naukaru.ru/ru/nauka/article/3055/view> (дата обращения — 15.12.2019). [Sitnikova, L.N., Lavlinskaya L.I. The organization of medical care to pregnant high-risk groups. Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Journal. 2014; 8(1). URL: <https://naukaru.ru/ru/nauka/article/3055/view> (data — 15.12.2019). (in Russian)]
- Юдочкина И.В. Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности у первородящих старших возрастных групп: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 114 с. [Yudochkina I.V. Reserves for reducing perinatal morbidity and mortality in first-born older age groups: Candidate of Sciences thesis. M.; 2008. 114 p. (in Russian)]
- Макаров И.О., Юдина Е.В. Кардиотокография при беременности и в родах. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 112 с. [Makarov I.O., Yudina E.V. Cardiotocography during pregnancy and childbirth. M.: MEDpress-Inform; 2016. 112 p. (in Russian)]
- Кабочкин А.А. Медико-социальное исследование здоровья беременных, рожениц и родильниц в крупном промышленном центре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. 25 с. [Kabochkin A.A. Medico-social study of the health of pregnant women, childbirth and postpartum in a large industrial center. Candidate of Sciences thesis. M.; 2014. 25 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 15.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.01.2020





# Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с тетрадой Фалло в условиях ингаляционной седоаналгезии севофлураном (клиническое наблюдение)

Е.Ю. Упрямова, Е.В. Дулаева, И.И. Бочарова, С.В. Новикова, А.В. Федотова, Н.В. Бирюкова, Т.С. Будыкина

ГБУЗ МО «Московский областной научно исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** рассмотреть случай успешной беременности и родов у пациентки с врожденным пороком сердца.

**Основные положения.** В статье описан клинический случай успешной беременности и родов у пациентки с тетрадой Фалло, особое внимание уделено обезболиванию родов методом ингаляционной седоаналгезии севофлураном. Описан метод проведения седоаналгезии и оценены ее влияние на сердечно-сосудистую систему роженицы, эффективность обезболивания и его воздействие на состояние новорожденного сразу после рождения и в период ранней неонатальной адаптации.

**Заключение.** Приведенный клинический пример подтверждает возможность применения предложенного способа ингаляционной седоаналгезии севофлураном для обеспечения эффективного обезболивания у рожениц с патологией сердечно-сосудистой системы в первом и втором периодах родов. Использование ингаляционной седоаналгезии севофлураном может быть хорошей альтернативой при противопоказаниях к инвазивным методам обезболивания родов.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, тетрада Фалло, беременность, роды, севофлуран, ингаляционная седоаналгезия.

**Вклад авторов:** Упрямова Е.Ю. — обезболивание родов, обработка материала, написание текста статьи; Дулаева Е.В. — обработка материала, написание текста статьи; Бочарова И.И. — ведение новорожденного, написание текста статьи, Новикова С.В. — внесение изменений в текст статьи; Федотова А.В., Бирюкова Н.В. — обработка материала; Будыкина Т.С. — постановка лабораторных исследований, внесение изменений в текст статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Упрямова Е.Ю., Дулаева Е.В., Бочарова И.И., Новикова С.В., Федотова А.В., Бирюкова Н.В., Будыкина Т.С. Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с тетрадой Фалло в условиях ингаляционной седоаналгезии севофлураном (клиническое наблюдение). Докт.ру. 2020; 19(1): 16–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-16-20



# Successful Spontaneous Delivery in a patient with Fallot's Tetrad with Inhalational Sedoanalgesia with Sevoflurane (Case Study)

E.Yu. Upryamova, E.V. Dulaeva, I.I. Bocharova, S.V. Novikova, A.V. Fedotova, N.V. Biryukova, T.S. Budykina

Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

## ABSTRACT

**Objective:** to study a case of successful pregnancy and delivery in a patient with congenital heart disorder.

**Key Points.** The article describes a case report of successful pregnancy and delivery in a patient with Fallot's tetrad; special attention is paid to labour pain relief with inhalational sedoanalgesia with sevoflurane. Sedoanalgesia method is described, and its impact on the maternity patient's cardiovascular system, anaesthesia efficiency as well as on the newborn's condition after delivery and during early neonatal adaptation is assessed.

**Conclusion.** This case report confirms potential use of the proposed method of inhalational sedoanalgesia with sevoflurane for efficient pain relief in maternity patients with cardiovascular pathologies during first and second stages of labour. Inhalational sedoanalgesia with sevoflurane may be a good alternative in case of any contraindications to invasive labour pain relief methods.

**Keywords:** congenital heart disorder, Fallot's tetrad, pregnancy, delivery, sevoflurane, inhalational sedoanalgesia.

**Contribution:** Upryamova, E.Yu. — labour pain relief, material processing, article preparation; Dulaeva, E.V. — material processing, article preparation; Bocharova, I.I. — newborn follow-up, article preparation, Novikova, S.V. — article editing; Fedotova, A.V. and Biryukova, N.V. — material processing; Budykina, T.S. — lab tests, article editing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Upryamova E.Yu., Dulaeva E.V., Bocharova I.I., Novikova S.V., Fedotova A.V., Biryukova N.V., Budykina T.S. Successful Spontaneous Delivery in a patient with Fallot's Tetrad with Inhalational Sedoanalgesia with Sevoflurane (Case Study). Doctor.Ru. 2020; 19(1): 16–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-16-20

Бирюкова Наталья Владимировна — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. E-mail: nikkaratist@mail.ru

Бочарова Ирина Ивановна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4347-8596. E-mail: 567891@mail.ru  
(Окончание на с. 17.)

**ВВЕДЕНИЕ**

В России ежегодно рождается более 35 000 детей с врожденными пороками сердца (ВПС). Это дает основание полагать, что количество беременных с патологией сердца в дальнейшем увеличится [1].

Благодаря демократизации общества, снижению социальной стигматизации, разработке и внедрению новых методов лечения, существенно улучшающих качество жизни больных, а также доступности современных методов исследования и наблюдения за течением беременности, все больше женщин с ВПС интегрируются в активную жизнь общества, имеют семью и стремятся завести детей. Следовательно, значительно возрастает количество беременных с тяжелой кардиальной патологией. Кроме того, только 3% женщин с пороками сердца дают согласие на прерывание беременности [1, 2].

Наиболее распространенными являются дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (27–42%), дефект межпредсердной перегородки (5–15%), открытый артериальный проток (10–18%), коарктация аорты (7%), врожденный стеноз устья аорты (6%), стеноз устья легочной артерии (8–10%), пороки группы Фалло [3]. Гемодинамические нарушения и клиническая картина зависят от локализации и размера дефекта, характера и длительности существования поражения сердца. Беременным женщинам с ВПС требуется тщательное наблюдение с самых ранних сроков. Многие беременные поздно обращаются в женскую консультацию из боязни того, что им придется прерывать беременность [4].

Согласно последним рекомендациям Европейского и Российского кардиологических обществ, среди беременных с пороками сердца выделяют группы высокого и низкого риска [5, 6]. К группе высокого риска относят пациенток с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса вне зависимости от причины заболевания. Чаще всего среди болезней, которые могут привести к развитию такой сердечной недостаточности, встречаются пороки сердца, сопровождающиеся легочной гипертензией, при которых материнская смертность достигает 30–50%. В группу высокого риска также входят женщины с тяжелой степенью стеноза аорты и аортального клапана. Пациенткам данной группы рекомендуется избегать беременности, в противном случае показано ее прерывание, так как риск для матери высокий: смертность составляет 8–35%, количество тяжелых осложнений — 50%. Даже само прерывание беременности сопряжено с высоким риском из-за вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда в результате анестезии [7].

К группе низкого риска отнесены беременные без легочной гипертензии, а также с незначительной или умеренно выраженной недостаточностью клапана. При таких пороках сердца во время беременности декомпенсация сердечной деятельности не происходит вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления.

Пациентки с незначительной или средней степенью стеноза аорты также хорошо переносят беременность. В этих случаях градиент давления увеличивается одновременно с ростом ударного объема. Даже у женщин со среднетяжелой степенью стеноза легочной артерии беременность протекает нормально.

Большинство пациенток с корригированными пороками сердца без искусственных клапанов могут хорошо перенести беременность. Однако остаточные дефекты после кардиохирургической операции имеют место в 2–50% случаев и должны быть установлены клинически и при ЭхоКГ. Кардиологическое обследование пациенток даже группы низкого риска проводят каждый триместр.

Среди пороков группы Фалло следует выделить тетраду Фалло — классический «синий» ВПС, который состоит из ДМЖП, инфундибулярного стеноза легочной артерии, декстропозиции аорты и гипертрофии правого желудочка. «Синие» пороки служат противопоказанием для беременности и родов. Беременность резко утяжеляет их течение [8, 9].

Риск при беременности у оперированных больных зависит от состояния гемодинамики. Низкий риск наблюдается у женщин с хорошо корригированными пороками [6].

**СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

*Пациентка К.*, 1990 года рождения, с ВПС (тетрадой Фалло) наблюдалась у участкового педиатра по месту жительства, после достижения 16 лет наблюдение прекратила самостоятельно. Перенесенные соматические заболевания: острый нефрит с трехкратным гемодиализом в 2009 году.

Акушерский анамнез: первая беременность, наступила спонтанно.

I триместр: на 8 и 12 неделе угроза прерывания беременности, находилась на стационарном лечении, проводилась терапия, направленная на сохранение беременности. Проведены УЗИ и ИФА-скрининг, пациентка отнесена к группе низкого риска. Впервые консультирована кардиологом на сроке 12 недель, рекомендованы сохранение беременности и повторная консультация кардиолога на 24–25 неделе гестации.

II триместр: при плановом обследовании гликемия натощак составила 5,6 ммоль/л.

Выставлен диагноз: *гестационный СД*.

После консультации у эндокринолога больной была назначена диетотерапия.

ЭхоКГ: левое предсердие не расширено, левый желудочек — 0,84 см. Конечный систолический размер — 2,4 см, конечный диастолический размер — 4,2 см. Фракция выброса — 74%. Митральный клапан не изменен. Фиброзное кольцо — 28 мм. Пиковый градиент давления — 1,9 мм рт. ст. Аорта — 3,3 см, расположена над межпредсердной перегородкой. Аортальный клапан трехстворчатый. Фиброзное кольцо — 30 мм, пиковый градиент давления — 4 мм рт. ст. Правое предсердие — 4,2 см. Правый желудочек — 2,8 см,

*Будыкина Татьяна Сергеевна* — д. м. н., руководитель клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9952-8668. E-mail: budyt@mail.ru

*Дулаева Елена Валерьевна* — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. E-mail: ev\_rjzantseva@mail.ru

*Новикова Светлана Викторовна* — д. м. н., руководитель акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4672-8202. E-mail: sv\_novikova@mail.ru

*Упрямова Екатерина Юрьевна (автор для переписки)* — к. м. н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. E-mail: kvalkova@gmail.com

*Федотова Алла Викторовна* — к. м. н., старший научный сотрудник observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. E-mail: nikkaratist@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 16.)

передняя стенка правого желудочка — 10 мм. Стеноз легочного клапана, пиковый градиент давления — 72 мм рт. ст., среднедиастолический градиент давления — 43 мм рт. ст.

Трикуспидальный клапан: пиковый градиент давления — 33 мм рт. ст. Степень регургитации первая. Межжелудочковая перегородка — 0,98 мм. Высокий дефект — 15–16 мм, пиковый градиент давления — 7,2 мм рт. ст., лево-правый сброс. Дефекты межпредсердной перегородки не обнаружены. Заключение: ВПС — тетрада Фалло.

На сроке 24 недели пациентка консультирована сосудистым хирургом: рекомендовано хирургическое лечение в условиях искусственного кровообращения после периода лактации, родоразрешение по акушерским показаниям.

III триместр: на 33–34 неделе больная находилась на стационарном лечении в связи с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Была проведена терапия, направленная на улучшение функции фетоплацентарного комплекса. Женщина осмотрена кардиологом: показано родоразрешение через естественные родовые пути, рекомендовано ограничение потуг. В дальнейшем беременность протекала без осложнений.

На 36–37 неделе пациентка госпитализирована в акушерский стационар с диагнозом: *36–37 недель беременности. Головное предлежание. ФПН: синдром задержки роста плода (СЗРП) II степени. Гестационный СД. ВПС: тетрада Фалло. Легочная гипертензия II степени. Сердечная недостаточность II функционального класса. Резус-отрицательная кровь (иммунизация в 28 недель). Вирусный гепатит С минимальной степени активности.*

В observationalном отделении МОНИАГ проведено клинико-лабораторное обследование. При лабораторном обследовании патология не выявлена. При антенатальном обследовании плода обнаружена ФПН (СЗРП II степени), гемодинамических нарушений не было. Предполагаемая масса плода составила 2300–2500 г.

ЭхоКГ: ВПС (тетрада Фалло): высокий ДМЖП — 14 мм (пиковый градиент давления — 26–28 мм рт. ст.). Смещение аорты вправо. Выраженная гипертрофия правого желудочка. Стеноз легочной артерии (пиковый градиент давления — 100 мм рт. ст.). Фракция выброса в норме.

Больная консультирована кардиологом: рекомендованы роды через естественные родовые пути с ограничением потуг, во время родов — мониторинг ЭКГ и сатурации, при необходимости — ингаляции кислорода.

При сроке гестации 38 недель спонтанно развилась регулярная родовая деятельность, с целью профилактики аномалий родовой деятельности при открытии маточного зева на 3 см произведена амниотомия. Роды велись через естественные родовые пути под ингаляционной седоаналгезией севофлураном.

Ингаляционная седоаналгезия севофлураном начата при открытии маточного зева на 4 см. Интенсивность боли по ВАШ до обезболивания составила 80 баллов, уровень возбуждения достиг +1 по шкале Ричмонда.

Индукцию севофлуран-кислородной смеси (10 минут, 5 схваток) проводили на фоне сохраненного спонтанного дыхания путем постоянной (во время и между схватками) ингаляции, установив поток кислорода 5 л/мин и концентрацию севофлурана на испарителе 1,5%. Целевой уровень седации, равный 3, был выделен согласно шкале Ramsay. Контролировали состояние сознания роженицы, данные пульсоксиметрии и кардиотокографии, частоту и глубину дыхания.

Через 10 минут от начала ингаляции севофлуран-кислородной смеси переходили к этапу поддержания седоаналгезии,

уменьшив поток кислорода до 4 л/мин, а концентрацию севофлурана на испарителе — до 1%. Уровень седации по шкале Ramsay соответствовал 3, по шкале Ричмонда — 0; гортанно-глоточные рефлексы сохранялись, при необходимости у роженицы имелась возможность перорального приема жидкости. Интенсивность боли по ВАШ снижалась до 40 баллов и соответствовала умеренным болевым ощущениям.

Для обеспечения эффективной седоаналгезии во втором периоде родов (открытие маточного зева на 9 см и больше) поток кислорода увеличивали до 5 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе — до 1,5%. Ингаляцию севофлуран-кислородной смеси продолжали в постоянном режиме.

Для проведения ингаляционной седоаналгезии во время потуг переходили на дискретный режим введения: ингаляции начинали за 1–2 минуты до потуги и прекращали на ее пике. Для обеспечения эффективной седоаналгезии поток кислорода сохранялся на уровне 5 л/мин, концентрация севофлурана на испарителе — 1,5%. Интенсивность боли по ВАШ соответствовала 45–50 баллам. Время экспозиции севофлуран-кислородной смеси составило 95 минут. Побочных эффектов в виде депрессии дыхания, тошноты, рвоты не было.

Для оценки эффективности ингаляционного обезболивания севофлураном применяли шкалу-опросник Angle Labor Pain Questionnaire (A-LPQ) [10]: роженицу опрашивали в течение трех схваток до обезболивания и через 20 минут на фоне ингаляции севофлурана (рис. 1).

При мониторинге за витальными функциями роженицы в раннем послеродовом периоде отмечено снижение уровня SpO<sub>2</sub> до 87% в течение первого часа после родов с последующей нормализацией показателя. Для коррекции проводилась инсуфляция кислородно-воздушной смеси в пропорции 50 : 50.

Особое значение при родоразрешении пациенток с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) приобретает проблема оценки ее функционального состояния на фоне возрастающей нагрузки и влияния фармакологических препаратов, применяемых для обезболивания родов. В качестве диагностического сердечного маркера использовался уровень мозгового натрийуретического белка (NT-proBNP) [11, 12].

При поступлении уровень NT-proBNP у больной превышал норму в 2 раза, что свидетельствует об исходной скомпрометированности ССС на фоне тяжелого порока (рис. 2). В процессе родов отмечалось увеличение концентрации указанного маркера на 35%, что в первую очередь связано как с изменениями центральной и периферической гемодинамики на фоне беременности, так и с возрастающей нагрузкой на миокард при родоразрешении [13]. Тем не менее бережное

Рис. 1. Оценка эффективности ингаляционного обезболивания севофлураном у пациентки по шкале Angle Labor Pain Questionnaire

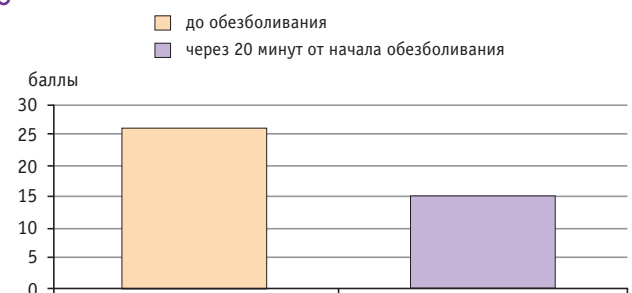
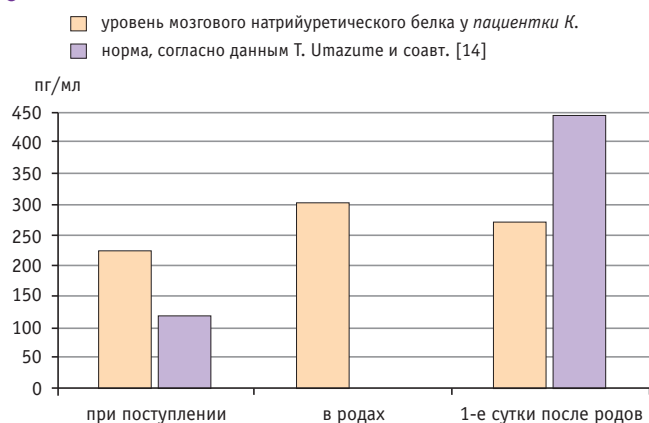


Рис. 2. Динамика уровня мозгового натрийуретического белка у роженицы



родоразрешение на фоне адекватного обезболивания способствовало снижению уровня NT-proBNP до нормального значения уже к первым суткам послеродового периода.

Через 6 часов 15 минут от начала регулярной родовой деятельности после проведенной медиолатеральной эпизиотомии родился живой доношенный мальчик. Третий период родов протекал без осложнений. Кровопотеря составила 200 мл.

### Состояние новорожденного

Масса мальчика при рождении — 2610 г, рост — 47 см, окружность головы — 33 см, окружность груди — 31 см. Показатели физического развития по шкале Фентона, рекомендованной ВОЗ для оценки роста и веса детей, соответствовали средним значениям для данного гестационного возраста (38 недель). Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Имелся порок развития нижней конечности в виде отсутствия пальцев левой стопы. Состояние при рождении удовлетворительное. Обеспечены контакт ребенка с матерью, прикладывание к груди.

При оценке общей активности по профилю угнетения/раздражения у ребенка наблюдались физиологическая двигательная активность, полный объем движений глаз, громкий эмоциональный крик, быстрая истощаемость на раздражение, отсутствие тремора, флексорная поза, наличие удовлетворительных рефлексов орального автоматизма и сниженных рефлексов опоры и шага. При исследовании кислотно-основного состояния (КОС) сразу после рождения зафиксирован субкомпенсированный метаболический лактат-ацидоз ( $pH = 7,32$ ,  $pCO_2 = 38,0$ ,  $pO_2 = 68,5$ ,  $clac = 3,7$ ,  $BE = -6,5$ ), уровень гликемии — 2,8 ммоль/л.

В связи с высоким риском кардиальной патологии с учетом анамнеза матери в первые сутки жизни ребенку проводился кардиологический скрининг, отклонения от нормы не отмечены. При дальнейшем наблюдении состояние ребенка оставалось удовлетворительным, патологических симптомов со стороны ЦНС и внутренних органов не было. Он находился на грудном вскармливании, максимальная потеря массы составила 160 г (6,1%). Проведено полное лабораторное и инструментальное обследование ребенка.

При нейросонографии патологические изменения не выявлены. При ЭхоКГ данные о врожденном пороке сердца не найдены, показатели гемодинамики удовлетворительные. При УЗИ органов брюшной полости зафиксирована нормальная эхоскопическая картина, при УЗИ почек — пиелозктазия левой почки (7 мм). На рентгенограмме стоп в двух проекци-

ях справа костных изменений не было, слева определяется ядро таранной и пяточной кости, плюсневые кости и фаланги пальцев отсутствуют. В динамике КОС к концу первых суток жизни патологические изменения отсутствовали ( $pH = 7,39$ ,  $pCO_2 = 31,1$ ,  $pO_2 = 63,8$ ,  $clac = 1,7$ ,  $BE = -5,1$ ), уровень гликемии в динамике наблюдения составил 2,8–6,53,8 ммоль/л.

В клиническом и биохимическом анализах крови, анализе мочи отклонения от нормативных значений не отмечались. С учетом выявленной костной патологии ребенок был консультирован хирургом-ортопедом ГБУЗ «Московская областная детская клиническая травматолого-ортопедическая больница»: оперативное лечение в настоящее время не показано. Рекомендована консультация хирурга-ортопеда в ГБУЗ МО МОДКТОБ в возрасте 4–6 месяцев.

В отделении ребенку проведена вакцинация против гепатита В вакциной Регевак (0,5 мл в/м) и против туберкулеза вакциной БЦЖ-М (0,025 мл в/к), поствакцинальных осложнений не было. Проведены аудиоскрининг и забор крови на неонатальный биохимический скрининг. На пятые сутки жизни ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями контроля весовой кривой, динамики УЗИ почек и анализа мочи в возрасте месяца.

В послеродовом периоде проводилась антибактериальная, утеротоническая и симптоматическая терапия. Роженица выписана под наблюдение акушера-гинеколога и кардиолога по месту жительства на пятые сутки.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду отсутствия клинических признаков сердечной недостаточности и умеренных изменений центральной гемодинамики (по данным ЭхоКГ) к моменту родоразрешения состояние пациентки расценено как компенсированное. Поскольку регулярная родовая деятельность развивалась спонтанно, было принято решение вести роды через естественные родовые пути. При выборе метода обезболивания родов принимали во внимание как прямые фармакологические воздействия на состояние плода/новорожденного, так и опосредованные, проявляющиеся через физиологические или биохимические изменения у матери во время родов и в послеродовом периоде с учетом имеющегося ВПС.

Анализ практического опыта применения наркотических анальгетиков для обезболивания родов выявил спорные моменты необходимости их использования: недостаточный анальгетический эффект в сочетании с отрицательным влиянием на организм плода/новорожденного [15]. Показано, что чем больше проходит времени от в/м введения однократной дозы меперидина, тем больше увеличивается его концентрация в крови плода [15]. Многократное введение меперидина, используемого в течение нескольких часов, приводит к накоплению его метаболита нормеперидина у матери и плода [15]. Нормеперидин ассоциируется с угнетением дыхания и с развитием судорог, т. к. он является проконвульсантом.

Нейроаксиальные методы обезболивания способны активно воздействовать на функциональное состояние кровообращения, в основном в результате развивающегося симпатического блока. Зона вегетативного блока может простираться на 6–8 сегментов выше сенсорного блока, таким образом, распространенность его в некоторых случаях может оказаться непредсказуемой [16]. С учетом данных ЭхоКГ перед родоразрешением (дефект межжелудочковой перегородки — 14 мм, выраженная гипертрофия правого желудочка, стеноз легочной артерии — пиковый градиент

давления — 100 мм рт. ст.) от применения длительной эпидуральной аналгезии решено отказаться вследствие высокого риска дестабилизации системы кровообращения в виде неконтролируемой гипотензии и брадикардии.

Таким образом, методом обезболивания родов была выбрана ингаляционная седоаналгезия севофлураном по разработанной нами методике [17]. Применение субанестетических доз севофлурана (MAC 0,3–0,4) обеспечило достаточный анальгетический эффект в сочетании с умеренной седацией, который позволил исключить отрицательное влияние на ССС матери и внутриутробное состояние плода, что подтверждается данными непрерывного мониторинга (АД — 110/70–115/75 мм рт. ст., ЧСС — 74–92 уд/мин, SpO<sub>2</sub> — 97–99%) и положительной динамикой кардиомаркера NT-proBNP.

В послеродовой период у рожениц с данным пороком сердца весьма вероятно снижение уровня SpO<sub>2</sub> до 88%, что объясняется увеличением притока венозной крови к сердцу в результате резкого сокращения матки. Однако

в связи со стенозом устья легочной артерии она не может пройти полностью в малый круг, и значительная ее часть через ДМЖП попадает непосредственно в большой круг кровообращения, резко усиливая и без того выраженную гипоксемию [13]. Необходимо отметить, что инсуффляция кислородно-воздушной смеси не дает значимого клинического эффекта в виде подъема SpO<sub>2</sub>, тем не менее данная ситуация не требует применения инвазивной ИВЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример подтверждает возможность применения предложенного способа ингаляционной седоаналгезии севофлураном для обеспечения эффективного обезбоживания у рожениц с патологией сердечно-сосудистой системы в первом и втором периодах родов. Использование ингаляционной седоаналгезии севофлураном не является рутинной практикой в акушерстве, однако может быть хорошей альтернативой при противопоказаниях к инвазивным методам обезбоживания родов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Затикян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных. М.: Триада-Х; 2014. 294 с. [Zatikyan E.P. Congenital and acquired heart disorders in pregnant women. M.: Triada-X; 2014. 294 p. (in Russian)]
2. Козина О.В. Психологические аспекты и качество жизни беременных с соединительнотканными дисплазиями сердца. В кн.: Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань, 20–22 марта 2007 г. Казань; 2007: 72–3. [Kozinova O.V. Psychological aspects and quality of life of pregnant women with connective-tissue heart dysgenesis. In: Proceedings of First Regional Scientific Forum “Mother and child”. Kazan, March 20–22, 2007. Kazan; 2007: 72–3. (in Russian)]
3. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., ред. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 668–74. [Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savelieva G.M., eds. Obstetrics. National manual. M.: GEOTAR-Media; 2014: 668–74. (in Russian)]
4. Камалов Э.М., Хамадянов У.Р., Утяшева Р.А. Современная стратегия повышения качества кардиоакушерской помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией. В кн.: Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань, 20–22 марта 2007 г. Казань; 2007: 62–3. [Kamalov E.M., Khamadyanov U.R., Utyasheva R.A. Modern strategy to improve cardio-obstetric care to pregnant women with cardiovascular disorders. In: Proceedings of First Regional Scientific Forum “Mother and child”. Kazan, March 20–22, 2007. Kazan; 2007: 62–3. (in Russian)]
5. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., Бухонкина Ю.М., Гурьева В.М., Коков Л.С. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Рос. кардиол. журн. 2013; 18(4): 1–40. [Stryuk R.I., Bakalov S.A., Bunin Yu.A., Bukhonkina Yu.M., Guriyeva V.M., Kokov L.S., Mravyan S.R. et al. Diagnostics and management of cardiovascular diseases in pregnant. Russian Journal of Cardiology. 2013; 18(4): 1–40. (in Russian)]
6. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M. et al. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. Eur. Heart J. 2011; 32: 3147–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq218
7. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Ведение беременных с врожденными пороками сердца. Вестн. соврем. клин. мед. 2016; 9(4): 83–8. [Volchkova N.S., Subhankulova S.F., Subhankulova A.F. Management of pregnant patients with congenital heart defects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9(4): 83–8. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).83-88
8. Drenthen W., Boersma E., Balci A., Moons P., Roos-Hesselink J.W., Mulder B.J. et al. Predictors of pregnancy complications in women with

congenital disease. Eur. Heart. J. 2010; 31: 2124–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq200

9. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Пронин В.П. Пороки сердца у беременных. СПб.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 160 с. [Mravyan S.R., Petrukhin V.A., Pronin V.P. Cardiac defects in pregnant. SPb.: GEOTAR-Media; 2010. 160 p. (in Russian)]
10. Angle P., Kurtz-Landy C., Djordjevic J., Barrett J., Kibbe A., Sriparamanathan S. et al. The Angle Labor Pain Questionnaire: reliability, validity, sensitivity to change and responsiveness during early active labor without pain relief. Clin. J. Pain. 2017; 33(2): 132–41. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000386
11. Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. Поликлиника. 2013; 1–3: 31–6. [Ostrovskiy O.V., Tkacheva V.V., Ostrovskaya V.O. Laboratory markers of myocardial injury in modern cardiology. Polyclinic. 2013; 1–3: 31–6. (in Russian)]
12. Everett B.M., Zeller T., Glynn R.J., Ridker P.M., Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. Circulation. 2015; 131(21): 1851–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522
13. The Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women. National guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. Russ. J. Cardiol. 2018; 3(155): 91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-156-200
14. Umazume T., Yamada T., Yamada S., Ishikawa S., Furuta I., Iwano H. et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. Open Heart. 2018; 5(2): e000850. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000850
15. Упрямова Е.Ю., Шифман Е.М., Овезов А.М., Новикова С.В., Ельчанинова А.Г., Чаплыгина О.В. Влияние методов обезбоживания самопроизвольных родов на организм матери и плода. Альманах клин. мед. 2018; 46(2): 137–45. [Uprimova E.Yu., Shifman E.M., Ovezov A.M., Novikova S.V., El'chaninova A.G., Chaplygina O.V. Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(2): 137–45. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145
16. Brown D.L. Regional anesthesia and analgesia. Philadelphia, PA: W.B. Saunders company; 1996. 749 p.
17. Упрямова Е.Ю., Шифман Е.М., Краснопольский В.И., Овезов А.М., Новикова С.В., Бочарова И.И. и др. Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах. Альманах клин. мед. 2019; 47(3): 196–203. [Uprimova E.Yu., Shifman E.M., Krasnopol'skiy V.I., Ovezov A.M., Novikova S.V., Bocharova I.I. et al. The method of inhalation analgesia with sevoflurane during labor. Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47(3): 196–203. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-034

Поступила / Received: 08.10.2019

Принята к публикации / Accepted: 12.11.2019

# Ведение пациентки с диагнозом рака желудка во время беременности

А.Э. Протасова, И.Е. Зазерская, А.Б. Ильин, Н.А. Осипова, Е.С. Шелепова, Е.А. Боброва

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клинический случай ведения беременной с диагнозом рака желудка (РЖ), акцентировать внимание на диагностическом поиске и выборе тактики лечения.

**Основные положения.** У пациентки Н., 22 лет, на сроке 33 2/7 недель беременности диагностирован РЖ cT3NxM0 G3, HER-2/neu негативный. Учитывая диагностированный РЖ (перстневидно-клеточный морфологический вариант), срок беременности, гарантирующий рождение жизнеспособного плода, было решено родоразрешить беременную путем кесарева сечения. На 5-е сутки послеродового периода больная переведена в специализированный онкологический центр для дальнейшего лечения и проведения индукционной (предоперационной) полихимиотерапии. Проведены два цикла химиотерапии по стандартной схеме FLOT с эффектом частичного регресса. Далее выполнены расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и три цикла послеоперационной полихимиотерапии по такой же схеме.

**Заключение.** Подход к лечению пациенток, имеющих онкологические заболевания на фоне беременности, должен быть мультидисциплинарным, их должны вести совместно акушер-гинеколог и онколог с соответствующим клиническим опытом и современными знаниями, что позволит своевременно, с учетом срока беременности, стадии заболевания, с минимизацией рисков для матери и плода определить тактику ведения беременной, а также сроки и способ родоразрешения.

*Ключевые слова:* рак желудка, беременность, клинический случай.

**Вклад авторов:** Протасова А.Э., Зазерская И.Е., Ильин А.Б. — разработка дизайна клинического случая, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Осипова Н.А., Шелепова Е.С. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Боброва Е.А. — выбор и обследование пациентки, обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Протасова А.Э., Зазерская И.Е., Ильин А.Б., Осипова Н.А., Шелепова Е.С., Боброва Е.А. Ведение пациентки с диагнозом рака желудка во время беременности. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 21–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-21-24

## Management of a Patient with Gastric Cancer During Pregnancy

A.E. Protasova, I.E. Zazerskaya, A.B. Ilyin, N.A. Osipova, E.S. Shelepova, E.A. Bobrova

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

## ABSTRACT

**Study Objective.** To present a case of a pregnant woman with gastric cancer (GC); to focus on diagnostic search and treatment strategy.

**Key Points.** A 22-year old patient(N.) was diagnosed with GC cT3NxM0 G3, HER-2/neu negative at gestation week 33 2/7. Taking into account GC (colloid morphologic variant), duration of gestation guaranteeing viable foetus, it was decided to perform caesarean section. On day 5 postpartum, the patient was transferred to the oncology centre for treatment and induction (preoperative) polychemotherapy. The patient underwent twocycles of chemotherapy(standard FLOT regimen) with partial regression. Then, extended gastrectomywith lymph node dissection D2 was undertaken, followed by three cycles of postoperative chemotherapy using the same regimen.

**Conclusion.** Management approach for pregnant patients with cancer should be multidisciplinary, involving obstetrician/ gynaecologist and oncologist who possess adequate clinical experience and state-of-art knowledge. It will allow to timely define the therapy strategy, time and type of delivery, taking into account duration of gestation, disease state and minimisation of risks for mother and foetus.

*Keywords:* gastric cancer, pregnancy, case.

**Contribution:** Protasova, A.E., Zazerskaya, I.E., Ilyin, A.B. — clinical study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Osipova, N.A., Shelepova, E.S. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Bobrova, E.A. — patient selection and examination, thematic publications reviewing.

**Conflict of interest:** the authors declare no potential conflicts of interests.

**For citation:** Protasova A.E., Zazerskaya I.E., Ilyin A.B., Osipova N.A., Shelepova E.S., Bobrova E.A. Management of a Patient with Gastric Cancer During Pregnancy. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 21–24. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-21-24

Боброва Екатерина Андреевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: dr.bobrovavma@gmail.com

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. E-mail: zazera@mail.ru

Ильин Алексей Борисович — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: a-ilyin@inbox.ru

(Окончание на с. 22.)



**ВВЕДЕНИЕ**

Рак желудка (РЖ) представляет собой опухоль, исходящую из слизистой оболочки желудка. РЖ в мире находится на четвертом месте в структуре онкологической заболеваемости, уступая лишь раку легкого, молочной железы, предстательной железы, и является третьей по частоте (после рака легкого и колоректального рака) причиной смерти онкологических больных. Ежегодно в мире РЖ заболевают около 1 млн человек [1, 2]. За последние десятилетия во многих странах мира относительная частота встречаемости РЖ снизилась. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ отмечены в Корее, Японии и Китае, а самые низкие — в Северной Америке [3].

Ежегодно в России регистрируются около 39 тыс. новых случаев РЖ и более 34 тыс. смертей от данного заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных РЖ не превышает 20%. РЖ характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом.

Женщины болеют реже. Средний возраст женщин, заболевших РЖ, — 69,1 года. Пик заболеваемости среди женского населения регистрируется в возрастных группах 60–70 лет [4].

Течение РЖ у молодых пациентов характеризуется преобладанием низкодифференцированных форм опухоли, инфильтративным ростом, ранним лимфогенным метастазированием, более неблагоприятным прогнозом [4].

По гистологическому типу подавляющее большинство (до 90%) злокачественных опухолей желудка — аденокарциномы. В 10% случаев встречаются редкие гистологические формы РЖ, такие как папиллярная, тубулярная, муцинозная и перстневидно-клеточная. Перстневидно-клеточный РЖ относится к редко встречающимся морфологическим формам и отличается наиболее агрессивным течением, склонностью к диффузному росту. Эффективность его лечения низка.

У 75% первично выявленных больных РЖ диагностируется на III–IV стадии опухолевого процесса, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения. Согласно клиническим рекомендациям Russco, чаще лечение РЖ начинается с полихимиотерапии [5].

У беременных женщин РЖ диагностируют в 0,025–0,1% случаев. Симптомы РЖ у них неспецифические, патогномичные признаки опухоли проявляются в запущенных случаях заболевания и являются показанием для применения инвазивных методов диагностики [6, 7].

В литературе описаны единичные случаи ведения беременных с диагнозом РЖ [6, 8]. Стандартных подходов к выбору тактики лечения РЖ на фоне беременности нет.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Представляем клинический случай РЖ, выявленного во время беременности.

*Пациентка Н.*, 22 лет, в 32 3/7 недель гестации обратилась в поликлиническое отделение Федерального специализированного перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для консультации и определения тактики ведения по поводу выявленного РЖ на фоне беременности.

Настоящая беременность у пациентки — первая. Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 12 лет, через 4–5 дней, по 28–32 дня, регулярный. Гинекологические заболевания отрицает.

Пациентка при сроке беременности 6/7 недель обратилась в женскую консультацию, своевременно поставлена на учет и регулярно наблюдалась. До 12 недель беременности ее беспокоили симптомы токсикоза (тошнота, слабость, периодическая рвота по утрам), которые позже самостоятельно купировались.

Общая прибавка массы тела за период наблюдения составила 6,6 кг. При сроке гестации 29–30 недель отмечалась анемия (уровень гемоглобина — 83 г/л) с последующим повышением уровня гемоглобина до 115 г/л и его стабилизацией до родоразрешения.

Из анамнеза известно, что наследственность по онкологическим заболеваниям не отягощена. До наступления настоящей беременности в январе 2018 года пациентка обращалась с жалобами на боли в эпигастрастной области, тошноту, рвоту. Консультирована терапевтом, ей назначены антисекреторные препараты с положительным клиническим эффектом. Исследование состояния ЖКТ (ФГДС) не проводилось. К гастроэнтерологу не направлена.

На фоне беременности при сроке 29/30 недель у больной внезапно начались боли в эпигастрастной области, тошнота, рвота «кофейной гущей», что стало показанием к госпитализации и выполнению ФГДС. В результате обследования обнаружено: в нижней трети тела желудка по передней стенке с переходом на малую кривизну и на границе с большой кривизной — глубокий язвенный дефект размером до 3 см под фибрином с вкраплениями гематина. Произведена мультифокальная биопсия дефекта, материал направлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Морфологическое исследование установило низкодифференцированный перстневидно-клеточный рак. По данным иммуногистохимического анализа биоптата опухоли желудка, структура и иммунофенотип опухоли соответствовали диффузному раку желудка, HER-2/неу негативному.

Для купирования симптомов на фоне пролонгированной беременности назначена спазмолитическая, антисекреторная, антианемическая терапия с положительным эффектом. Больная направлена на консультацию к онкологу.

В Перинатальный центр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» пациентка поступила при сроке беременности 32/33 недели в удовлетворительном состоянии, с сохраненным аппетитом, отсутствием тошноты и рвоты. При объективном осмотре: кожные покровы чистые, бледные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Матка в нормальном тонусе, безболезненна во всех отделах, соответствует сроку беременности. Сердцебиение плода ясное, ЧСС — 138 уд/мин. Околоплодные воды целы. Патологических выделений из половых путей нет.

Данные клинико-лабораторного обследования: анемия хронического заболевания + железодефицитная анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 96 г/л), остальные

*Осипова Наталья Анатольевна* — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6151-8696. E-mail: naosipova@mail.ru

*Протасова Анна Эдуардовна (автор для переписки)* — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4097-0969. E-mail: protasova1966@yandex.ru

*Шелепова Екатерина Сергеевна* — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9474-1351. E-mail: shelepowa@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 21.)

клинические и биохимические показатели находились в пределах референсных значений.

Показатели УЗИ плода соответствуют 31 неделе беременности, без патологических признаков: один живой плод в головном предлежании, предполагаемая масса — 1800 г. Врожденные пороки развития плода не определяются, показатели плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока в норме. УЗИ почек и органов малого таза — без патологических изменений.

Проведен междисциплинарный консилиум, по результатам которого назначено дообследование в объеме КТ органов грудной клетки, МРТ органов брюшной полости и органов малого таза с целью определения стадии РЖ и выработки тактики ведения беременной, срока и способа родоразрешения.

По результатам МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства описаны признаки новообразования дна желудка (рис.) с визуализацией увеличенных единичных лимфатических узлов, без вторичных изменений в печени. Структура печени неоднородная за счет наличия в SVI очагового образования округлой формы с ровными четкими контурами, изогиперинтенсивного на T2-ВИ, DWI ( $b = 800$ ) и изогипо- на T1-ВИ, размерами до  $6 \times 5$  мм (гемангиома), а также наличия в SVII простой кисты с однородным серозным содержимым диаметром до 3 мм.

Правая и левая почки имеют обычную форму и размеры; паренхима однородной структуры. Свободной жидкости в брюшной полости в зоне исследования нет.

Заключение: МР-картина новообразования дна желудка, лимфаденопатии по малой кривизне, гемангиомы в SVI печени, простой кисты SVII, дискинезии желчевыводящих путей. Гидроуретеронефроз справа.

По результатам МРТ органов малого таза, взвешенных по T1 и T2, в том числе с подавлением сигнала от жировой ткани, в аксиальной, сагитальной и коронарной плоскостях в матке определяется один живой плод в головном предлежании. Количество околоплодных вод достаточное. Структура плаценты однородная. Миометрий, мочевой пузырь беременной — умеренного наполнения, имеет четкие, ровные стенки, внутрисветных образований в нем нет. Прямая кишка и параректальная клетчатка без особенностей. Тазовые лимфатические узлы не увеличены. МР-сигнал от костей таза диффузно повышен за счет жи-

рой дегенерации костного мозга. Визуализируются единичные паховые лимфатические узлы овальной формы однородной МР-структуры размерами до  $14 \times 8$  мм.

Заключение: одноплодная беременность; МР-данные о патологических образованиях органов малого таза и плаценты не получены. МР-признаки умеренного расширения тазовых вен.

При МСКТ органов грудной клетки, выполненной по стандартной программе, определяется единичный субплевральный очаг в проекции междолевой плевры на границе S3/S5 справа, он имеет четкие ровные контуры, размер — 2 мм. Инфильтративных изменений в легочной ткани нет. Ход и проходимость трахеи, главных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов не нарушены, стенки их не утолщены. Калибр легочных сосудов минимально преобладает над калибром сателлитных бронхов.

Средостение не смещено, патологические образования в нем не обнаружены. Камеры, магистральные сосуды сердца представляются нерасширенными. Гиперплазированные лимфатические узлы в зоне сканирования не определяются. Патологического содержимого в плевральных полостях и в полости перикарда нет. Костных деструктивных и травматических изменений нет.

Заключение: признаки единичного субплеврального очага на границе S3/S5 правого легкого (вероятно, пневмофиброзного характера).

Установлен следующий клинический диагноз. Основной диагноз: РЖ cT3NxMO G3, HER-2/неи негативный при наличии беременности 33 2/7 недель. Осложнения: анемия хронического заболевания + железодефицитная анемия средней тяжести.

После обследования повторно проведен мультидисциплинарный консилиум с участием акушера-гинеколога, онколога, хирурга, химиотерапевта, анестезиолога, и принято решение: учитывая диагностированный РЖ (перстневидно-клеточный морфологический вариант), срок беременности (33 2/7 недель), гарантирующий рождение жизнеспособного плода, родоразрешить беременную путем кесарева сечения с последующим переводом в городской онкологический центр для специализированного лечения по поводу основного заболевания.

По стандартной методике выполнено кесарево сечение. Родилась живая недоношенная девочка массой 2290 г, длиной 43 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Общая кровопотеря — 500 мл. При ревизии органов брюшной полости определяется скудное количество серозного выпота.

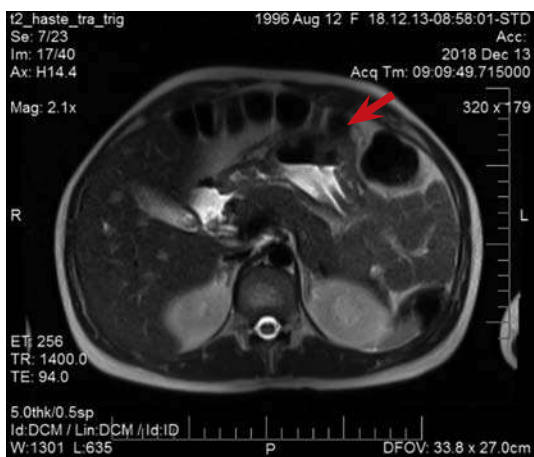
Послеродовой период протекал без особенностей. Из-за установленного диагноза РЖ и предполагаемой полихимиотерапии лактация подавлена.

На 5-е сутки послеродового периода больная переведена в специализированный онкологический центр для дальнейшего лечения и проведения индукционной (предоперационной) полихимиотерапии. Проведены два цикла химиотерапии по стандартной схеме FLOT: доцетаксел  $50 \text{ мг/м}^2$  + оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  + лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$  + 5-фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  струйно + 5-фторурацил  $2400 \text{ мг/м}^2$  инфузия 46–48 часов с интервалом 2 недели с эффектом частичного регресса. Далее выполнены расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и три цикла послеоперационной полихимиотерапии по такой же схеме (FLOT).

По данным гистологического исследования послеоперационного материала, резидуальная опухоль желудка представлена комплексами перстневидно-клеточной карциномы,

Рис. Магнитно-резонансная томограмма органов брюшной полости пациентки Н. Патологическое образование желудка показано красной стрелкой.

Иллюстрация авторов





инвазирующей в субсерозную основу стенки желудка; наблюдались выраженный фиброз стромы, диффузно-очаговая лимфоидно-макрофагальная инфильтрация. Перинеуральная инвазия. Лечебный патоморфоз 2-й степени (TRG2, частичный ответ) по модификации Руап. Метастазы в 12 из 13 лимфатических узлах малой кривизны, в 9 из 11 большой кривизны желудка. Большой сальник обычного гистологического строения без признаков опухоли. Края резекции вне опухоли.

Проведенное плановое гистологическое исследование подтверждает диагноз, уставленный во время беременности и уточняет его.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая показаны трудности диагностики РЖ на фоне беременности, выбора методов обследования и тактики лечения. В связи с высокой материнской летальностью наша беременная отнесена к группе высокого риска, ей требовалось междисциплинарное ведение в условиях перинатального центра третьего уровня.

В описанном клиническом случае у пациентки 22 лет при первом посещении женской консультации врачом акушером-гинекологом не был всесторонне собран анамнез. Сходство ранних симптомов РЖ и признаков токсикоза первой половины беременности усложнило диагностику и привело к задержке постановки диагноза.

Кроме того, в результате низкой онкологической настороженности врача-терапевта во время первого контакта с пациенткой не было произведено инструментальное исследование по поводу стойких жалоб на боли в желудке, что не позволило вовремя поставить диагноз и начать лечение в более ранние сроки и, возможно, на более ранней стадии опухолевого процесса.

У больной Н. дообследование выполнили в полном объеме, согласно международным рекомендациям. Для уточнения степени распространения опухолевого заболевания сделаны МРТ органов брюшной полости и органов малого таза, КТ органов грудной клетки, что соответствует клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России 2018 г. [5]. Согласно рекомендациям American College of Obstetricians and Gynecologist, МРТ не оказывает неблагоприятное влия-

ние на плод при любом сроке беременности, а проведение КТ на фоне беременности требует строгих показаний [9].

После определения клинической стадии РЖ на консилиуме с участием онкологов и акушеров-гинекологов принято решение о досрочном родоразрешении.

В соответствии с основными рекомендациями Европейского общества медицинских онкологов (The European Society for Medical Oncology) и Европейского общества онкогинекологов (The European Society of Gynaecological Oncology), лечить беременных с установленным диагнозом злокачественной опухоли необходимо как небеременных женщин, без задержки, а сочетание рака и беременности не является показанием к досрочному родоразрешению или прерыванию беременности. Пренатальное воздействие злокачественного опухолевого процесса с проводимым лечением или без такового не ухудшает познавательную функцию, состояние сердечно-сосудистой системы и общее развитие детей [10]. У детей, рожденных преждевременно, когнитивная функция снижена независимо от факта лечения злокачественной опухоли у матери [11].

Разработана тактика химиотерапевтического лечения во время беременности, которая включает проведение химиотерапии после полного органогенеза (после 14-й недели) и заканчивается за три недели до родов. Долгосрочное наблюдение за детьми, чьи матери получали химиотерапию во время беременности, не демонстрирует признаки повышенного риска врожденных аномалий или умственной задержки [7].

Таким образом, после определения клинической стадии РЖ следовало немедленно начать лечение (химиотерапию) пациентки на фоне беременности. Показаний для преждевременного родоразрешения со стороны матери и ребенка не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подход к лечению пациенток, имеющих онкологические заболевания на фоне беременности, должен быть мультидисциплинарным, их должны вести совместно акушер-гинеколог и онколог с соответствующим клиническим опытом и современными знаниями, что позволит своевременно, с учетом срока беременности, стадии заболевания, с минимизацией рисков для матери и плода определить тактику ведения беременной, а также сроки и способ родоразрешения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136(5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2018.* *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
3. Irino T., Takeuchi H., Terashima M., Wakai T., Kitagawa Y. Gastric cancer in Asia: unique features and management. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2017; 37: 279–91. DOI: 10.1200/EDBK\_175228
4. Рак желудка. Клинические рекомендации. МЗ РФ; 2018. 34 с. [Gastric Cancer. Clinical Recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 34 p. (in Russian)]
5. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3s2): 273–88. [Besova N.S., Byakhov M.Yu., Konstantinova M.M., Ter-Ovanesov M.D., Lyadov V.K. Practical recommendations for gastric cancer medication. *Malignant neoplasms.* 2018; 8(3s2): 273–88. (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-273-288
6. Pacheco S., Norero E., Canales C., Martínez J.M., Herrera M.E., Muñoz C. et al. The rare and challenging presentation of gastric

cancer during pregnancy: a report of three cases. *J. Gastric Cancer.* 2016; 16(4): 271–6. DOI: 10.5230/jgc.2016.16.4.271

7. FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics. Treating cancer during pregnancy. URL: <https://www.figo.org/news/treating-cancer-during-pregnancy-0016145> (дата обращения — 02.08.2019).
8. Hussain N., Selvakumari N., Afadapa F., Amu O. Pregnancy and gastric cancer diagnostic and treatment dilemma. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018. pii: bcr-2017-222963. DOI: 10.1136/bcr-2017-222963
9. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. *Obstet. Gynecol.* 2016; 127(2): e75–80. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001316
10. ESMO European Society for Medical Oncology. ECC 2015 Press release: a cancer diagnosis while pregnant should not lead to treatment delay or pregnancy termination. URL: <https://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/European-Cancer-Congress-2015/News/A-Cancer-Diagnosis-While-Pregnant-Should-Not-Lead-to-Treatment-Delay-or-Pregnancy-Termination> (дата обращения — 02.08.2019).
11. Reichman O., Eldar-Geva T., Paltiel O. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(7): 692–3. DOI: 10.1056/NEJMc1515462

Поступила / Received: 25.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 11.12.2019

# Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе

Ж.И. Глинкина<sup>1</sup>, Е.В. Кулакова<sup>2</sup>, Н.В. Дмитриева<sup>3, 4</sup>, Ю.Е. Мосесова<sup>5</sup>, З.М. Губаева<sup>6</sup>, Я.А. Гохберг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Хайтек Генетикс»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Университетская клиника репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>5</sup> ООО «НЕКСТ ДЖЕНЕРЭЙШН КЛИНИК»; Россия, г. Москва

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) у эмбрионов, полученных в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у супружеских пар с хромосомными транслокациями.

**Дизайн:** наблюдательное одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служили клетки трофобласта 236 эмбрионов, полученных от 54 супружеских пар, в которых у одного из супругов отмечали изменения кариотипа; возраст женщин составлял от 28 до 42 лет. Диагностика проводилась методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения BlueFuse Multi.

**Результаты.** Эмбрионов с патологией было статистически значимо больше у супружеских пар с реципрокными транслокациями в кариотипе. Процент эмбрионов с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию, был статистически значимо выше у пар с робертсоновскими транслокациями в кариотипе.

**Заключение.** NGS с использованием платформы компании Illumina — это хороший профилактический метод в преимплантационном генетическом тестировании структурных перестроек, он может быть рекомендован для профилактики невынашивания беременности и рождения больного ребенка в рамках программы ВРТ у супружеских пар с изменениями в кариотипе.

**Ключевые слова:** преимплантационное генетическое тестирование, робертсоновская транслокация, реципрокная транслокация, хромосомная патология, высокопроизводительное секвенирование, экстракорпоральное оплодотворение.

**Вклад авторов:** Глинкина Ж.И. — проведение генетического исследования и интерпретация полученных данных, консультирование пациентов программы ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием; Кулакова Е.В. — проведение программы ВРТ (стимуляция, получение ооцитов и т. д.) у пациентов с генетическими нарушениями, консультирование пациентов, проведение статистической обработки полученных данных; Дмитриева Н.В., Мосесова Ю.Е., Губаева З.М. — проведение программы ВРТ (стимуляция, получение ооцитов и т. д.) у пациентов с генетическими нарушениями, работа с медицинской документацией, консультирование пациентов; Гохберг Я.А. — работа с медицинской документацией, с литературными источниками.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Дмитриева Н.В., Мосесова Ю.Е., Губаева З.М., Гохберг Я.А. Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-25-29

## Pre-implantation Embryo Testing Using the Next Generation Sequencing in Couples with Karyotype Translocation

Zh.I. Glinkina<sup>1</sup>, E.V. Kulakova<sup>2</sup>, N.V. Dmitrieva<sup>3, 4</sup>, Yu.E. Mosesova, Z.M. Gubaeva<sup>6</sup>, Ya.A. Gohberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hi-Tech Genetics; 11/1 Leninskiy Prospect, Moscow, Russian Federation 119532

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>3</sup> Academic Reproduction and Gynecology Clinics "Healthy me", 42/1 Andropov Prospect, Moscow, Russian Federation 115487

<sup>4</sup> People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>5</sup> NEXT GENERATION CLINIC; 3/3 Krasnoselskaya Str., Moscow, Russian Federation 107140

<sup>6</sup> V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 10 Lobnenskaya Str., Moscow, Russian Federation 127644

## ABSTRACT

**Study Objective:** to determine the rate and structure of chromosomal abnormalities using Next Generation Sequencing (NGS) in embryos obtained with the help of assisted reproductive technologies (ART) in couples with chromosomal translocations.

Глинкина Жанна Ивановна (автор для переписки) — д. б. н., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс». 119532, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 111, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3567-5703. E-mail: janna435@yandex.ru (Окончание на с. 26.)



**Study Design:** observational cross-sectional study.

**Materials and Methods.** Study material was trophoblast cells of 236 embryo from 54 couples, where one partner had modified karyotype; patients' age was 28 to 42 years. Diagnostics was performed under NGS method using MiSeq device (Illumina). Data were processed with BlueFuse Multi software.

**Study Results.** Embryos with pathologies were statistically more numerous in couples with reciprocal karyotype translocations. The share of embryos with aneuploidy of chromosomes not involved into translocation was statistically higher in couples with Robertsonian karyotype translocations.

**Conclusion.** Illumina-based NGS is a useful preventive method in pre-implantation genetic testing of structural recombinations; it can be recommended to prevent miscarriage and delivery of a sick child during ART programs in couples with modified karyotype.

**Keywords:** pre-implantation genetic testing, Robertsonian translocation, reciprocal translocation, chromosomal pathology, Next Generation Sequencing, extracorporal fertilization.

**Contribution:** Glinkina, Zh.I. — conduct of the genetic research and data interpretation, patient ART counselling with pre-implantation genetic testing; Kulakova, E.V. — ART program implementation (stimulation, oocyte acquisition, etc.) in patients with genetic disorders, patient counselling, statistical data processing; Dmitrieva, N.V., Mosesova, Yu.E. and Gubaeva, Z.M. — ART program implementation (stimulation, oocyte acquisition, etc.) in patients with genetic disorders, medical records handling, patient counselling; Gohberg, Ya.A. — medical records handling, literature review.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Glinkina Zh.I., Kulakova E.V., Dmitrieva N.V., Mosesova Yu.E., Gubaeva Z.M., Gohberg Ya.A. Pre-implantation Embryo Testing Using the Next Generation Sequencing in Couples with Karyotype Translocation. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 25–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-25-29

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время учеными разных стран доказано, что у пациентов с нарушением репродуктивной функции (НРФ) генетические изменения встречаются в разы чаще, чем в общей популяции [1, 2]. «Золотым стандартом» генетического обследования супружеских пар с НРФ стало цитогенетическое исследование лимфоцитов крови (исследование кариотипа). Частота структурных перестроек в хромосомах у этой группы пациентов может варьировать от 1,8% до 8%. В общей популяции хромосомные изменения встречаются с частотой от 0,1% до 0,5% [1, 2]. На сегодняшний день насчитывают около 800 вариантов хромосомных аномалий, связанных с изменением числа хромосом или их структуры.

Хромосомные транслокации являются самой частой структурной перестройкой кариотипа. Транслокации подразделяют на робертсоновские и реципрокные.

При робертсоновских транслокациях происходит слияние двух акроцентрических хромосом с образованием одной метацентрической или субметацентрической хромосомы. Кариотип пациента содержит 45 хромосом.

При реципрокных транслокациях происходит взаимный обмен участками между хромосомами. В этом случае кариотип пациента содержит 46 хромосом.

Сбалансированные хромосомные перестройки, как правило, не влияют на здоровье человека. Однако у носителей хромосомных изменений в мейозе могут формироваться гаметы с несбалансированными вариантами. Эмбрионы, зачатые из таких половых клеток, будут иметь патологию кариотипа,

которая может привести как к рождению генетически больного ребенка, так и к остановке развития беременности, способствовать самопроизвольному ее прерыванию.

С учетом вышесказанного следует помнить, что наличие хромосомных aberrаций в кариотипе у пациентов программы ВРТ приводит к снижению числа благоприятных исходов.

В рамках ЭКО профилактические мероприятия должны сводиться к селекции и переносу только здорового эмбриона в полость матки. Решить эту задачу возможно, применяя преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), которое проводится обычно на клетках, полученных от пятидневных бластоцист.

ПГТ-СП (преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек) у пациентов с измененным кариотипом является одним из главных звеньев в цепочке профилактических мероприятий по предотвращению не только рождения больного ребенка, но и наступления беременности большим плодом [3].

При проведении ПГТ-СП у пациентов с нарушениями в кариотипе необходимо не только изучить хромосомы, вовлеченные в транслокацию, но и дополнительно исследовать их на самые распространенные хромосомные нарушения (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса).

До настоящего времени основными методами ПГТ-СП были FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), количественная флуоресцентная ПЦР, aCGH (сравнительная геномная гибридизация). Однако эти методы имеют ряд принципиальных ограничений и не всегда отражают полную картину исследования хромосомного набора эмбриона.

Гохберг Яэль Александровна — ординатор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2548-1682. E-mail: Dr.yaelgokhberg@g.mail.ru

Губаева Залина Мухамедкамовна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ. 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 3707-6467. E-mail: zalinagubaeva@mail.ru

Дмитриева Наталья Викторовна — к. м. н., ведущий эксперт-репродуктолог, руководитель отделения осложненных форм бесплодия Университетской клиники репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова»; доцент кафедры репродуктивной медицины ФГАУ ВО РУДН. 115487, Россия, г. Москва, пр-т Андропова, д. 42, кор. 1. E-mail: dmitrieva-doc@yandex.ru

Кулакова Елена Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8160-9932. E-mail: evkulakova@mail.ru

Мосесова Юлия Евгеньевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «НЕКСТ ДЖЕНЕРЭЙШН КЛИНИК». 107140, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 3, стр. 3. E-mail: mosesiva1@mail.ru (Окончание на с. 25.)

Современный метод высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) сейчас вытесняет другие методы ПГТ и находит все более широкое применение в клиниках ВРТ за рубежом и в России. Секвенирование более четко указывает не только на анеуплоидии, но и на наличие делеций/дупликаций. Принцип NGS принципиально отличается от принципов других методов ПГТ. Данный метод основан на определении последовательности нуклеиновых кислот.

ПГТ-СП методом NGS завоевывает все большую популярность при диагностике хромосомных нарушений у эмбриона. Публикации авторов из разных стран указывают на успешное применение секвенирования нового поколения у пациентов с нарушенным кариотипом [4, 5].

**Цель исследования:** определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом NGS у эмбрионов, полученных в программе ВРТ у супружеских пар с хромосомными транслокациями.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены супружеские пары, в которых у одного из супругов в кариотипе была выявлена хромосомная перестройка. Пары разделили на две группы — с робертсоновскими и с реципрокными транслокациями в кариотипе.

Работа проводилась с 2015 по 2019 год в Клиническом госпитале на Яузе, Центре генетических исследований «Хайтек Генетикс».

Критерием включения стало наличие хромосомной перестройки в кариотипе, критерием исключения — нормальный кариотип.

Материалом исследования служили клетки трофэктодермы 236 эмбрионов, полученных от 54 супружеских пар, в которых у одного из супругов отмечали изменения кариотипа; возраст женщин составлял от 28 до 42 лет.

Стимуляцию суперовуляции проводили согласно стандартным протоколам в зависимости от гормонального профиля и индивидуальных особенностей женщины.

Диагностика осуществлялась методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina. Данные, полученные прибором, обрабатывали с помощью программного обеспечения BlueFluse Multi (рис.).

Для тестирования брали клетки 5–6-дневных эмбрионов, полученных в программе ВРТ. Все эмбрионы были получены оплодотворением методом ИКСИ. Диагностику производили согласно протоколу Illumina. Перед секвенированием осуществляли полногеномную амплификацию ДНК клеток трофэктодермы. Анализ качества полученного продукта WGA проводили с помощью электрофореза.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного критерия Фишера (программа Statistica 7.0). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Представляет интерес исследование частоты и структуры хромосомной патологии у эмбрионов в зависимости от пола носителя хромосомной аберрации в семье. Всего у 54 пар проведены 65 циклов стимуляции суперовуляции. Для секвенирования были пригодны 236 эмбрионов. Анализ результатов секвенирования показал, что из 236 эмбрионов 51 имел нормальный молекулярный кариотип, а 153 — хромосомную патологию. Частота и структура хромосомной патологии, выявленной у эмбрионов, подробно представлена в таблицах 1 и 2.

Эмбрионов с патологией было статистически значимо больше у супружеских пар с реципрокными транслокациями в кариотипе (табл. 3).

Рис. Примеры анализов результатов секвенирования клеток трофэктодермы методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina в программе BlueFluse Multi у пациентов с хромосомными транслокациями в кариотипе. А — Seq(1q42->1q44)×3, (5q13->5q35.3)×1, (X)×2. Выявлены дополнительный генетический материал участка 1q42->1q44 хромосомы 1 и недостача генетического материала участка 5q13->5q35.3 хромосомы 5. Б — Seq(5q23.3-5q35.3)×1, (20p13-20p12.1)×3, (X)×2. Выявлены недостача генетического материала участка 5q23.3-5q35.3 хромосомы 5 и дополнительный генетический материал участка 20p13-20p12.1 хромосомы 20. В — Seq(2q32.2->2q37.2)×3, (7q33->7q36.3)×1, (X)×2. Выявлены дополнительный генетический материал участка 2q32.2->2q37.2 хромосомы 2 и недостача генетического материала участка 7q33->7q36.3 хромосомы 7. Г — Seq(4q21.1->4q35.2)×1, (6p25.3->6p21.1)×3, (XY)×1. Выявлены недостача генетического материала участка 4q21.1->4q35.2 хромосомы 4 и дополнительный генетический материал участка 6p25.3->6p21.1 хромосомы 6

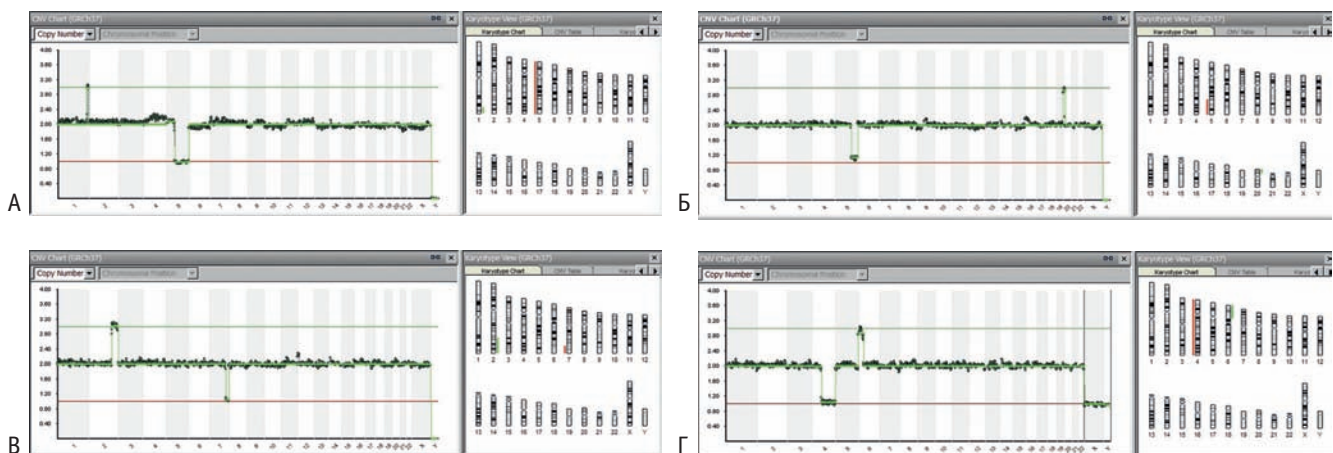


Таблица 1

Результаты преимплантационного генетического тестирования структурных перестроек методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар, в которых один из супругов является носителем хромосомной транслокации

Виды транслокации	Носитель транслокации	Группы	Средний возраст женщин, годы	Количество циклов ВРТ	Количество полученных эмбрионов	Количество эмбрионов, пригодных для секвенирования	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом и с мозаицизмом	Эмбрионы с патологией
Реципрокная (28 пар)	муж (17)	1	32,00 ± 0,80	20	77	72	11	5	56
	жена (11)	2	33,69 ± 1,11	13	51	50	8	5	37
Робертсоновская (26 пар)	муж (16)	3	35,06 ± 1,16	19	68	66	19	13	34
	жена (10)	4	34,31 ± 1,15	13	50	48	13	9	26

Таблица 2

Структура хромосомной патологии, выявленной при преимплантационном генетическом тестировании структурных перестроек методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар, в которых один из супругов является носителем хромосомной транслокации

Виды транслокации	Носитель транслокации	Несбалансированные эмбрионы	Несбалансированные эмбрионы с мозаицизмом	Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию	Эмбрионы несбалансированные и с анеуплоидией	Другая патология
Реципрокная	муж	24	5	11	14	2
	жена	17	11	4	5	–
Робертсоновская	муж	10	1	16	5	2
	жена	10	–	11	5	–

Таблица 3

Статистическая значимость различий между группами сравнения, p

Сравниваемые группы	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом и с мозаицизмом	Эмбрионы с патологией	Несбалансированные эмбрионы	Несбалансированные эмбрионы с мозаицизмом	Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию	Эмбрионы несбалансированные и с анеуплоидией	Другая патология
1 и 2	0,5535	0,3883	0,3929	0,47	<b>0,011</b>	0,2	0,139	0,36
1 и 3	<b>0,0429</b>	<b>0,0238</b>	<b>0,0011</b>	0,146	0,26	<b>0,0063</b>	0,187	0,487
2 и 4	0,1377	0,1718	<b>0,0328</b>	0,37	<b>0,0014</b>	<b>0,0049</b>	0,392	–
3 и 4	0,5064	0,5483	0,4644	0,32	0,567	0,459	0,449	0,3169

Процент эмбрионов с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию, был статистически выше у супружеских пар с робертсоновскими транслокациями в кариотипе, что совпадает с данными других авторов [6], которые показали, что соотношение спорадических анеуплоидий и анеуплоидий, связанных с хромосомами, вовлеченными в транслокацию, 50 на 50 процентов.

У супружеских пар с реципрокными транслокациями найдена статистически значимая зависимость количества эмбрионов с несбалансированным кариотипом и мозаицизмом от пола носителя транслокации, чего не отмечалось в группе с робертсоновскими транслокациями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день современные диагностические морфокинетические предикторы не отражают генетический статус эмбриона [7]. Только быстрое развитие новых молекулярно-генетических методов исследования изменяет известные представления о НРФ: о возможных причинах бесплодия, остановки развития беременности.

Пациенты с изменениями в кариотипе представляют собой одну из самых сложных групп, получающих лечение методами ВРТ. Женщины из этих пар в основном имеют тяжелый отягощенный анамнез: выкидыши, неразвивающиеся беременности, малое кесарево сечение, проблемы

с эндометрием и т. д. Включая их в программы ЭКО, врачи сталкиваются с проблемами не только гинекологическими, но и генетическими.

Расходятся мнения исследователей разных стран по поводу включения супружеских пар с измененным кариотипом у кого-либо из супругов, но не имеющих бесплодия, в программу ВРТ. Одни считают, что у пациенток из таких пар может наступить самостоятельная беременность плодом без хромосомной патологии, другие полагают, что нельзя рисковать здоровьем женщины и необходимо сократить время до наступления долгожданной беременности здоровым плодом.

J. Wang и соавт. [8] показали, что процент эмбрионов с анеуплоидией ниже, когда в перестройку хромосом в кариотипе вовлечены акроцентрические хромосомы (5,9% против 14,8%). Они не нашли статистически значимую зависимость между полом носителя перестройки и уровнем патологии у эмбрионов [8].

Тот факт, что у эмбрионов пациентов с транслокациями в кариотипе отмечаются анеуплоидии хромосом, не вовлеченных в перестройку, указывает на необходимость тестировать эмбрионы у них на все хромосомы [6]. Таким образом, метод NGS, который позволяет это делать, имеет большие преимущества в диагностике по сравнению с другими применяемыми методами.

При медико-генетическом консультировании таких пациентов врач-генетик может представить им только вероятностные риски возникновения хромосомной патологии у ребенка. Для решения вопроса о пролонгировании самостоятельно наступившей беременности женщине необходимо пройти пренатальную диагностику. В случае необходимости прерывания беременности у пациентки возможна, помимо осложнений от процедуры прерывания, еще и психологическая травма.

С учетом вышесказанного, по нашему мнению, во время медико-генетического консультирования пациентке должны быть предложены все существующие на сегодняшний день методы профилактики наступления у нее беременности плодом с хромосомным нарушением.

Полученные результаты исследования молекулярного кариотипа у эмбрионов пациентов со структурными перестройками хромосомного набора способствуют более пол-

ному пониманию процесса мейоза у таких людей. Новые знания в области данного процесса помогут разрабатывать более современные методы преимплантационного тестирования и четких расчетов риска возникновения у ребенка хромосомной патологии в зависимости от вида транслокации, от пола носителя данного нарушения и т. д. [8].

Наше исследование показало, что применение секвенирования нового поколения с использованием платформ компании Illumina может служить хорошим профилактическим методом в ПГТ-СП. J.F.C. Chow и соавт. также подтвердили, что метод NGS у пациентов с транслокациями в кариотипе — самый точный для выявления патологии у эмбрионов. Они ретроспективно исследовали продукт WGA после aCGH методом NGS, и в ряде случаев, когда aCGH показал норму, метод NGS обнаружил *de novo* изменения участков хромосом и низкий уровень мозаицизма [4].

Как продемонстрировано выше, метод NGS дает возможность четко диагностировать у эмбрионов не только анеуплоидии, делеции и дупликации, но и мозаицизм.

Особенностью ПГТ является то, что у семей с высоким риском рождения больного ребенка появляется возможность перейти от вероятностного прогнозированию исхода беременности к однозначному.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимплантационная генетическая диагностика методом высокопроизводительного секвенирования является на сегодняшний день самым точным методом выявления генетической патологии у эмбрионов и может быть рекомендована для профилактики невынашивания беременности и рождения больного ребенка в рамках программы ВРТ. В.С.Ф.К. Brunet и соавт. решительно придерживаются того же мнения [5].

Преимплантационная диагностика может стать альтернативой пренатальной диагностике для фертильных супружеских пар, имеющих высокий риск рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией, которые в случае обнаружения у плода генетической патологии выступают против медицинского аборта по моральным, религиозным или другим мотивам.

Преимплантационное генетическое тестирование помогает решить главную задачу ВРТ — рождение здорового ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jacobs P.A., Melville M., Ratcliffe S., Keay A.J., Syme J. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.* 1974; 37(4): 359–76. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1974.tb01843.x
- Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities among 34 910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arthurs, Denmark. *Hum. Gen.* 1991; 87(1): 81–3.
- Huang C., Jiang W., Zhu Y., Li H., Lu J., Yan J. et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers with two or more unfavorable pregnancy histories: before and after preimplantation genetic testing. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(11): 2325–31. DOI: 10.1007/s10815-019-01585-9
- Lammers J., Reignier A., Splingart C., Moradkhani K., Barrière P., Fréour T. Morphokinetic parameters in hromosomal translocation carriers undergoing preimplantation genetic testing. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 177–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.006

- Wang J., Li D., Xu Z., Diao Z., Zhou J., Lin F. et al. Analysis of meiotic segregation modes in biopsied blastocysts from preimplantation genetic testing cycles of reciprocal translocations. *Mol. Cytogenet.* 2019; 12: 11. DOI: 10.1186/s13039-019-0423-7
- Fodina V., Dudorova A., Alksere B., Dzalbs A., Vedmedovska N., Anderson S. et al. The application of PGT-A for carriers of balanced structural chromosomal rearrangements. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35(suppl.1): S18–23. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632091
- Chow J.F.C., Yeung W.S.B., Lee V.C.Y., Lau E.Y.L., Ng E.H.Y. Evaluation of preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement by a commonly used next generation sequencing workflow. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 224: 66–73. DOI: 10.1016/j.ajogrb.2018.03.013
- Brunet B.C.F.K., Shen J., Cai L., Xie J., Cui Y., Liu J. et al. Preimplantation genetic testing for complex chromosomal rearrangement carriers by next-generation sequencing. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 37(3): 375–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.07.001

Поступила / Received: 26.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 29.11.2019



# Методы улучшения исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозными кистами яичников

Е.И. Анненкова, В.Е. Радзинский

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозными кистами яичников (ЭКЯ), путем разработки алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

**Дизайн:** рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

**Материалы и методы.** Обследованы 82 женщины с бесплодием и ЭКЯ. На основании предыдущего опыта лечения пациенток и с учетом данных литературы разработан алгоритм диагностики и лечения бесплодия у женщин с ЭКЯ, проведено исследование его эффективности. Пациентки разделены на две группы: группа 1 — 38 женщин, при ведении которых был использован стандартный комплекс лечебно-диагностических мероприятий; группа 2 — 44 пациентки, при лечении которых применяли разработанный нами алгоритм. Сравнивали частоту и особенности наступления беременности в зависимости от подхода к ведению женщин с ЭКЯ.

**Результаты.** В группе 1 беременность наступила у 14 (36,8%) пациенток, в группе 2 — у 30 (68,2%) ( $p = 0,005$ ), при этом беременность была спонтанной у 6 (42,9%) из 14 пациенток группы 1 и у 21 (70,0%) из 30 участниц группы 2 ( $p = 0,002$ ). Частота беременности после хирургического лечения пациенток с бесплодием и ЭКЯ — 21,4% в группе 1 и 20,0% в группе 2. После повторных операций беременность наступила у 5 (35,7%) из 14 участниц группы 1 и у 3 (10%) пациенток группы 2 ( $p = 0,031$ ).

**Заключение.** Продемонстрирована клиническая эффективность применения разработанного алгоритма, который позволяет автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ, снизить длительность принятия врачебных решений и прогнозировать исходы лечения бесплодия.

**Ключевые слова:** эндометриозные кисты яичников, бесплодие, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

**Вклад авторов:** Анненкова Е.И. — отбор и обследование пациенток, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Радзинский В.Е. — проверка критически важного содержания, редакция текста рукописи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Анненкова Е.И., Радзинский В.Е. Методы улучшения исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозными кистами яичников. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 30–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-30-33



# Methods to Improve the Treatment Outcomes for Infertility Associated with Endometriomas

E.I. Annenkova, V.E. Radzinsky

People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

## ABSTRACT

**Study Objective:** to improve the treatment outcomes of infertility associated with endometriomas, by developing a diagnostic and treatment algorithm.

**Study Design:** randomised comparative study in parallel groups.

**Materials and Methods.** 82 women with infertility and endometriomas were evaluated. An infertility diagnostic and treatment algorithm for patients with endometriomas was developed on the basis of previous therapies and taking into account literature data; and its efficiency was tested. Patients were allocated to one of two groups: group 1 — 38 patients managed with a traditional set of diagnostic and therapeutic tools; group 2 — 44 patients managed with the help of our new algorithm. We compared the rate and characteristics of pregnancies depending on the method used to manage patients with endometriomas.

**Study Results.** In group 1, 14 (36.8%) patients conceived, whereas in group 2, 30 (68.2%) ( $p = 0.005$ ) patients were pregnant; pregnancies were spontaneous in 6 (42.9%) out of 14 patients in group 1 and in 21 (70.0%) out of 30 patients in group 2 ( $p = 0.002$ ). The rate of pregnancies after surgical treatment of infertility and endometriomas was 21.4% and 20.0% in group 1 and group 2, respectively. After a repeated surgery, 5 (35.7%) out of 14 patients in group 1 and 3 (10%) patients in group 2 ( $p = 0.031$ ) managed to conceive.

**Conclusion.** The clinical efficiency of the new algorithm was demonstrated; it allows automating the selection of the management strategy for patients with endometriomas, reducing the time required for medical decisions, and forecasting infertility treatment outcomes.

**Keywords:** endometriomas, infertility, pregnancy, assisted reproductive technologies.

Анненкова Елена Игоревна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1246-5632. E-mail: mdannenkova@mail.ru  
Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

**Contribution:** Annenkova, E.I. — patients selection and evaluation, thematic publications reviewing, collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Radzinskiy, V.E. — review of critically important material, manuscript editing, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Annenkova E.I., Radzinskiy V.E. Methods to Improve the Treatment Outcomes for Infertility Associated with Endometriomas. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 30–33. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-30-33

**ВВЕДЕНИЕ**

По современным представлениям, эндометриоз — это хроническое доброкачественное эстроген-зависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Распространенность данного заболевания составляет 5–10% [1–3].

У 44% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются эндометриодные кисты яичников (ЭКЯ), которые нередко сочетаются с трубным бесплодием [4, 5]. ЭКЯ является наиболее частым проявлением генитального эндометриоза и встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [5–7].

Существует общее мнение, что ЭКЯ диаметром до 3 см следует оставлять без лечения [8, 9]. Однако возникают два вопроса: какова максимальная продолжительность выжидательной тактики и следует ли ее применять у всех пациенток с эндометриозом? Несомненно, выжидательную тактику нужно исключить у женщин с тазовой болью; в таких случаях хирургическое вмешательство является методом выбора [9, 10]. Однако тактика лечения при отсутствии клинических проявлений до настоящего времени активно дискутируется. Установлено, что образование ЭКЯ приводит к снижению овариального резерва, и данный процесс прогрессирует, если ЭКЯ остается в структуре яичниковой ткани или тем более увеличивается в размерах [11, 12]. Уменьшение овариального резерва приводит к снижению фертильности у таких пациенток и наступлению преждевременной менопаузы [13].

Кроме того, наличие ЭКЯ вызывает образование спаек между яичником, маточной трубой и широкой связкой матки, что также уменьшает вероятность наступления беременности. Все эти данные свидетельствуют в пользу хирургического лечения ЭКЯ, особенно у молодых женщин с бесплодием [14–16]. Однако известно, что хирургическое лечение тоже снижает овариальный резерв яичников, способствуя тем самым репродуктивному старению и ускоряя наступление менопаузы, особенно в случае повторных операций [10, 15].

Вышеизложенное подтверждает необходимость проведения исследований, направленных на совершенствование тактики ведения женщин с бесплодием и ЭКЯ.

**Цель исследования:** улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, путем разработки алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В 2017–2019 г. на базе Центральной клинической больницы № 1 филиала НЧУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», филиала № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России обследованы 82 женщины с бесплодием и ЭКЯ. Их средний возраст составил 32,8 года (от 18 до 45 лет).

На основании предыдущего опыта лечения данной категории пациенток и с учетом данных литературы нами разработан алгоритм диагностики и лечения бесплодия, представ-

ленный на *рисунке 1*. Проведено исследование клинической эффективности применения предложенного подхода к ведению пациенток с ЭКЯ и бесплодием. Участницы конвертным методом рандомизированы на две группы: группу 1 составили 38 женщин, при ведении которых был использован стандартный комплекс лечебно-диагностических мероприятий; в группу 2 вошли 44 пациентки, при лечении которых применяли разработанный нами алгоритм.

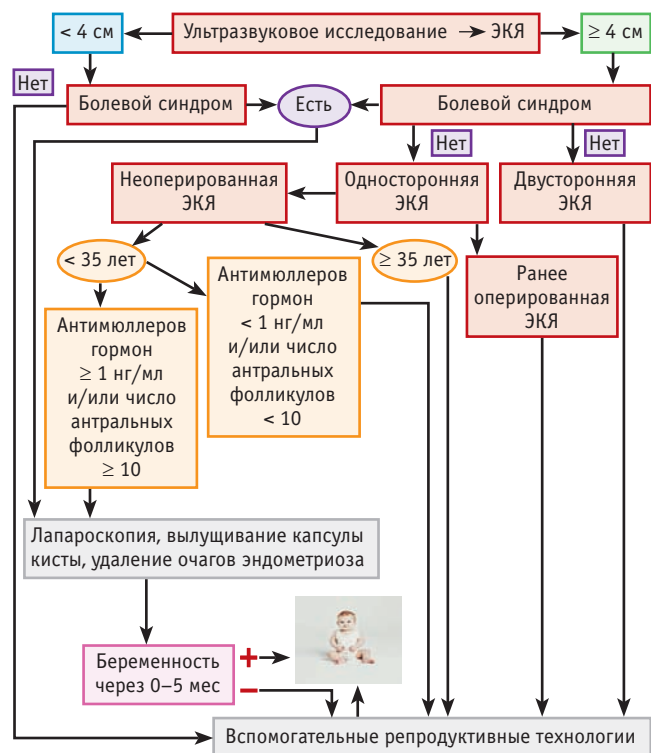
Длительность наблюдения составила 1 год после лечения. В ходе исследования проводили комплексное обследование и лечение пациенток с применением хирургических методов и/или ВРТ, а также оценивали исходы лечения и анализировали частоту наступления беременности.

Сравнивали частоту наступления беременности в зависимости от подхода к ведению пациенток с ЭКЯ: спонтанная беременность, беременность, возникшая после одной или нескольких операций, с применением ВРТ.

Хирургическое лечение ЭКЯ осуществлялось лапароскопическим доступом в соответствии с принципом максимального сохранения ткани яичника и овариального резерва.

Для обеспечения удобства использования алгоритма нами разработана программа принятия врачебных решений в ходе ведения женщин с бесплодием и ЭКЯ, которая позволила автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ.

**Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения бесплодия у пациенток с эндометриодными кистами яичников (ЭКЯ)**





На рисунках 2, 3 представлен интерфейс программы, этапы введения данных и получения результата в виде рекомендации и прогноза.

По нашему мнению, после выявления ЭКЯ по результатам УЗИ при определении дальнейшей тактики ведения необходимо принимать во внимание следующие характеристики: возраст, ранее проведенное хирургическое лечение по поводу ЭКЯ, наличие болевого синдрома, размер кисты (4 см и более или менее 4 см), наличие сохраненного овариального резерва.

Размеры кисты менее 4 см и отсутствие болевого синдрома позволяют рекомендовать пациентке ВРТ. Женщинам с размерами ЭКЯ менее 4 см и тазовыми болями следует выполнять хирургическое лечение. При этом в ходе лапароскопии производятся вылушивание капсулы кисты и удаление очагов эндометриоза. Аналогичный подход применяется и в ходе лечения пациенток с односторонними кистами более 4 см и болевым синдромом, которым ранее хирургическое лечение ЭКЯ не выполняли.

Основным методом ВРТ в настоящем исследовании было ЭКО, при необходимости — с дополнительной процедурой инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита. Использовался стандартный протокол, включающий индукцию суперовуляции, пункцию фолликулов и получение ооцитов, инсеминацию ооцитов и культивирование эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки с после-

дующей поддержкой лютеиновой фазы и диагностикой беременности.

Тактика ведения пациенток в программах ВРТ с крупными ЭКЯ и с впервые выявленными кистами включала удаление кист (при больших размерах — свыше 6 см) и использование свежих циклов.

Стандартный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток группы 1 включал оперативное лечение (удаление) кист размерами более 3 см или проведение длительной (до 6 месяцев) медикаментозной терапии с использованием гестагенов.

Осложнений при пункциях больших кист в ходе проведения исследования не было.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакетов программ Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Для всех качественных показателей были рассчитаны частоты встречаемости признаков в процентах от численности групп. Различия между группами по количественным показателям с использованием попарных межгрупповых сравнений оценивали при помощи рангового непараметрического критерия Манна — Уитни. Достоверность множественных и попарных межгрупповых различий подтверждалась при недостижении  $p$  порогового уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

Рис. 2. Вид меню программы поддержки принятия решений до введения данных пациентки

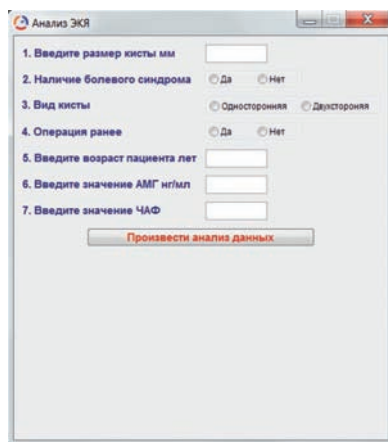
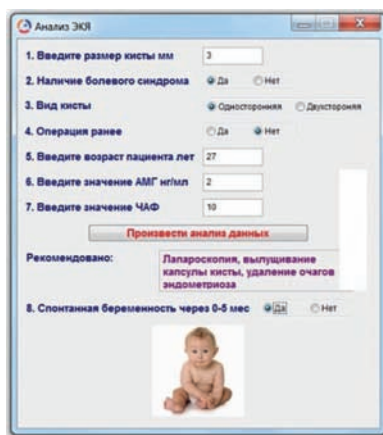


Рис. 3. Интерфейс программы после анализа данных пациентки



## РЕЗУЛЬТАТЫ

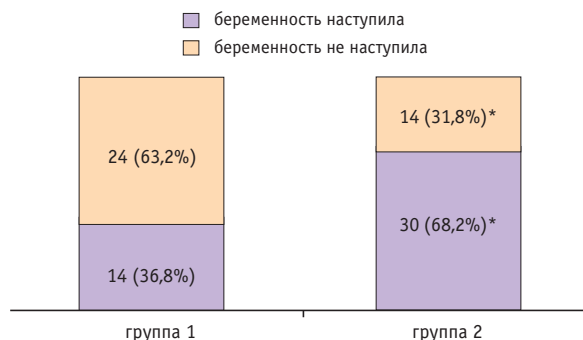
Клиническая эффективность предложенного подхода к ведению пациенток с ЭКЯ и бесплодием была статистически значимо выше в группе 1: беременность наступила у 14 (36,8%) пациенток, тогда как в группе 2 — у 30 (68,2%) ( $p = 0,005$ ) (рис. 4).

Анализ особенностей наступления беременности в зависимости от подхода к ведению женщин с бесплодием и ЭКЯ показал, что спонтанная беременность наступила у 6 (42,9%) из 14 пациенток группы 1 и у 21 (70,0%) из 30 участниц группы 2, которых вели в соответствии с предложенным нами алгоритмом ( $p = 0,002$ ). Частота беременности после хирургического лечения пациенток с бесплодием и ЭКЯ — 21,4% в группе 1 и 20,0% в группе 2.

После повторных операций беременность наступила у 5 (35,7%) из 14 участниц группы 1, тогда как в группе женщин, которых вели в соответствии с разработанным нами подходом, таких случаев было только 3 (10%) ( $p = 0,031$ ).

Рис. 4. Частота наступления беременности в зависимости от подхода к ведению пациенток с бесплодием и эндометриозными кистами яичников.

\*  $P = 0,005$



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность применения разработанного алгоритма диагностики и выбора метода лечения женщин с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) и бесплодием. Для удобства его применения в повседневной практической деятельности специалистов была разработана программа поддержки принятия врачебных решений в ходе ведения женщин с бесплодием и ЭКЯ.

Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [2, 7, 10]. В настоящее время многие исследователи полагают, что к вопросу о хирургическом лечении ЭКЯ малого размера следует подходить очень внимательно. Небольшие по размерам кисты не следует лечить хирургическим путем, особенно у пациенток старше 35 лет. У женщин с диагностированным бесплодием и у тех, кто не смог забеременеть самостоятельно в течение 1–1,5 года регулярной половой жизни без контра-

цепции, а также при наличии противопоказаний к проведению программы ЭКО следует рассматривать хирургический метод лечения [8]. У пациенток с бесплодием и ЭКЯ диаметром более 4 см также нужно проводить оперативное лечение из-за риска разрыва кист или их перекрута.

Мы полагаем, что использование предложенной и апробированной в рамках работы программы дало возможность автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ, повысить точность и снизить длительность принятия врачебных решений, позволяя специалисту получать рекомендации по ведению таких женщин и прогнозировать исходы лечения бесплодия.

Необходимо отметить, что для внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику целесообразно внести изменения в действующие рекомендации по эндометриозу, согласно которым необходимо удаление эндометриоидных кист во всех ситуациях, за исключением рецидивирующих эндометриоидных кист диаметром до 3 см.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смирнова Т.А., Жукович А.С. Современные аспекты лечения эндометриоидных кист яичников малого размера у пациенток репродуктивного возраста. *Мед. журн.* 2019; 2: 108–14. [Smirnova T.A., Zhukovich A.S. Modern aspects of treatment of endometriotic ovarian cysts is a small size in women of reproductive age. *Med. J.* 2019; 2: 108–14. (in Russian)]
2. Li X., Zeng C., Zhou Y.F., Yang H.X., Shang J., Zhu S.N. et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130(16): 1932–7. DOI: 10.4103/0366-6999.211892
3. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(3): 497–502. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000295
4. Мешкова О.А., Дигаева М.А., Богданов Д.Ю., Саакова А.Л. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения. *Эндоскопическая хирургия.* 2015; 21(4): 69–75. [Meshkova O.A., Digaeva M.A., Bogdanov D.Yu., Saakova A.L. Secondary infertility: incidence and current methods of treatment. *Endoscopic Surgery.* 2015; 21(4): 69–75. (in Russian)]. DOI: 10.17116/endoskop201521469-75
5. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Красильникова Л.В., Арешян К.А., Мячина Ю.М., Воронова О.В. Прогнозирование рецидива эндометриоидных кист яичников. *Фарматека.* 2017; 12(345): 51–5. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Krasilnikova L.V., Areshyan K.A., Myachina Yu.M., Voronova O.V. Prediction of recurrence of endometrioid ovarian cysts. *Pharmatheca.* 2017; 12(345): 51–5. (in Russian)]
6. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G., Palumbo P., D'Alfonso A., Iorio R. et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod. Biol.* 2019; 19(3): 225–9. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.08.002
7. Han S., Lee H., Kim S., Joo J., Suh D., Kim K. et al. Risk factors related to the recurrence of endometrioma in patients with long-term postoperative medical therapy. *Ginekol. Pol.* 2018; 89(11): 611–17. DOI: 10.5603/GP.a2018.0105
8. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
9. Schliep K.C., Mumford S.L., Peterson C.M., Chen Z., Johnstone E.B., Sharp H.T. et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum. Reprod.* 2015; 30(10): 2427–38. DOI: 10.1093/humrep/dev147
10. Nowak-Psiorz I., Cieciewicz S.M., Brodowska A., Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28(3): 407–13. DOI: 10.17219/acem/90767
11. Seyhan A., Ata B., Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(6): 422–8. DOI: 10.1055/s-0035-1567820
12. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD004992. DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3
13. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K., Seyhan A., Oral Yilmaztepe A., Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2013; 28(8): 2140–5. DOI: 10.1093/humrep/det123
14. Al-Obaidy K.I., Idrees M.T. Endometriosis with cystic degeneration: a rare disease of males. *Int. J. Surg. Pathol.* 2019; 27(3): 311–14. DOI: 10.1177/1066896918797438
15. Owczarek D., Malinowski A., Wilczynski M. Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts. *Prz. Menopauzalny.* 2018; 17(1): 22–7. DOI: 10.5114/pm.2018.74899
16. Ofer A., Shulman L.P., Singh S.S. Improving the treatment and management of endometriosis: improving the treatment and management of endometriosis: an overview of current and novel approaches. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(5): 672. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.022

Поступила / Received: 18.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 30.11.19



# Возможности таргетной терапии и уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена у пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе

Н.В. Артымук<sup>1</sup>, Е.Л. Харенкова<sup>2</sup>, О.А. Тачкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup> ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.М. Беляева»; Россия, г. Кемерово

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OHE<sub>1</sub>) и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена (16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>) в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) в перименопаузе и оценить эффективность ее терапии с применением индол-3-карбинола (ИЗС).

**Дизайн:** ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** В исследование включены 68 пациенток в возрасте перименопаузы. I (основную) группу составили 34 женщины с простой ГЭ, без атипии (диагноз устанавливался на основании результатов гистологического исследования эндометрия). Во II группу (группу сравнения) вошли 34 пациентки без пролиферативных заболеваний эндометрия. Двадцати пациенткам I группы была назначена терапия Индинолом по 1 капсуле 3 раза в день (ИЗС в дозе 300 мг/сут) в течение 3 месяцев. До лечения участницам обеих групп и после него в I группе проведены ультразвукография органов малого таза, гистероскопия с биопсией эндометрия, количественное определение в моче содержания метаболитов 2-OHE<sub>1</sub> и 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У пациенток I группы зарегистрирован более низкий уровень 2-OHE<sub>1</sub>, чем у женщин II группы: 60,51  $\pm$  10,24 нг/мг против 66,36  $\pm$  13,94 нг/мг (p = 0,053), а уровень агрессивного метаболита 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> — более высокий: 29,09  $\pm$  11,87 нг/мг против 24,64  $\pm$  9,14 нг/мг (p = 0,087). Соотношение 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> в I группе статистически значимо ниже, чем во II группе: 2,3  $\pm$  0,8 против 2,9  $\pm$  1,2 (p = 0,008). После проведения курса терапии отмечено повышение коэффициента 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> в 1,3 раза по сравнению с его показателем до начала лечения, преимущественно за счет снижения количества агрессивного метаболита 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> в 1,8 раза (до лечения — 35,58  $\pm$  14,84 нг/мг, после — 20,05  $\pm$  3,5 нг/мг; p < 0,001). Рецидивы гиперпластических процессов эндометрия через 6 мес после терапии, а также побочные эффекты при приеме препарата отсутствовали.

**Заключение.** ГЭ у женщин в перименопаузе сопровождается увеличением содержания агрессивных фракций эстрогена. Применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в сутки в непрерывном режиме в течение 3 мес является достаточно эффективным для лечения простой ГЭ, без атипии, что обусловлено, вероятно, снижением уровня 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>, повышением соотношения 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, индол-3-карбинол, метаболиты эстрогенов, 2-гидроксиэстроген, 16 $\alpha$ -гидроксиэстроген.

**Вклад авторов:** Артымук Н.В. — идеология исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Харенкова Е.Л. — сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных; Тачкова О.А. — идеология исследования, разработка дизайна исследования, редактирование и утверждение текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Тачкова О.А. Возможности таргетной терапии и уровни метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена у пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 34–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-34-37



## Target Therapy and Metabolite Levels of 2-Hydroxyestrone and 16 $\alpha$ -Hydroxyestrone in Perimenopause Patients with Endometrial Hyperplasia

N.V. Artyumuk<sup>1</sup>, E.L. Kharenkova<sup>2</sup>, O.A. Tachkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029

<sup>2</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.M. Belyaeva; 22a Oktyabrskiy Ave., Kemerovo, Russian Federation 650066

## ABSTRACT

**Study Objective:** to identify the serum metabolite levels of 2-hydroxyestrone (2-OHE<sub>1</sub>) and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone (16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>) in perimenopause patients with endometrial hyperplasia (EH) and to assess the efficiency of the therapy with indole-3-carbinol (I3C).

**Study Design:** retrospective event-controlled study.

Артымук Наталья Владимировна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artymuk@gmail.com

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 1421-5278. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6537-3460>. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

(Окончание на с. 35.)

**Materials and Methods.** The study enrolled 68 perimenopause patients. Group I (study group) included 34 women with ordinary EH, without any atypia (diagnosis was confirmed histologically). Group II (control group) comprised 34 patients without any proliferative endometrium disorders. 20 patients from group I were treated with I3C therapy (300 mg daily for 3 months). Prior to treatment, all patients in both groups and after therapy – group 1 patients underwent pelvic sonography, hysteroscopy with endometrium biopsy, quantification of urine metabolites of 2-OHE<sub>1</sub> and 16α-OHE<sub>1</sub> (enzyme immunoassay).

**Study Results.** Patients from group I had lower 2-OHE<sub>1</sub> level than group II patients: 60.51 ± 10.24 ng/mg vs. 66.36 ± 13.94 ng/mg (p = 0.053), and aggressive metabolite level of 16α-OHE<sub>1</sub> was higher: 29.09 ± 11.87 ng/mg vs. 24.64 ± 9.14 ng/mg (p = 0.087). 2-OHE<sub>1</sub>/16α-OHE<sub>1</sub> ratio in group I was significantly lower than in group II: 2.3 ± 0.8 vs. 2.9 ± 1.2 ng/mg (p = 0.008). After therapy, the 2-OHE<sub>1</sub>/16α-OHE<sub>1</sub> ratio increased 1.3-fold vs. pre-therapy value, mainly due to reduction in aggressive metabolite 16α-OHE<sub>1</sub> (1.8-fold reduction) (pre-therapy value: 35.58 ± 14.84 ng/mg, post-therapy value: 20.05 ± 3.5 ng/mg; p < 0.001). There were no endometrial hyperplasia or drug-related side effects during 6 months after the therapy.

**Conclusion.** EH in perimenopause women is associated with increase in aggressive estrone fractions. Therapy with I3C 300 mg daily for 3 months is efficient in treatment of uncomplicated EH, likely due to reduction in 16α-OHE<sub>1</sub> level and increase in the 2-OHE<sub>1</sub>/16α-OHE<sub>1</sub> ratio.  
**Keywords:** endometrial hyperplasia, indole-3-carbinol, estrone metabolites, 2-hydroxyestrone, 16α-hydroxyestrone.

**Contribution:** Artyumuk, N.V. — study idea, study design, manuscript preparation; Kharenkova, E.L. — collection of clinical materials, statistical processing, analysis and interpretation of data; Tachkova, O.A. — study idea, study design, manuscript editing and approval.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Artyumuk N.V., Kharenkova E.L., Tachkova O.A. Target Therapy and Metabolite Levels of 2-Hydroxyestrone and 16α-Hydroxyestrone in Perimenopause Patients with Endometrial Hyperplasia. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 34–37. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-34-37

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — заболевание, представляющее спектр морфологических изменений эндометрия, которое характеризуется преимущественно увеличением соотношения железистого компонента к стромальному по сравнению с таковым в нормальном пролиферативном эндометрии. Клиническое значение ГЭ определяется сопутствующим риском прогрессирования до рака эндометрия, а атипичные формы ГЭ рассматриваются как предракочные заболевания [1].

ГЭ отличается тенденцией к длительному течению и частому рецидивированию, сопровождается маточными кровотечениями и развитием анемии. К возникновению ГЭ приводят нарушения центральной регуляции функции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы или ановуляцию. Считается, что в основе развития ГЭ лежит гормональный дисбаланс, который выражается абсолютной или относительной гиперэстрогемией [2, 3]. В дополнение к индукции пролиферативных процессов в эндометрии эстрогены вызывают морфометрические изменения, включающие изменения в типе просветного и железистого эпителия, в количестве и форме желез, соотношении железы и стромы и морфологии эпителиальных клеток [4, 5].

Особую роль в возникновении пролиферативных процессов эндометрия играет жировая ткань [5, 6]. Согласно рекомендациям Британского Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), ГЭ в перименопаузе подлежит хирургическому лечению. Однако при отказе от последнего пациенткам с ГЭ без атипичии возможно местное и системное назначение гестагенов, но оно не всегда является эффективным, а также может иметь ряд побочных эффектов [5, 7].

В последние годы рассматриваются альтернативные подходы к лечению пролиферативных заболеваний. Так, уделяется большое внимание химическим профилактическим средствам, которые воздействуют на эпигеном, таким как индол-3-карбинол (I3C) [8].

В настоящее время выявлена четкая зависимость между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях. Благодаря многочисленным

международным и отечественным исследованиям удалось выделить ряд соединений, активно участвующих в регуляции метаболитов эстрогенов. Одним из таких соединений, корректирующих соотношение 2-гидроксиэстрогена (2-OHE<sub>1</sub>) и 16α-гидроксиэстрогена (16-OHE<sub>1</sub>), является I3C [9].

Недавно на экспериментальной модели показаны канцеро- и кардиопротективный, а также гепатопротективный эффекты I3C [10, 11]. Кроме того, обнаружено, что I3C способствует апоптозу вируса Эпштейна — Барр [12] и влияет на радиочувствительность клеток рака легкого [13].

**Цель исследования** — определить уровни метаболитов эстрогенов 2-OHE<sub>1</sub> и 16α-OHE<sub>1</sub> в сыворотке крови у пациенток с ГЭ в перименопаузе и оценить эффективность терапии с применением I3C.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилось на базе гинекологического отделения Кемеровской областной клинической больницы в 2007–2008 гг.

В исследование включены 68 женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в возрасте от 45 до 53 лет (средний возраст — 47,9 ± 2,6 года). Всем пациенткам по поводу АМК проведена гистероскопия 4-миллиметровым гистероскопом (Karl Storz, Германия) с последующей мануальной вакуум-аспирацией содержимого полости матки (Iras, США). После получения гистологического результата исследования пациентки были распределены по группам.

I группу составили 34 женщины в периоде менопаузального перехода (классификация STRAW) [14] с гистологически подтвержденной простой, без атипичии ГЭ при отсутствии ее гормональной терапии в течение последних 6 месяцев. Во II группу вошли 34 пациентки в периоде менопаузального перехода [13] с гистологически подтвержденным отсутствием ГЭ. ИМТ пациенток обеих групп значимо не отличался и составил в I группе 29,7 ± 2,5 кг/м<sup>2</sup>, во II — 30,2 ± 3,5 кг/м<sup>2</sup> (p = 0,230).

АМК регистрировались ранее у 29 (85,3%) женщин I группы и у 17 (50,0%) пациенток II группы (p < 0,001). Миома

Харенкова Екатерина Леонидовна — к. м. н., врач гинекологического отделения № 2 ГАУЗ КО «Кемеровская ОКБ им. С.В. Беляева». 650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22а. E-mail: Caty-20@rambler.ru (Окончание. Начало см. на с. 34.)

матки выявлена соответственно у 22 (64,7%) и 17 (50,0%) ( $p = 0,92$ ), аденомиоз — у 4 (11,8%) и 3 (8,8%) ( $p = 0,92$ ) участниц. ГЭ в анамнезе была у 11 (32,3%) и 2 (5,2%) женщин ( $p = 0,048$ ). В I группе 18 (52,9%) пациенток имели в анамнезе диагностические выскабливания полости матки по поводу АМК, во II группе — 5 (14,7%) ( $p = 0,046$ ).

Нами проведены общее клиническое и специальное гинекологическое обследование пациенток, ультразвунография органов малого таза аппаратом Siemens ACUSON S2000 (2016), количественное определение в моче соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16α-ОНЕ<sub>1</sub> методом ИФА с использованием набора Estramet 2/16 Elisa (США) по стандартной методике при помощи анализатора MULTISKAN EX (Финляндия).

Содержание общих эстрогенов в моче определяли по формуле:

$$(E_1 + E_2 + E_3) = 0,85 \times (2\text{-ОНЕ}_1 + 16\alpha\text{-ОНЕ}_1) [15].$$

Двадцати пациенткам I группы, подписавшим информированное согласие на лечение препаратом, была назначена терапия Индинолом по 1 капсуле 3 раза в сутки (IЗС в дозе 300 мг/сут) в течение 3 мес с повторным проведением ультразвунографии органов малого таза, гистероскопии с биопсией эндометрия, количественным определением концентрации в моче метаболитов эстрогенов — 2-ОНЕ<sub>1</sub> и 16α-ОНЕ<sub>1</sub>. Участницам II группы лечение не назначалось в связи с отсутствием в гистологическом исследовании данных о ГЭ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>). По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (σ). Визуализацию распределения параметров в группах определяли с помощью соответствующих частотных гистограмм. Сравнение в группах количественных и порядковых признаков проводили с применением непараметрического U-критерия Манна — Уитни для независимых выборок. Показатели до и после лечения сравнивали с использовани-

ем критерия Вилкоксона. Нулевую гипотезу во всех случаях отвергли при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ<sub>1</sub> и 16α-ОНЕ<sub>1</sub> и их соотношение (2-ОНЕ<sub>1</sub>/16α-ОНЕ<sub>1</sub>) у пациенток с АМК и наличием либо отсутствием ГЭ в период менопаузального перехода представлены в *таблице 1*.

У пациенток I группы выявлено более низкое содержание 2-ОНЕ<sub>1</sub> и более высокое содержание агрессивного метаболита 16α-ОНЕ<sub>1</sub>, а также статистически значимо более низкое соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16α-ОНЕ<sub>1</sub> ( $p = 0,008$ ).

Количество общих эстрогенов в моче у пациенток исследуемых групп статистически значимо не различалось и не превышало возрастную норму ни в одном случае [15].

По данным ультразвунографии, проведенной после курса лечения, толщина эндометрия у всех женщин I группы составляла в среднем  $4,1 \pm 0,3$  мм. Результаты биопсии эндометрия свидетельствовали об отсутствии рецидива ГЭ.

Содержание метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ<sub>1</sub> и 16α-ОНЕ<sub>1</sub> и их соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16α-ОНЕ<sub>1</sub> у пациенток с ГЭ в период менопаузального перехода до и после лечения IЗС представлены в *таблице 2*.

Через 3 мес после начала приема Индинола у пациенток с ГЭ в перименопаузе зарегистрировано статистически значимое снижение уровней метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ<sub>1</sub> и 16α-ОНЕ<sub>1</sub>, количества общих эстрогенов (в 1,3 раза), повышение коэффициента 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16α-ОНЕ<sub>1</sub> в 1,3 раза по сравнению с его показателем до начала терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

IЗС (действующее вещество Индинола) — это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, а также в разных видах капусты. Известно, что IЗС является универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе. Универсальность противоопухолевого действия IЗС обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный

Таблица 1

Содержание метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ<sub>1</sub>) и 16α-гидроксиэстрогена (16α-ОНЕ<sub>1</sub>) и их соотношение у обследованных пациенток, M ± σ

Показатели	I группа (n = 34)	II группа (n = 34)	P
2-ОНЕ <sub>1</sub> , нг/мг	60,51 ± 10,24 (44,56–84,56)	66,36 ± 13,94 (41,05–103,50)	0,052
16α-ОНЕ <sub>1</sub> , нг/мг	29,09 ± 11,87 (15,02–64,39)	24,64 ± 9,14 (14,24–48,00)	0,087
2-ОНЕ <sub>1</sub> /16α-ОНЕ <sub>1</sub>	2,30 ± 0,80 (0,91–4,60)	2,90 ± 1,20 (0,98–5,80)	0,008
Количество общих эстрогенов в моче, нг/мг	76,2 ± 13,0	77,4 ± 14,5	0,720

Таблица 2

Содержание метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ<sub>1</sub>) и 16α-гидроксиэстрогена (16α-ОНЕ<sub>1</sub>) и их соотношение у пациенток с гиперплазией эндометрия до и после лечения Индинолом, M ± σ

Показатели	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	P
2-ОНЕ <sub>1</sub> , нг/мг	64,14 ± 8,31	54,66 ± 13,21	< 0,001
16α-ОНЕ <sub>1</sub> , нг/мг	35,58 ± 14,84	20,05 ± 3,54	< 0,001
2-ОНЕ <sub>1</sub> /16α-ОНЕ <sub>1</sub>	2,26 ± 1,31	3,00 ± 0,76	0,025
Количество общих эстрогенов в моче, нг/мг	84,2 ± 11,3	63,4 ± 12,6	< 0,001

рост, а также индуцировать избирательный апоптоз опухолевых клеток. IЗС нормализует метаболизм эстрогенов, снижая уровень  $16\alpha\text{-OH}\text{E}_1$  — агрессивного метаболита [16, 17].

Высокая клиническая эффективность Индинола как фармакологического корректора гиперпластических процессов в гормонально зависимых тканях подтверждена в исследованиях, проводившихся на моделях диффузных мастопатий, миомы матки и дисплазий шейки матки [18–20]. У женщин с простой, без атипии ГЭ применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в день (IЗС в дозировке 300 мг/сут) в непрерывном режиме в течение 3 мес способствовало статистически значимому уменьшению уровня  $16\alpha\text{-OH}\text{E}_1$ , повышению соотношения  $2\text{-OH}\text{E}_1/16\alpha\text{-OH}\text{E}_1$ , что объясняется патогенетически обоснованным механизмом его лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия.

Прогресс молекулярной биологии, эндокринологии в изучении пролиферативных заболеваний позволил обозначить

ряд важных факторов, составляющих гормонозависимую часть их патогенеза. Очевидно, что, блокируя основные каналы поступления сигналов, стимулирующих пролиферацию (а один из путей — гормонозависимый), можно рассчитывать на успех в профилактике и лечении этой патологии [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у женщин в перименопаузе сопровождается увеличением содержания агрессивных фракций эстрогена. Применение Индинола по 1 капсуле 3 раза в сутки в непрерывном режиме в течение 3 мес может быть эффективным методом лечения простой, без атипии ГЭ, что обусловлено, вероятно, снижением уровня агрессивного метаболита  $16\alpha\text{-OH}\text{E}_1$  и повышением соотношения  $2\text{-OH}\text{E}_1/16\alpha\text{-OH}\text{E}_1$ . Необходимы дальнейшие многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования для подтверждения эффективности этого подхода.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(2): 232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
- Коренная В.В., Масс Е.Е., Колода Ю.А., Полева Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2016; 3: 34–9. [Korennyaya V.V., Mass Ye.Ye., Koloda Yu.A., Poletova T.N. Hyperplastic endometrial processes: the new approach to the problem effective pharmacotherapy. *Endocrinology.* 2016; 3: 34–9. (in Russian)]
- Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. *Гинекология.* 2018; 20(4): 4–8. [Chernuha G.E., Ilina L.M., Ivanov I.A. Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment. *Gynecology.* 2018; 20(4): 4–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.4-8
- Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27(1): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
- Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J., Colgan T.T.J., Sebastianelli A. Guideline No. 392. Classification and management of endometrial hyperplasia. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2019; 41(12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
- Nieman K.M., Romero I.L., Van Houten B., Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831(10): 1533–41. DOI: 10.1016/j.bbaplp.2013.02.010
- Management of endometrial hyperplasia (green-top Guideline No. 67). RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/> (дата обращения — 15.12.2019).
- Gerhauer C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr. Chem.* 2013; 329: 73–132. DOI: 10.1007/128\_2012\_360
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Аleshikova O.I., Моцкобили Т.А. и др. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. Опухоли репродуктивной системы. 2015; 3: 22–9. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motzkobili T.A., Kuznetsov I.N. The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction. *Tumors of female reproductive system.* 2015; 3: 22–9. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29
- Adwas A.A., Elkhoely A.A., Kabel A.M., Abdel-Rahman M.N., Eissa A.A. Anticancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J. Infect. Chemother.* 2016; 22(1): 36–43. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.10.001
- Wang S.Q., Cheng L.S., Liu Y., Wang J.Y., Jiang W. Indole-3-carbinol (IЗС) and its major derivatives: their pharmacokinetics and important roles in hepatic protection. *Curr. Drug Metab.* 2016; 17(4): 401–9. DOI: 10.2174/1389200217666151210125105
- Perez-Chacon G., de Los Rios C., Zapata J.M. Indole-3-carbinol induces cMYC and IAP-family down modulation and promotes apoptosis of Epstein-Barr virus EBV-positive but not of EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Pharmacol. Res.* 2014; 89: 46–56. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.08.005
- Xiao X., Meng Q., Xu J., Jiao Y., Rosen E.M., Fan S. EGFR-dependent impact of indol-3-carbinol on radiosensitivity of lung cancer cells. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012; 15(7): 391–8. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.07.01
- Harlow S.D., Margery G., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19(4): 387–95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
- Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(4): 1228–36.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Вашакмадзе С.Л. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена.* 2016; 3: 80–7. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Muizhnek E.L., Gerfanova E.V., Vashakmadze S.L. Molecular cancer biology and prospects for effective therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2016; 3: 80–7. (in Russian)]
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Скрининг и ранняя диагностика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия; 2016, 244 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Screening and early diagnostics of cancers of reproductive organs. М.: Molodaya gvardiya; 2016. 244 p. (in Russian)]
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., eds. *Gynecology. National guideline.* М.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p. (in Russian)]
- Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматуллина Е.Б. и др. Индолкарбинол — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. *Акушерство и гинекология.* 2013; 7: 56–62. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatulina E.B. et al. Indole carbinol: a multi-target therapy method for cyclic mammalgia. *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 7: 56–62. (in Russian)]
- Сметник В.П., Гависова А.А., Билак Н.П., Друх В.М. Эффективность индолкарбинола при циклической мастодии. *Пробл. репродукции.* 2013; 5: 49–53. [Smetnik V.P., Gavisova A.A., Bilak N.P., Drukh V.M. Indole carbinol efficiency in cyclic mammalgia. *Problems of reproduction.* 2013; 5: 49–53. (in Russian)]

Поступила / Received: 09.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2020



# Эффективность менопаузальной гормональной терапии у женщин с менопаузальным синдромом

Е.А. Винокурова, И.Е. Гордничева, М.А. Киселева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить распространенность экстрагенитальной патологии у пациенток с менопаузальным синдромом (МПС) средней и тяжелой степени, а также эффективность его лечения препаратом менопаузальной гормонотерапии (МГТ), содержащим 17 $\beta$ -эстрадиол (эстрадиола гемигидрат) и дидрогестерон.

**Дизайн:** наблюдательное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 166 женщин, страдающих МПС средней и тяжелой степени. Всем участницам назначали средство МГТ, содержащее эстрогенный компонент (17 $\beta$ -эстрадиол — эстрадиола гемигидрат 2,06 мг, в пересчете на эстрадиол — 2,0 мг) и гестагенный (дидрогестерон 10 мг), по 1 таблетке в день курсом 6 месяцев. Степень тяжести МПС оценивали с подсчетом менопаузального индекса, предложенного в 1959 г. Н. Купперман и соавт., в модификации Е.В. Уваровой. При суммарной оценке выраженности симптомов 35–58 баллов диагностировался МПС средней тяжести ( $n = 70$ ; 42,2%); свыше 58 баллов — тяжелый МПС ( $n = 96$ ; 57,8%). Динамику состояния здоровья женщин и степень тяжести МПС определяли до начала МГТ, через 1, 3 и 6 месяцев.

**Результаты.** Установлено, что у пациенток с МПС из экстрагенитальных заболеваний наиболее часто диагностируются хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (82,0%), эндокринная патология (61,4%), ожирение II и III степени (44,6%). При средней тяжести МПС через 1 месяц терапии наблюдалось статистически значимое снижение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в среднем на 18 баллов (37,5%), через 3 месяца — на 22 балла (45,8%) ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев — на 34 балла (70,8%) ( $p < 0,05$ ). При тяжелой степени МПС через 1 месяц ММИ уменьшился статистически незначимо — на 13 баллов (21,0%) ( $p > 0,05$ ), через 3 месяца ММИ — на 24 балла (38,7%) ( $p < 0,05$ ), а через 6 месяцев — на 38 баллов (61,3%) ( $p < 0,05$ ). Жалобы на приливы жара полностью исчезли у всех женщин через 1 месяц применения препарата МГТ.

**Заключение.** Выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у пациенток с МПС. После коррекции соматических заболеваний у них продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность двухфазного препарата, содержащего эстрадиола гемигидрат и дидрогестерон, в купировании нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме.

**Ключевые слова:** менопауза, гормонотерапия, дидрогестерон, эстроген-содержащие препараты.

**Вклад авторов:** Винокурова Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи; Гордничева И.Е. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Киселева М.А. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Винокурова Е.А., Гордничева И.Е., Киселева М.А. Эффективность менопаузальной гормональной терапии у женщин с менопаузальным синдромом. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 38–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-38-41



# Efficiency of Menopausal Hormone Therapy in Women with Menopausal Syndrome

E.A. Vinokurova, I.E. Gorodnicheva, M.A. Kiseleva

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

## ABSTRACT

**Study Objective:** to assess the rate of extragenital pathologies in patients with moderate to severe menopausal syndrome (MPS), and the efficiency of menopausal hormone therapy (MHT) with a drug containing 17 $\beta$ -estradiol (estradiol hemihydrate) and didrogesteron.

**Study Design:** observational clinical study.

**Materials and Methods.** 166 women with moderate to severe MPS were examined. All patients were prescribed an MHT drug containing an estrogen component (17 $\beta$ -estradiol — estradiol hemihydrate 2.06mg, equivalent to estradiol — 2.0mg) and gestagen component (didrogesteron 10mg), 1 tablet once daily for 6 months. MPS severity was assessed using the menopausal index proposed in 1959 by N. Kupperman et al., as modified by E. V. Uvarova. If the total value of symptoms was 35–58 points, moderate MPS was diagnosed ( $n = 70$ ; 42.2%); if the value was over 58 points, it was a case of severe MPS ( $n = 96$ ; 57.8%). Patients' status dynamics and MPS severity were assessed prior to MHT, and then 1, 3 and 6 months after treatment initiation.

Винокурова Елена Александровна (**автор для переписки**) — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru  
Гордничева Ирина Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru  
Киселева Мария Александровна — студентка 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

**Study Results.** It was found out that, among extragenital pathologies in patients with MPS, most frequently registered were chronic upper respiratory tract inflammations (82.0%), endocrine pathologies (61.4%), stage II and III obesity (44.6%). In moderate MPS, one month of therapy resulted in statistically significant reduction in the amended menopausal index (AMI) of approx. 18 points (37.5%), in 3 months, the reduction was by 22 points (45.8%) ( $p < 0.05$ ), in 6 months — by 34 points (70.8%) ( $p < 0.05$ ). In severe MPS, one month of therapy resulted in statistically significant reduction in the AMI of approx. 13 points (21.0%) ( $p > 0.05$ ), in 3 months, the reduction was by 24 points (38.7%) ( $p < 0.05$ ), in 6 months — by 38 points (61.3%) ( $p < 0.05$ ). In one month of MHT, all patients did not have any complaints of flushes.

**Conclusion.** The rate of extragenital pathologies in women with MPS was high. Once somatic diseases were eliminated, patients demonstrated high therapeutic efficiency of the two-phase drug containing estradiol hemihydrate and didrogesteron in relief of neurovegetative and psychoemotional disorders in menopausal syndrome.

**Keywords:** menopause, hormone therapy, didrogesteron, estrogen-containing drugs.

**Contribution:** Vinokurova, E.A. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication, patient examination and treatment, thematic publications reviewing; Gorodnicheva, I.E. — collection of clinical materials, data analysis and interpretation; Kiseleva, M.A. — thematic publications reviewing, statistical data processing, manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vinokurova E.A., Gorodnicheva I.E., Kiseleva M.A. Efficiency of Menopausal Hormone Therapy in Women with Menopausal Syndrome. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 38–41. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-38-41

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по данным ВОЗ, во всем мире увеличивается доля в популяции лиц старшей возрастной группы [1–3]. В среднем почти треть своей жизни наши современницы проводят в периоде постменопаузы. Менопауза является естественным переходом к нерепродуктивному периоду жизни, причем у 40–80% пациенток накопленные к этому времени соматические и психические нарушения сопутствуют менопаузальному синдрому (МПС) разной степени выраженности [4–6].

Продолжительность активного периода в значительной степени зависит от образа жизни женщины, социально-экономических условий проживания, характера питания, наличия и особенностей течения сопутствующих соматических заболеваний, а также от качества и доступности медицинской помощи [7–11]. Особенно это важно для пациенток с наиболее часто встречающимся тяжелым течением МПС (распространенность в среднем — 51%) [12–14].

Поскольку у женщин во время перименопаузы часто встречаются соматические заболевания, врачи различных специальностей проявляют большой интерес к изучению изменений, происходящих в организме женщины в этот период, и поиску рациональных путей оптимальной коррекции всех возникающих нарушений с целью улучшения качества жизни [2, 5, 15, 16].

Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов, генитоуринарного менопаузального синдрома, профилактики потери костной массы и остеопоротических переломов. Согласно положениям Североамериканского общества изучения менопаузы (North American Menopause Society), МГТ назначают женщинам моложе 60 лет или с длительностью менопаузы менее 10 лет при отсутствии противопоказаний [1, 12].

Доказано, что МГТ улучшает качество сна у женщин с МПС. Эстрогены, как в монорежиме, так и в комбинации с прогестинами, уменьшают еженедельную частоту приливов жара на 75%, значительно снижают тяжесть симптомов в сравнении с плацебо. Ни одна другая схема фармакологической и/или альтернативной терапии не дает большего эффекта [12, 15].

Метаанализ множества рандомизированных контролируемых клинических исследований свидетельствует о существенном снижении смертности от всех причин у женщин, начинающих прием МГТ в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы [1, 2, 17]. Различные исследования демонстрируют, что МГТ не только

купирует проявления МПС, но и облегчает течение сопутствующих заболеваний [3, 7, 11, 12].

**Цель данного исследования:** оценить распространенность экстрагенитальной патологии у пациенток с МПС средней и тяжелой степени, а также эффективность его терапии двухфазным препаратом МГТ, содержащим эстрадиола гемигидрат и дидрогестерон.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью проведено наблюдательное клиническое исследование 166 женщин в возрасте от 45 до 55 лет, страдающих МПС средней и тяжелой степени, на базе университетской клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ в период с 2003 по 2018 г. (главный врач — к. м. н. Ю.В. Хасанова). Обследование и лечение проведено в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”».

Все пациентки перименопаузального периода страдали МПС средней и тяжелой степени, возникшим в результате естественного угасания функции яичников. Все участницы консультированы терапевтом, при наличии показаний — врачами-специалистами: эндокринологом, маммологом, гастроэнтерологом и т. д. — с последующим назначением персонализированной медикаментозной коррекции выявленной патологии.

Критерии включения:

- возраст 45–55 лет и наличие МПС средней и тяжелой степени у женщин в перименопаузе;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, в том числе являющиеся противопоказанием для назначения МГТ;
- онкологические заболевания;
- зависимость от психоактивных веществ;
- состояния, угрожающие жизни;
- курение.

Женщинам с МПС при оформлении добровольного информированного согласия назначали средство МГТ (Фемостон 2), содержащее эстрогенный (17β-эстрадиол — эстрадиола гемигидрат 2,06 мг, в пересчете на эстрадиол — 2,0 мг) и гестагенный компонент (дидрогестерон 10 мг), по 1 таблетке в день курсом 6 месяцев. Данный лекарственный препарат — единственный препарат МГТ, содержащий дидрогесте-



рон (производное 17-гидроксипрогестерона). Его главная роль в том, что он является аналогом натурального женского прогестерона, полностью лишенным андрогенных эффектов, защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов, не ограничивает защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, не влияет на метаболизм глюкозы и функции печени, не вызывает повышение массы тела [2, 3, 15].

Положительное влияние МГТ на нервную и сердечно-сосудистую систему отмечается к концу 6-го месяца терапии: у пациенток исчезают психоэмоциональные симптомы и приступы симпатоадреналовых кризов [2, 15].

Таким образом, препараты МГТ с дидрогестероном (линейка препаратов Фемостон) предпочтительны для женщин, у которых МПС протекает на фоне ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД, а также для тех, кому показана длительная МГТ. Лекарственные средства, содержащие 17β-эстрадиол и дидрогестерон, нейтральны в отношении андрогенного статуса женщины, не оказывают ни андрогенное, ни антиандрогенное влияние.

Степень тяжести МПС оценивали с подсчетом менопаузального индекса, предложенного в 1959 году Н. Kupperman и соавт., в модификации Е.В. Уваровой. При суммарной оценке выраженности симптомов 35–58 баллов диагностировался МПС средней тяжести (n = 70; 42,2%); при 59 баллах и более — тяжелый МПС (n = 96; 57,8%). Динамику состояния здоровья женщин и степень тяжести МПС определяли до начала МГТ, через 1, 3 и 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена современными методами анализа на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) и Statistica for Windows 6.0. Количественные показатели представлены в работе в виде  $M \pm m$ , где M — среднее арифметическое, m — его стандартное отклонение. Достоверность межгрупповых различий проверялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных пациенток составил  $48,0 \pm 2,7$  года.

В акушерском анамнезе роды были у всех женщин: у 130 (78,3%) — двое родов, у 36 (21,7%) — один род. Артериальный аборт отметили в анамнезе 86% пациенток.

Структура генитальных заболеваний: хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов (саль-

пингоофорит, метроэндометрит, цервицит) — 78 (47,0%), миома матки — 24 (14,5%), диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии — 14 (8,4%).

При обследовании у смежных специалистов у всех участниц выявлены сопутствующие экстрагенитальные заболевания: хронический тонзиллит, синусит — 136 (82,0%), заболевания щитовидной железы (гипотиреоз) — 102 (61,4%), ожирение II и III степени — 74 (44,6%), хронический гастрит, холецистит — 36 (21,7%), артериальная гипертензия — 21 (12,7%), хронический пиелонефрит — 18 (10,8%), анемия — 17 (10,2%). В среднем на одну женщину приходилось 2,3 соматических заболевания.

При изучении анамнеза обнаружилось, что экстрагенитальная патология в большинстве случаев (95%) была диагностирована до наступления менопаузы. В постменопаузальном периоде у 46 (62,2%) из 74 пациенток наблюдалось прогрессирование ожирения, что согласуется с данными литературы [1, 17, 18]. До назначения МГТ проводилась коррекция соматической патологии.

Возможно, заболевания внутренних органов ухудшают адаптационные возможности организма, ослабляют компенсаторно-приспособительные механизмы и таким образом способствуют развитию МПС и усиливают выраженность его клинических проявлений. Поэтому профилактику МПС необходимо начинать в репродуктивном периоде. Она заключается в предупреждении и своевременном лечении экстрагенитальных заболеваний, поддержании нормального веса, в сбалансированном питании, соблюдении рационального режима труда и отдыха [17, 18].

Все пациентки при первичном обращении к врачу акушеру-гинекологу предъявляли жалобы на нейровегетативные симптомы: приливы жара — 146 (88,0%), ночная потливость — 154 (92,8%), головные боли — 152 (91,6%) — и психоэмоциональные: депрессия — 156 (94,0%), раздражительность — 93 (56,0%), плаксивость — 65 (39,2%), когнитивные нарушения — 30 (18,1%).

При средней тяжести МПС через 1 месяц терапии двухфазным препаратом, содержащим 17β-эстрадиол и дидрогестерон, наблюдалось статистически значимое снижение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в среднем на 18 баллов (37,5%), через 3 месяца — на 22 балла (45,8%) ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев — на 34 балла (70,8%) ( $p < 0,05$ ) (табл.).

При тяжелой степени МПС через 1 месяц препарат купировал симптомы менее эффективно: ММИ уменьшился ста-

Таблица

### Эффективность терапии менопаузального синдрома (МПС) двухфазным препаратом, содержащим 17β-эстрадиол и дидрогестерон, баллы модифицированного менопаузального индекса (ММИ)

Значения ММИ	Пациентки с МПС средней тяжести				Пациентки с тяжелым МПС			
	до лечения	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес
Среднее значение	$48 \pm 6,4$	$30 \pm 3,7^*$	$26 \pm 5,2^*$	$14 \pm 2,8^*$	$62 \pm 7,9$	$49 \pm 7,3$	$38 \pm 6,1^*$	$24 \pm 4,3^*$
Нейровегетативные симптомы	28 (23–40)	20 (16–30)	16 (12–25)	8 (4–12)*	34 (28–43)	26 (20–33)	20 (13–26)*	12 (5–12)*
Метаболические симптомы	7 (3–10)	7 (2–10)	7 (2–8)	5 (3–7)	10 (7–15)	9 (4–13)	8 (3–11)	7 (2–10)
Психоэмоциональные симптомы	13 (9–20)	3 (1–6)*	3 (0–5)*	1 (0–1)*	18 (14–23)	14 (6–20)	10 (2–16)	5 (1–7)*

\* Отличия от показателей до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

статистически незначимо — на 13 баллов (21,0%) ( $p > 0,05$ ). Однако через 3 и 6 месяцев гормонотерапии у женщин с тяжелым МПС это явление компенсируется: через 3 месяца ММИ у них снизился на 24 балла (38,7%) в сравнении с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ), а через 6 месяцев — на 38 баллов (61,3%) ( $p < 0,05$ ).

При анализе своего психоэмоционального состояния пациентки отмечали с 1 месяца приема МГТ улучшение настроения, исчезновение плаксивости, беспокойства, уменьшение раздражительности, рост работоспособности.

Из нейровегетативных симптомов наиболее «чувствительными» к действию МГТ оказались приливы — они полностью исчезли у всех женщин через 1 месяц применения препарата МГТ. Менее «чувствительными» были головная боль, артериальная гипертензия, снижение полового влечения, их выраженность статистически значимо снизилась только через 6 месяцев МГТ.

Таким образом, представленные статистически значимые данные свидетельствуют о положительном влиянии Фемостона 2 на течение МПС на фоне коррекции сопутствующей соматической патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у пациенток с менопаузальным синдромом. После коррекции соматических заболеваний у них продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность двухфазного препарата, содержащего 17 $\beta$ -эстрадиол и дидрогестерон, в купировании нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gass M.L.S., Maki P., Shifren J.L., Schnatz P.F., Kaunitz A.M., Shapiro M. et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause*. 2015; 22(7): 685–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000000491
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175(4): 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
- Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе. *Уральский мед. журн.* 2017; 6(150): 5–9. [Oboskalova T.A., Koval M.V. Influence of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *Ural Med. J.* 2017; 6(150): 5–9. (in Russian)]
- Кузнецова И.В. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(1): 85–91. [Kuznetsova I.V. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(1): 85–91. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11012
- Андреева Е.Н., Симоновская Х.Ю., Труш М.В. Слышу голос из прекрасного далека... Антиэйджинговые стратегии в практике акушерско-гинеколога. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2016; 3(32): 80–6. [Andreeva E.N., Simonovskaya Kh.Yu., Trush M.V. I hear voice from distant future very often... Anti-ageing strategies in obstetrics/gynecology. *StatusPraesens. Obstetrics, Gynecology, Sterile Marriage.* 2016; 3(32): 80–6. (in Russian)]
- Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015; 22(11): 1155–74; quiz 1173-4. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
- Гурина А.В. Изучение коморбидной патологии у больных миомой матки. *Евразийское научное объединение.* 2019; 8-2(54): 119–20. [Gurina A.V. Study of comorbid pathologies in patients with uterine fibroid. *Eurasian Scientific Union.* 2019; 8-2(54): 119–20. (in Russian)]
- Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. *Терапевт. архив.* 2018; 8: 125–30. [Chukayeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. The prevalence of multimorbidity: discussion about the terminology, registration and its effect on patient's health care utilization. *Therapeutic archive.* 2018; 8: 125–30. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh2018908125-130
- Barnett K., Mercer S., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380(9836): 37–43. DOI: S0140-6736(12) 60240-2
- Wallace E., Guthrie B., Lewi C., Fahey T., Smith S. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015; 350: h176. DOI: 10.1136/bmj.h176
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. *Пробл. репродукции.* 2018; 24(56): 727–56. [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. Menopausal hormone therapy and female health in mature age. *Problems of reproduction.* 2018; 24(56): 727–56. (in Russian)]
- Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках. *Медицинский алфавит.* 2018; 1-6(343): 6–9. [Balan V.E., Tikhomirova E.V. Menopausal hormone therapy: maximum benefit with minimal risks. *Medical alphabet.* 2018; 1-6(343): 6–9. (in Russian)]
- Воронцова А.В., Звычайный М.А., Обоскалова Т.А., Прохорова О.В. Этап «консультирования» женщин перименопаузального возраста — необходимое условие для оптимизации тактики. *Уральский мед. журн.* 2017; 6(150): 10–17. [Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A., Oboskalova T.A., Prokhorova O.V. Stage of “consultation” of women of perimenopausal age — necessary condition for optimization of tactics of administration. *Ural Med. J.* 2017; 6(150): 10–17. (in Russian)]
- Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17 $\beta$ -oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010; 67(3): 227–32. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002
- Зайдиева Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. *Обзор литературы. Медицинский алфавит.* 2019; 1-1(376): 42–50. [Zaydieva Y.Z. Menopausal hormone therapy and cancer risks of reproductive system. *Literature review. Medical alphabet.* 2019; 1(1): 42–50. (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-42-50
- Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 suppl.2): S76–99. DOI: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
- Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(8): pii: e003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609

Поступила / Received: 27.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 21.01.2020



**Ашрафян Лев Андреевич,**

академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, директор Института онкогинекологии и маммологии

Дорогие читатели!

Современная онкогинекология интенсивно развивается. Этот раздел медицины постоянно пополняется знаниями, появляются новые таргетные препараты, Нобелевской премии удостоиваются ученые, чьи исследования прямо или косвенно затрагивают проблемы онкологии. Однако несмотря на усилия государства, врачей и ученых, заболеваемость раком, включая рак репродуктивных органов, растет, не снижается смертность от онкозаболеваний. Только совместные усилия акушеров-гинекологов, онкологов, радиологов, маммологов, андрологов помогут найти правильные решения в борьбе с одной из значимых проблем медицины XXI века.

Выход этого выпуска журнала «Доктор.Ру» со специальным разделом «Онкогинекология» приурочен к IV научно-образовательному конгрессу «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы», который состоится 12–14 февраля 2020 г. в Москве. Задача конгресса — представить максимально полную информацию о новых технологиях и достижениях, которые будут способствовать повышению эффективности профилактики, ранней диагностики и лечения рака репродуктивных органов. Эта новейшая информация отражена не только в докладах конгресса, но и в публикациях, которые подготовлены к названному мероприятию.

*Академик РАН  
Л.А. Ашрафян*



# Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика

Н.В. Зароченцева<sup>1</sup>, В.И. Краснопольский<sup>1</sup>, Л.К. Джиджихия<sup>1</sup>, Н.С. Меньшикова<sup>1</sup>, И.И. Баранов<sup>2</sup>, О.В. Ровинская<sup>1</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>2</sup>, В.И. Киселев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обобщение научных данных о диагностике, лечении, профилактике влагалищных интраэпителиальных неоплазий (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN).

**Основные положения.** VAIN — редкое бессимптомное предраковое заболевание. Основные факторы риска возникновения VAIN — инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ранее проведенная гистерэктомия. При диагностике применяются цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование, вагиноскопия и биопсия. В качестве методов лечения VAIN используются CO<sub>2</sub>-лазер, петлевая электроэксцизия, кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация, лучевая терапия и др.

**Заключение.** Нельзя недооценивать опасность поражения влагалища у ВПЧ-позитивных пациенток даже после проведенной гистерэктомии. Влагалище следует исследовать во время каждой кольпоскопии. Вакцинация против ВПЧ является действенной мерой профилактики ВПЧ-ассоциированных раков и предраков, включая VAIN.

**Ключевые слова:** интраэпителиальная неоплазия влагалища, рак влагалища, клинические проявления, фотодинамическая терапия, вакцинация, вирус папилломы человека.

**Вклад авторов:** Зароченцева Н.В. — участие в написании статьи, утверждение рукописи для публикации, редактирование статьи после рецензирования; Краснопольский В.И. — редактирование статьи после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи; Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С. — проверка критически важного содержания статьи; Баранов И.И., Ашрафян Л.А. — проверка критически важного содержания статьи, одобрение окончательной версии статьи; Ровинская О.В. — участие в написании статьи, редактирование статьи после рецензирования; Киселев В.И. — утверждение рукописи для публикации, одобрение окончательной версии статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Зароченцева Н.В., Краснопольский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баранов И.И., Ровинская О.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 44–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-44-50



## Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Diagnostics, Treatment, and Prevention

N.V. Zarochentseva<sup>1</sup>, V.I. Krasnopolsky<sup>1</sup>, L.K. Dzhidzhikhia<sup>1</sup>, N.S. Menshikova<sup>1</sup>, I.I. Baranov<sup>2</sup>, O.V. Rovinskaya<sup>1</sup>, L.A. Ashrafyan<sup>2</sup>, V.I. Kiselev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of Moscow Region; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to summarise scientific data on diagnostics, treatment and prevention of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN).

**Key Points.** VAIN is a rare asymptomatic pre-malignant condition. The key factors for VAIN are HPV infection and history of hysterectomy. Diagnosis is based on cytologic screening, HPV testing, vaginoscopy, and biopsy. VAIN is treated with CO<sub>2</sub> laser, loopelectroexcision, cavitation ultrasonic surgical aspiration (CUSA), radiation therapy, and other.

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4870-1626. E-mail: Levaa2004@yohoo.com

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

Джиджихия Лела Константиновна — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 1278-4233. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-0957>. E-mail: lel3311@yandex.ru

Зароченцева Нина Викторовна (автор для переписки) — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>. E-mail: ninazar11@mail.ru

(Окончание на с. 45.)

**Conclusion.** The risk of vaginal lesions in HPV positive patients cannot be ruled out even following uterotomy. Vaginal examination should be performed during every colposcopy. HPV vaccination is a useful measure to prevent HPV associated cancer and premalignancy including VAIN.

**Keywords:** vaginal intraepithelial neoplasia, vaginal cancer, clinical presentations, photodynamic therapy, vaccination, human papilloma virus.

**Contribution:** Zarochentseva, N.V. — participation in manuscript preparation, approval of the manuscript for publication, article reviewing after peer review; Krasnopolsky, V.I. — article reviewing after peer review, approval of the final article version; Dzhidzhikhia, L.K. — review of critically important material; Menshikova, N.S. — review of critically important material; Baranov, I.I. — review of critically important material, approval of the final article version; Rovinskaya, O.V. — participation in manuscript preparation, article reviewing after peer review; Ashrafyan, L.A. — review of critically important material, approval of the final article version; Kiselev, V.I. — approval of the manuscript for publication, approval of the final article version.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Zarochentseva N.V., Krasnopolsky V.I., Dzhidzhikhia L.K., Menshikova N.S., Baranov I.I., Rovinskaya O.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Diagnostics, Treatment, and Prevention. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 44–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-44-50

Настоящий обзор имеет своей целью обобщение научных данных о диагностике, лечении, профилактике влагалищных интраэпителиальных неоплазий (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN). Проанализирована доступная медицинская литература с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU. В обзор преимущественно включены работы, изданные за последние 10 лет, с учетом их высокой информативности.

Карцинома влагалища — редкая опухоль, среди всех злокачественных новообразований органов малого таза ее доля составляет всего 1–4% [1]. В 2017 году в РФ среди женского населения зарегистрированы 17 587 новых случаев рака шейки матки и 6500 летальных исходов; более 2000 новых случаев рака вульвы, более 500 — влагалища. Следует отметить, что с 2011 года наблюдается прирост заболеваемости злокачественными образованиями влагалища на 16,4%. Так, в 2011 году частота рака влагалища на 100 тыс. населения составила 0,54, а в 2015 году — 0,62 [2, 3]. Преинвазивные признаки заболевания диагностируют в виде интраэпителиальных опухолевых изменений, называемых VAIN [1].

Ранее считалось, что VAIN выявляется реже, чем рак влагалища, так как она часто не диагностировалась. В исследованиях сообщалось о снижении распространенности VAIN — 0,2–0,6 на 100 000 женщин, что составляет 0,5% от всех опухолевых поражений нижних отделов половых путей [4]. Однако У. Не и соавт. в недавнем исследовании, в которое включены 419 пациенток, доказали, что частота возникновения VAIN высока и всего лишь в 4 раза меньше, чем CIN (12,2% и 48,0% соответственно) [5].

В последнее десятилетие отмечается неуклонное увеличение числа зарегистрированных больных VAIN. Это обусловлено широким применением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии в скрининге рака шейки матки [1, 6].

Возраст, в котором может возникнуть VAIN, варьирует от 24 до 80 лет, но в настоящее время она выявляется у женщин более молодого возраста, и считается, что это связано

с повышением распространенности папилломавирусной инфекции половых путей [7].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЛАГАЛИЩНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПАЗИЙ

По МКБ-10, данное заболевание кодируется следующим образом.

**N89.0 Слабовыраженная дисплазия влагалища — VAIN I,** для которой характерно развитие атипии в нижней трети эпителиального пласта.

**N89.1 Умеренная дисплазия влагалища — VAIN II,** для которой характерно развитие атипии в двух третях эпителиального пласта.

**N89.2 Резко выраженная дисплазия влагалища, не классифицированная в других рубриках, — VAIN III,** тяжелая карцинома *in situ* с атипией по всей толщине эпителия — от базальной мембраны до поверхности.

**N89.3 Дисплазия влагалища неуточненная.**

Согласно еще одной ориентировочной классификации, в основе которой лежит клиничко-патологическое описание, выделяются четыре формы: *de novo*, или изолированная; ассоциированная с вульварной интраэпителиальной неоплазией (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) или инвазивным раком наружных половых органов; ассоциированная с cervical intraepithelial neoplasia (CIN); ассоциированная с CIN и VIN или их инвазивными вариантами [8].

### ЭТИОЛОГИЯ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПАЗИИ

Несмотря на малую изученность данного заболевания, выделяют несколько этиологических факторов развития VAIN. Основной причиной возникновения VAIN является ВПЧ [9]. Всего к настоящему моменту описано свыше 190 типов ВПЧ, среди которых выделяют типы высокого и низкого онкогенного риска.

К онкогенным относят 12 типов ВПЧ, из них наиболее значимы 16-й и 18-й. Они становятся причиной до 80% случаев рака влагалища. Количество выявленных случаев рака

Киселев Всеволод Иванович — член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-3420>. E-mail: [vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru)

Краснопольский Владислав Иванович — академик РАН, д. м. н., профессор, президент ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9537-1147. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-9024>. E-mail: [ninazar11@mail.ru](mailto:ninazar11@mail.ru)

Меньшикова Наталья Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9710-2930. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4088-6937>. E-mail: [Mnckmm@mail.ru](mailto:Mnckmm@mail.ru)

Ровинская Ольга Валериевна — аспирант поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-5740>. E-mail: [Osy\\_a\\_92@mail.ru](mailto:Osy_a_92@mail.ru)

(Окончание. Начало см. на с. 44.)

влагалища в 2014 и 2015 гг. — 458 и 491 соответственно. Доля ассоциации злокачественного поражения влагалища с ВПЧ 16-го и 18-го типов составляет 40% [3].

Во всех исследованиях, направленных на выявление ВПЧ при VAIN и раке влагалища, ВПЧ 16-го типа был наиболее распространенным. ВПЧ обнаружен у 99–100% женщин с low-grade squamous intraepithelial lesions/VAIN I, у 90–96% с high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)/VAIN II–III и у 64–75% с инвазивным раком влагалища [10–15].

Высокий риск VAIN наблюдается у женщин, у которых ранее уже была дисплазия шейки матки и вульвы, особенно при консервативном лечении, включая лазер, диатермию петлей или криотерапию. Связь VAIN с CIN встречается в 65% случаев, с VIN — в 10%, тогда как сочетание с сопутствующими CIN и VIN — в 30–80% случаев [9].

Другой немаловажный этиологический фактор — выполненная гистерэктомия по поводу дисплазии шейки матки [1]. После гистерэктомии у 17,8% пациенток наблюдают вагинальную неоплазию, спровоцированную недостаточным иссечением стенки влагалища [6]. В некоторых исследованиях частота выявления VAIN варьирует от 7,4% до 39,5% (такая разница в значениях связана с различным количеством пациенток, которые были охвачены исследованиями) [16–20].

Фактором развития VAIN является и ранее проведенная лучевая терапия по поводу рака шейки матки. Частота VAIN может повышаться через 10–15 лет после лучевой терапии: предполагается, что эпителий влагалища сенситизируется низкодозным излучением к последующему развитию неоплазии [7]. VAIN, которая возникает после лучевой терапии гинекологических злокачественных заболеваний, труднее поддается лечению по сравнению с теми, что появляются при отсутствии предварительной обработки излучением, для нее характерны большая частота рецидивов и, возможно, более выраженная тенденция к прогрессированию [21].

К факторам развития VAIN относят иммуносупрессию после трансплантации почки или других органов либо другие причины иммунодефицита, включая ВИЧ-инфекцию [6]. Установлено, что VAIN I диагностируется у 43–53% женщин, живущих с ВИЧ, а VAIN II–III — у 13–16% [22–24].

Этиологическими факторами считают также внутриутробное воздействие диэтилстильбэстрола и курение. Двадцать пять лет назад повышенный относительный риск развития CIN II–III и VAIN II–III был отмечен у женщин, подвергшихся воздействию диэтилстильбэстрола в утробе матери, и с тех пор это подтвердилось [9, 25]. Связь с курением была обнаружена в 41–51% случаев [9, 26, 27]: курящие женщины с ВПЧ-инфекцией имеют значительно более высокий риск VAIN II–III по сравнению с таковым у некурящих [9, 28].

### ЧАСТОТА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Время, за которое развивается патология влагалища, может составлять от 2 до 17 лет. У 1–3% пациенток с CIN уже имеется или в последующем развивается VAIN [7]. По данным исследования 2017 г., в 18,9% случаев одновременно выявляются интраэпителиальные неоплазии шейки матки и влагалища (свода) [5]. Частота VAIN после гистерэктомии с сопутствующей CIN колеблется от 0,9% до 6,8% [19].

В ретроспективном исследовании установлено, что частота прогрессии VAIN у пациенток после лучевой терапии, проведенной по поводу онкогинекологических заболеваний, была в 2 раза выше, чем у женщин, такую терапию не получавших [21]. Средний период от постановки диагноза ВИЧ до развития VAIN — 14 лет [24].

Точный злокачественный потенциал VAIN по-прежнему неизвестен. В то же время в нескольких исследованиях частота прогрессирования VAIN до рака влагалища составляла от 2% до 7% [21, 29, 30].

### КЛИНИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

У больных VAIN отсутствуют патогномоничные жалобы. Пациентки могут жаловаться на боли внизу живота и необычные выделения из влагалища, но наличие очагов эндометриоза также может стать основанием для жалоб на боли, кровянистые выделения из половых путей, поэтому диагноз часто бывает случайным [9].

### ДИАГНОСТИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

*Осмотр.* При осмотре в зеркалах очаги VAIN имеют шероховатую поверхность, сероватый или розовый цвет, могут иметь вид остроконечных или плоских кондилом.

*Цитология.* Цитологический метод исследования может использоваться для скрининга VAIN, особенно у женщин после гистерэктомии, потому что у них он показал не меньшую чувствительность, чем у пациенток, которым гистерэктомия не проводилась. Цитологическая чувствительность к VAIN II–III составила 58,8–80,8% независимо от того, была в анамнезе гистерэктомия или нет [6].

Скрининговая программа в Великобритании недавно рекомендовала включить в протокол наблюдения после гистерэктомии по поводу полностью удаленной CIN результаты цитологии через 6 и 18 месяцев [7].

Оценка точности влагалищной цитологии в прогнозировании HSIL/VAIN II–III ограничена несколькими доступными исследованиями. В одном проспективном исследовании 830 женщин после гистерэктомии чувствительность ее была 83% [10, 31]. Положительная прогностическая ценность цитологии для HSIL/VAIN II–III, по данным нескольких работ, колеблется от 0 до 14% [10].

*ВПЧ-тестирование.* Инфицированность ВПЧ одинаково распространена среди женщин с интактной маткой и среди женщин после гистерэктомии. Чувствительность ВПЧ-типирования для VAIN II–III составляет 92,3–93,5% независимо от того, была в анамнезе гистерэктомия или нет [6]. Чувствительность положительного ВПЧ-теста варьируется от 15% для прогноза HSIL/VAIN II–III до 75% для прогноза персистенции/прогрессирования VAIN [10].

*Вагиноскопия.* Представляет собой осмотр слизистой влагалища кольпоскопом под увеличением и с источником света. В большинстве случаев VAIN развивается в верхней трети, а средняя и нижняя трети поражаются менее чем в 10% случаев. VAIN после гистерэктомии, выполненной по поводу CIN, обычно возникает в складках купола влагалища на 3 и 9 ч, так называемых «собачьих ушках» сводов влагалища [7].

При вагиноскопии необходимо использовать дополнительные инструменты, например изогнутые щипцы или щипцы Дежардена либо Когана. Важно нанести разбавленный раствор (3–5%) уксусной кислоты на всю слизистую

влагалища. При отсутствии аллергии на йод следует также применять раствор Люголя (проба Шиллера); йод-негативные области видны в очагах VAIN.

Множество влагалищных складок, карманов, мультифокальный характер поражения требуют, чтобы кольпоскопист во время кольпоскопического исследования поворачивал зеркало с полностью открытыми створками на 360 градусов, особенно при его удалении, чтобы увидеть полностью все стенки влагалища [7, 10, 32].

В 2012 г. Международная федерация патологии шейки матки и кольпоскопии опубликовала пересмотренную терминологию для нормальных и патологических кольпоскопических характеристик влагалища, включая VAIN (табл. 1) [33].

**Биопсия.** При выявлении поражения во время вагиноскопии необходимо провести биопсию влагалища, так как только результат гистологического исследования поможет различить нормальный эпителий, доброкачественное, продуктивное поражение VAIN I и предрак. Поражения в верхних двух третях влагалища обычно не требуют анестезии перед биопсией, однако в нижней трети влагалища больше нервных окончаний, и перед биопсией может потребоваться местная или инъекционная анестезия.

Выбор биопсийных щипцов зависит от предпочтений врача. Необходимо немного вывести зеркало в среднюю или нижнюю треть влагалища и подтянуть открытые створки, чтобы складки с VAIN приняли выпуклую форму и было легче выполнять биопсию. В таких случаях можно использовать и крючок.

Редко развивается серьезное кровотечение, но оно легко останавливается путем аппликации нитрата серебра или раствора Монселя (сульфат железа).

Лучевые изменения во влагалище трудно оценить, поэтому обязательно проводится многофокусная биопсия любых подозрительных участков [7, 10].

**ЛЕЧЕНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

Лечение необходимо индивидуализировать в зависимости от характеристик пациентки, распространения болезни и предыдущих терапевтических процедур. С помощью радикального лечения сложно достигнуть результата, потому что стенки влагалища находятся в тесной связи с мочеиспускательным каналом, мочевым пузырем и прямой кишкой. Это условие также объясняет риск осложнений, связанных с эксцизионной хирургией и радиотерапией (табл. 2) [9].

Таблица 1

**Терминология Международной федерации патологии шейки матки и кольпоскопии для нормальных и патологических кольпоскопических характеристик влагалища**

Разделы	Характеристики
Общая оценка	Адекватная и неадекватная оценка зоны трансформации (по причине наличия воспаления, кровотечения, рубца)
Нормальные кольпоскопические данные	Плоский эпителий: зрелый или атрофический
Патологические кольпоскопические данные	<i>Общие принципы</i> Верхняя треть или нижние две трети. Передняя, задняя или латеральная стенка (правая или левая). Степень 1 (легкие): тонкий ацетобелый эпителий, нежная пунктация и мозаика. Степень 2 (выраженные): плотный ацетобелый эпителий, грубая пунктация и мозаика. Подозрение на инвазию: атипические сосуды. Дополнительные признаки: хрупкие сосуды, неровная поверхность, экзотичное образование, некроз с изъязвлением (некротический), опухоль и макроскопическое образование. Неспецифические признаки: цилиндрический эпителий (аденоз); окрашивание измененной поверхности раствором Люголя (тест Шиллера) — окрашиваются или не окрашиваются, лейкоплакия
Редкие находки	Эрозия (травматическая), кондилома, полип, киста, эндометриоз, воспаление, стеноз влагалища, врожденная зона трансформации

Таблица 2

**Виды лечения влагалищной интраэпителиальной неоплазии**

Местное лечение	Абляция	Иссечение	Другие
Имиквимод. Трихлоруксусная кислота. 5-фторурацил	CO <sub>2</sub> -лазер. Фотодинамическая терапия	CO <sub>2</sub> -лазер. Петлевая электроэксцизия. Частичная вагинэктомия. Тотальная вагинэктомия. Кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация	Радиотерапия

CO<sub>2</sub>-лазер может быть использован в качестве метода абляции и метода эксцизии, поэтому несколько авторов считают его методом выбора [9, 30, 34, 35].

Сообщалось об использовании лазерной вапоризации для лечения поражений в других местах, помимо сводов влагалища, а также в случае необходимости сохранения половой функции у молодых сексуально активных женщин. CO<sub>2</sub>-лазер полезен при терапии труднодоступных участков влагалища, таких как угловые карманы свода влагалища после гистерэктомии. Недоступность некоторых поражений является вероятной причиной терапевтической неудачи при использовании данного метода. Поэтому лазерная вапоризация должна выполняться, когда оператор подтверждает, что все поражение полностью визуализировано, когда нет подозрений на инвазию и нет грубых рубцов или деформации свода влагалища [9, 36].

Рекомендуется проводить тщательную вапоризацию свода у женщин после гистерэктомии из-за высокого риска инвазии. Минимальная глубина такой обработки должна составлять 1,5 мм, а толщина поражения эпителия VAIN варьирует от 0,1 до 1,4 мм [9, 37]. Лазер эффективен в 42–90% случаев. Частота рецидивов составляет 0–42%.

Эта процедура имеет много преимуществ: точность в обоих направлениях и точность глубины разрушения, малое количество побочных эффектов, минимальная потеря крови, а также возможность объединения лазерного иссечения и вапоризации. С другой стороны, его недостатками являются высокая стоимость и некоторые пропущенные поражения VAIN [9].

*Петлевая электроэксцизия* — хирургический эксцизионный метод, который можно применять для выполнения частичной верхней кольпотомии в гистологически подтвержденных единичных очагах VAIN II–III. Лечение проводится вместе с использованием 5-фторурацила [9, 34]. Иссекаются слизистая оболочка влагалища и часть подслизистой ткани. Процедура приводит к минимальному повреждению боковых стенок, подобно воздействию лазера.

Сообщается, что частота рецидивов в исследовании 23 пациенток составила 13% через 12 месяцев и 25% через 24 месяца [9, 38]. Осложнения редкие, но значимые, например перфорация сигмовидной ободочной кишки [9].

*Кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация*. Техника характеризуется селективным удалением пораженной ткани с минимальным повреждением окружающей здоровой ткани. Выполняется под общей или спинномоз-

говой анестезией в операционной. Количество рецидивов VAIN II–III после кавитационной ультразвуковой хирургической аспирации составляет от 25% до 34%, как при лазерной технике, но с меньшей частотой послеоперационных болей и с лучшим заживлением. Она эффективна приблизительно в 50% случаев рецидива [7, 9, 39].

*Лучевая терапия (брахитерапия)*. Эта техника включает подведение источника излучения близко к участкам поражения VAIN. Обычно используется средняя доза в пределах 48–60 Гр, проводят 2 сеанса с интервалом в неделю. В ряде исследований частота рецидивов варьировала от 93–100%. При 25-летнем наблюдении 28 женщин, которым подвели более высокую дозу, частота возникновения рецидивов составила всего 7% [7].

*Фотодинамическая терапия*. Осуществляется с помощью лазерного луча с длиной волны 635 нм и выходной мощностью 80–125 Дж/см<sup>2</sup> с применением фотосенсибилизатора (например, 10% 5-аминолевулиновой кислоты), который селективно нацелен на пораженные клетки. Фотодинамическая терапия уже активно применяется в лечении CIN и VIN, а также использована в исследованиях больных с VAIN с неубедительными результатами. Время заживления меньше, чем при лечении CO<sub>2</sub>-лазером [9].

### ПРОФИЛАКТИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Вакцинация против папилломавирусной инфекции является приоритетной мерой первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных раков, в том числе рака шейки матки, вульвы и влагалища. Эффективность вакцины против ВПЧ 16/18 составляет 71% у женщин с уже приобретенными ВПЧ 16/18 при VAIN II–III, она также обеспечивает снижение числа всех случаев VAIN высокой степени поражения независимо от типа ВПЧ на 49% [40]. Гардасил показал 100%-ную эффективность при аногенитальных поражениях, которые включали ВПЧ-ассоциированные заболевания вульвы и влагалища [40–45].

В исследовании, проведенном в четырех скандинавских странах, продемонстрирована эффективность вакцины против ВПЧ типов 6/11/16/18, связанных с CIN, раком вульвы и раком влагалища. Среди женщин, которые получили вакцину против ВПЧ, не было ни одного случая рака влагалища [46].

В *таблице 3* представлена сводная информация по эффективности различных вакцин относительно ВПЧ-ассо-

Таблица 3

### Эффективность различных вакцин относительно болезней вульвы и влагалища, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ)

Параметры	Церварикс	Гардасил	Гардасил-9
Типы ВПЧ, на которые действует вакцина	16-й, 18-й	6-й, 11-й, 16-й, 18-й	6-й, 11-й, 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й, 58-й
Снижение заболеваемости вульвы, %	50,0	50,0	64,1
Снижение заболеваемости вульвы <i>in situ</i> , %	82,4	82,4	92,7
Снижение заболеваемости влагалища, %	56,7	56,7	80,0



цированных болезней вульвы и влагалища *in situ* и инвазивных заболеваний [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Представленный анализ свидетельствует о том, что нельзя недооценивать опасность поражения влагалища у ВПЧ-

позитивных пациенток даже после проведенной гистерэктомии. Влагалище следует исследовать во время каждой кольпоскопии.

Вакцинация против ВПЧ является действенной мерой профилактики ВПЧ-ассоциированных раков и предраков, включая влагалищные интраэпителиальные неоплазии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: Status Praesens; 2016: 590–6. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V., eds. Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. M.: Status Praesens; 2016: 590-6. (in Russian)]
2. Gretsova O.P., Kostin A. A., Samsonov Y.V., Petrova G.V., Prostov M.Y., Prostov Y.I. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. Res. Pract. Med. J. (Moscow). 2017; 4(3): 33–50.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018: 41. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2018: 41. (in Russian)]
4. Gunderson C.C., Nugent E.K., Elfrink S.H., Gold M.A., Moore K.N. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208(5): 410.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.047
5. He Y., Zhao Q., Geng Y.N., Yang S.L., Yin C.H., Wu Y.M. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia. Medicine (Baltimore). 2017; 96(17): e6700. DOI: 10.1097/MD.00000000000006700
6. Cong Q., Song Y., Wang Q., Zhang H., Gao S., Sui L. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 5894801. DOI: 10.1155/2018/5894801
7. Сингер А., Хан А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 204–23. [Singer A., Khan A. Pre-malignant condition in cervix, vagina, vulva: diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2017: 204–23. (in Russian)]
8. Shafi M.I., Nazeer S. Colposcopy. A practical guide second edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2012: 57–62.
9. Frega A., Sopracordevole F., Assorgi C., Lombardi D., De Sanctis V., Catalano A. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. Anticancer Res. 2013; 33(1): 29–38.
10. Khan M.J., Massad L.S., Kinney W., Gold M.A., Mayeaux E.J. Jr, Darragh T.M. et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. J. Low Genit. Tract Dis. 2016; 20(2): 119–25. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000185
11. Smith J.S., Backes D.M., Hoots B.E., Kurman R.J., Pimenta J.M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet. Gynecol. 2009; 113(4): 917–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0
12. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int. J. Cancer. 2009; 124(7): 1626–36. DOI: 10.1002/ijc.24116
13. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Lyu C.W. et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. J. Natl. Cancer Inst. 2015; 107(6): djv086. DOI: 10.1093/jnci/djv086
14. Alemany L., Saunier M., Alvarado-Cabrero I., Quirós B., Salmeron J., Shin H.R. et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinoma worldwide. Int. J. Cancer. 2015; 136(1): 98–107. DOI: 10.1002/ijc.28963
15. Laurent J.St., Lockett R., Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. Curr. Probl. Cancer. 2018; 42(5): 493–506. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.06.004
16. Li H., Guo Y., Zhang J., Qiao J., Geng L. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. Chin. Med. J. (Engl). 2012; 125(7): 1219–23.
17. Li Z., Barron S., Hong W., Karunamurthy A., Zhao C. Surveillance for recurrent cancers and vaginal epithelial lesions in patients with invasive cervical cancer after hysterectomy. Am. J. Clin. Pathol. 2013; 140(5): 708–14. DOI: 10.1309/AJCPH4AFS8U8EKK
18. Zhang J., Chang X., Qi Y., Zhang Y., Zhang S. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Obstet. 2016; 133(1): 80–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.08.014
19. Schockaert S., Poppe W., Arbyn M., Verguts T., Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(2): 113.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.02.026
20. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. J. Gynecol. Oncol. 2018; 29(1): e6. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e6
21. Liao J.B., Jean S., Wilkinson-Ryan I., Ford A.E., Tanyi J.L., Hagemann A.R. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity. Gynecol. Oncol. 2011; 120(1): 108–12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.09.005
22. Massad L.S., Xie X., Greenblatt R.M., Minkoff H., Sanchez-Keeland L., Watts D.H. et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 2012; 119(3): 582–9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318244ee3d
23. Smeltzer S., Yu X., Schmeler K., Levison J. Abnormal vaginal pap test results after hysterectomy in human immunodeficiency virus-infected women. Obstet. Gynecol. 2016; 128(1): 52–7. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001457
24. Bradbury M., Xercavins N., García-Jiménez A., Pérez-Benavente A., Franco-Camps S., Cabrera S. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management, and outcomes in relation to HIV infection status. J. Low Genit. Tract Dis. 2019; 23(1): 7–12. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000431
25. Hatch E.E., Herbst A.L., Hoover R.N., Noller K.L., Adam E., Kaufman R.H. et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). Cancer Causes Control. 2001; 12(9): 837–45. DOI: 10.1023/a:1012229112696
26. Dodge J.A., Eltabbakh G.H., Mount S.L., Walker R.P., Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol. Oncol. 2001; 83(2): 363–9. DOI: 10.1006/gyno.2001.6401
27. Murta E.F.C., Neves M.A. Jr, Sempionato L.R.F., Costa M.C., Maluf P.J. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. Arch. Gynecol. Obstet. 2005; 272(4): 261–4. DOI: 10.1007/s00404-005-0022-1
28. Sherman J.F., Mount S.L., Evans M.F., Skelly J., Simmons-Arnold L., Eltabbakh G.H. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. Gynecol. Oncol. 2008; 110(3): 396–401. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.015
29. Ratnavelu N., Patel A., Fisher A.D., Galaal K., Cross P., Naik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? BJOG. 2013; 120(7): 887–93. DOI: 10.1111/1471-0528.12223

30. Sopracordevole F., Barbero M., Clemente N., Fallani M.G., Cattani P., Agarossi A. et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(5): 818–24.
31. Frega A., French D., Piazzè J., Cerekja A., Vetrano G., Moscarini M. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett.* 2007; 249(2): 235–41. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.09.003
32. Маршетта Ж., Декамп Ф.; Прилепская В.Н., ред. Кольпоскопия. Метод и диагностика. М.: МЕДпресс-информ; 2014: 135–43. [Marchetta J., Decamp F.; Prilepskaya V.N., ed. Colposcopy. Methods and diagnosis. M.: MEDpress-inform; 2014: 135–43. (in Russian)]
33. Bornstein J., Bentley J., Bösze P., Girardi F., Haefner H., Menton M. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obs. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
34. Massad L.S. Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2008; 12(1): 16–19. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318074f968
35. Bogani G., Ditto A., Martinelli F., Mosca L., Chiappa V., Rossetti D. et al. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg. Med.* 2018; 50(9): 933–9. DOI: 10.1002/lsm.22941
36. Yalcin O.T., Rutherford T.J., Chambers S.K., Chambers J.T., Schwartz P.E. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 106(1): 64–8. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00209-9
37. Benedet J.L., Wilson P.S., Matic J.P. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia: a basis for optimal CO<sub>2</sub> laser vaporization. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* 1992; 37(9): 809–12.
38. Terzakis E., Androutsopoulos G., Zygouris D., Grigoriadis C., Derdelis G., Amogiannaki N. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2010; 31(4): 392–4.
39. Matsuo K., Chi D.S., Walker L.T.D., Rosenshein N.B., Im D.D. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105(1): 71–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.11.040
40. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Джиджихия Л.К. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Доктор.Ру.* 2018; 2(146): 52–8. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Dzhidzhikhiya L.K. Preventive vaccination against cervical cancer and HPV-associated disorders: international and national data. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 52–8. (in Russian)]
41. Buchanan T.R., Graybill W.S., Pierce J.Y. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(6): 1352–6. DOI: 10.1080/21645515.2016.1147634
42. Garçon N., Wettendorff M., Van Mechelen M. Role of AS04 in human papillomavirus vaccine: mode of action and clinical profile. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11(5): 667–77. DOI: 10.1517/14712598.2011.573624
43. Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 374(9686): 301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4
44. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(19): 1915–27. DOI: 10.1056/NEJMoa061741
45. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Harper D.M., Leodolter S. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(19): 1928–43. DOI: 10.1056/NEJMoa061760
46. Kjaer S.K., Nygård M., Dillner J., Brooke Marshall J., Radley D., Li M. et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66(3): 339–45. DOI: 10.1093/cid/cix797 

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 26.12.2019



# Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста

А.И. Пашов<sup>1</sup>, Е.Н. Сивова<sup>2</sup>, Я.Ю. Метринский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Россия, г. Калининград

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать персонализированный подход к лечению пациенток репродуктивного возраста с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ).

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 пациенток с морфологическим заключением АГЭ. Ретроспективно они были разделены на две группы на основании показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже и выше пороговых значений — I и II группы соответственно. В I группу вошли 39 (78,0 ± 5,9%) женщин, во II группу — 11 (22,0 ± 5,9%). Медиана возраста участниц I группы составила 33 [27; 37] года, II группы — 30 [26; 33] лет. Метод лечения — комбинированная гормонотерапия агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (бусерелина ацетат (Бусерелин-депо) 3,75 мг) и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системой (ЛНГ-ВМС).

**Результаты.** У 38 (97,4 ± 2,5%) из 39 участниц I группы на фоне проводимой терапии атрофия эндометрия наступила через 3 месяца, у 1 (2,6 ± 2,5%) — через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ); у 3 (27,3 ± 13,4%) пациенток II группы — тоже через 3 месяца и у 8 (72,7 ± 13,4%) — через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). При показателях экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже пороговых значений назначается схема аГнРГ № 3 (Бусерелин-депо 3,75 мг, трехразовое применение) + ЛНГ-ВМС, а в случае выявления показателей выше пороговых значений — схема аГнРГ № 6 (Бусерелин-депо 3,75, шестиразовое применение) + ЛНГ-ВМС.

Данных о рецидиве заболевания среди пролеченных женщин на данный момент нет. У 15 (30,0 ± 6,0%) пациенток после лечения наступила беременность.

**Заключение.** Комбинированная гормональная терапия является эффективным методом лечения АГЭ у женщин фертильного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** атипическая гиперплазия эндометрия, Ki-67, Vcl-2, p53, гормональное лечение, левоноргестрел-содержащая внутриматочная рилизинг-система, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

**Вклад авторов:** Пашов А.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Сивова Е.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Метринский Я.Ю. — написание текста, редактирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пашов А.И., Сивова Е.Н., Метринский Я.Ю. Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 51–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-51-54

## Combined Use of a-GnRH and Intrauterine Levonorgestrel Releasing System in Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age

A.I. Pashov<sup>1</sup>, E.N. Sivova<sup>2</sup>, Ya.Yu. Metrinskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation 236016

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky of the Ministry of Health of Russia; 1 Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Study Objective:** to develop a patient-specific approach to management of patients of reproductive age with atypical endometrial hyperplasia (AEH).

Метринский Ян Юрьевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «БФУ им. Иммануила Канта». 236041, Россия, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14. E-mail: metrinskiy@mail.ru

Пашов Александр Иванович (автор для переписки) — д. м. н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «БФУ им. Иммануила Канта». 236016, Россия, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 5022-8272. E-mail: pashov@mail.ru (Окончание на с. 52.)



**Study Design:** prospective study.

**Materials and Methods.** The study enrolled 50 patients with morphologically confirmed AEH. All patients were retrospectively allocated to two groups based on immunohistochemical marker expression values below and above threshold values — groups I and II, respectively. Group I comprised 39 (78.0 ± 5.9%) patients, whereas group II included 11 (22.0 ± 5.9%) patients. Median age in group I was 33 [27; 37] years old, in group II it was 30 [26; 33] years old. The treatment method was combined hormone therapy with a-GnRH (buserelin acetate 3.75mg) and levonorgestrel-containing intrauterine releasing system.

**Study Results.** Following therapy, 38 (97.4 ± 2.5%) out of 39 patients in group I had endometrium atrophy in 3 months, 1 (2.6 ± 2.5%) patient — in 6 months ( $p < 0.001$ ); 3 (27.3 ± 13.4%) patients in group II — in 3 months, and 8 (72.7 ± 13.4%) patients — in 6 months ( $p < 0.001$ ). Where immunohistochemical marker expression values are below threshold values, a-GnRH (three times) + LNG-IUS regimen was prescribed, and where values are above threshold values — a-GnRH (six times) + LNG-IUS regimen.

No information on disease relapses in treated women is currently available. After treatment, 15 (30.0 ± 6.0%) women conceived.

**Conclusion.** Combined hormone therapy is efficient for treatment of AEH in fertile women wishing to have children.

**Keywords:** atypical endometrial hyperplasia, Ki-67, Bcl-2, p53, hormone therapy, evonorgestrel-containing intrauterine releasing system, a-GnRH.

**Contribution:** Pashov, A.I. — study concept and design, material collection and processing, article preparation, editing; Sivova, E.N. — study concept and design, material collection and processing, statistical data processing, article preparation; Metrinskiy, Ya.Yu. — article preparation, editing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Pashov A.I., Sivova E.N., Metrinskiy Ya.Yu. Combined Use of a-GnRH and Intrauterine Levonorgestrel Releasing System in Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 51–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-51-54

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие сохраняется тенденция к увеличению распространенности патологических пролиферативных процессов эндометрия среди женщин репродуктивного возраста. Подобные процессы — это наиболее часто встречающиеся заболевания в большинстве социально и экономически развитых стран [1–4]. Такой рост объясняется увеличением продолжительности жизни в женской популяции и наличием некоторых факторов риска, таких как повышение числа пациенток, страдающих ожирением, которое становится эпидемией; диабетом и гипертонической болезнью. Влияет на ситуацию и улучшение диагностических возможностей современной медицины.

Однако в целом распространенность атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ) оценить сложно в связи с различными причинами: меняющимися критериями диагностики, недостаточным обследованием женщин с клиническими проявлениями, редкой и/или несвоевременной обращаемостью за медицинской помощью, разными способами взятия материала, сочетанием атипичической гиперплазии и эндометриальной карциномы (ЭК) [1–3, 5–7].

«Золотым стандартом» лечения АГЭ является оперативное вмешательство. У женщин фертильного возраста такое лечение не позволяет в дальнейшем реализовать репродуктивную функцию [4, 6].

За последние десятилетия число женщин с АГЭ фертильного возраста значительно увеличилось, также возросло количество пациенток молодого возраста, которые подверглись хирургическому лечению [1, 4].

Несмотря на накопленный научный и клинический материал, вопросы лечения АГЭ до настоящего времени остаются дискуссионными. Это требует изыскания современных консервативных методов терапии молодых пациенток, позволяющих сохранить менструальную и детородную функции и оптимально решить проблемы социального здоровья [4, 6, 8–11].

**Цель настоящего исследования:** разработать персонализированный подход к лечению пациенток с АГЭ репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4». Иммуногистохимическое исследование проводилось на базе КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» в 2010–2014 гг.

В исследование вошли 50 пациенток с АГЭ, которые обратились за медицинской помощью по поводу аномальных маточных кровотечений. Изучалась эффективность комбинированного гормонального лечения с помощью агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (бусерелина ацетат (Бусерелин-депо) 3,75 мг) и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системы (ЛНГ-ВМС). Все обследуемые проходили тщательный анамнестический и клинический, морфологический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения.

В исследование включали женщин с АГЭ по результатам морфологического исследования эндометрия различной национальной принадлежности в возрасте от 18 до 40 лет с нереализованной репродуктивной функцией. Критерий исключения: нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Проводились анализ жалоб и анамнеза участниц, исследование соматического, гинекологического статусов; измерение массы (кг), роста (см), вычисление ИМТ. Применялись инструментальные (УЗИ, доплерометрия), эндоскопический (гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки), лабораторные методы (морфологическое исследование соскобов и аспиратов эндометрия, иммуногистохимическое исследование с использованием панели антител: ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p53, E-cadherin). Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки осуществлялась с целью оценки эффективности метода лечения через 3 и 6 месяцев, а также через 6 недель после родов. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось согласно протоколу с применением

*Сивова Евгения Николаевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3444-6028. E-mail: janesisivova@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 51.)*

двухшаговой полимерной системы визуализации En Vision + Dual Link System-HRP Dako Cytomation [5].

Ретроспективно пациентки были разделены на две группы на основании показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже и выше пороговых значений — I и II группы соответственно. Пороговые значения для Ki-67 — 75%, Vcl-2 — 45%, p53 — 45%. В I группу вошли 39 (78,0 ± 5,9%) женщин, во II группу — 11 (22,0 ± 5,9%). Медиана возраста участниц I группы составила 33 [27; 37] года, II группы — 30 [26; 33] лет. В результате проведенного нами исследования и анализа полученных данных можно сделать вывод, что группы являются сопоставимыми.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics v. 19 (IBM, США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95%-ных ДИ процентных долей. Подчинение закону нормального распределения для количественных учетных признаков определялось с помощью критерия Шапиро — Уилка.

Все количественные признаки не подчинялись закону нормального распределения. В связи с этим они представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [P25; P75]). Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков — с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе дифференцированного подхода к лечению АГЭ лежит оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров ER, PR, Ki-67, Vcl-2, p53, E-cadherin.

Морфологи предполагают, что АГЭ в 40% случаев ассоциирована с ЭК, однако поставить окончательный диагноз можно только после гистерэктомии. Некоторые артефакты: фрагментация материала, кровотечение, в результате которого строма спадается, фрагменты пролиферативного и секреторного эндометрия, хронический эндометрит — могут повлиять на результат гистологического исследования, вызывать как недооценку заболевания, так и его гипердиагностику [4, 12, 13].

Различия между АГЭ и ЭК в биопсийном материале сложны и имеют для клинициста огромное значение, так как от них зависит тактика лечения [5, 14, 15].

Учитывая сложности дифференциальной диагностики АГЭ и ЭК, а также высокий процент сочетанного диагноза АГЭ и ЭК, в своем исследовании мы изучали экспрессию различных иммуногистохимических маркеров, так как иммуногистохимические и молекулярно-генетические изменения являются основой формирования АГЭ [5, 16–18].

Анализ полученных нами результатов показал, что статистически значимыми параметрами являются Ki-67, Vcl-2,

p53 ( $p < 0,05$ ), которые определены на основании времени наступления атрофии эндометрия по результатам гистологического исследования. В своем исследовании экспрессии иммуногистохимических маркеров мы определили пограничные значения для дифференцированного подхода к лечению АГЭ: Ki-67 — 75%, Vcl-2 — 45%, p53 — 45%. Так, при использовании иммуногистохимических маркеров для уточнения характера патологического процесса мы получили высокие показатели специфичности и чувствительности с помощью ROC-анализа. Специфичность и чувствительность для Ki-67 составили 94,9% и 54,5% ( $p < 0,001$ ), для Vcl-2 — 94,9% и 45,5% ( $p < 0,002$ ), для p53 — 94,9% и 63,6% ( $p < 0,001$ ).

На фоне проводимой комбинированной терапии гистологическое заключение «атрофия эндометрия» являлось маркером излечения АГЭ. У 38 (97,4 ± 2,5%) из 39 участниц I группы на фоне лечения атрофия эндометрия наступила через 3 месяца, у 1 (2,6 ± 2,5%) — через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ); у 3 (27,3 ± 13,4%) пациенток II группы — тоже через 3 месяца и у 8 (72,7 ± 13,4%) — через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). Медиана времени достижения атрофии эндометрия в I группе составила 3,0 [3,0; 6,0] месяца, а во II группе — 6,0 [6,0; 6,0] месяцев. Данных о рецидиве заболевания среди пролеченных женщин на данный момент нет. У 15 (30,0 ± 6,0%) из 50 женщин после лечения наступила желанная беременность.

На основании полученных данных нами разработан персонализированный подход к лечению АГЭ. При показателях экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже пороговых значений назначается схема агНРГ № 3 (Бусерелин-депо 3,75 мг, трехразовое применение) + ЛНГ-ВМС, а в случае выявления показателей выше пороговых значений — схема агНРГ № 6 (Бусерелин-депо 3,75 мг, шестиразовое применение) + ЛНГ-ВМС. ЛНГ-ВМС устанавливается на срок не более 3 лет с целью контрацепции или до желания женщины реализовать репродуктивную функцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданный нами метод позволяет не только провести эффективное лечение атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ), но и не допустить развития рецидива заболевания, а также дает пациентке возможность реализовать свою репродуктивную функцию. Консервативное комбинированное гормональное лечение с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системы является высокоэффективным при АГЭ. Однако существуют различия в режимах комбинированного гормонального лечения. Эти различия обусловлены тем, что время наступления морфологического излечения данного патологического процесса статистически значимо отличается. Используя полученные нами пограничные показатели экспрессии Ki-67, Vcl-2, p53, врач акушер-гинеколог определяет адекватную схему комбинированного гормонального лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. M.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (in Russian)]

- Saldívar J.S., ed. *Cancer of the uterine endometrium. Advances and controversies*. Intech Open; 2012. 182 p.
- Renaud M.C., Le T.; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee; Special contributors. *Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer*. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(4): 380–1. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30970-1
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Филатова Ю.В. Функционально-щадящее лечение начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина

- РАМН. 2009; 20(4): 80–3. [Novikova E.G., Tchoulkova O.V., Philatova Yu.V. Function-sparing treatment of premenopausal women with early stage endometrial carcinoma. Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Russian Academy of Medical Science. 2009; 20(4): 80–3. (in Russian)]
5. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Букреев А.В., Фокина А.П. Иммуногистохимические аспекты консервативного комбинированного лечения атипичской гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Онкогинекология. 2015; 4: 29–33. [Pashov A.I., Sivova E.N., Bukreev A.V., Fokina A.P. Immunohistochemical aspects of conservative combinaton treatment of atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium in women of young age. Oncogynecology. 2015; 4: 29–33. (in Russian)]
  6. Сапрыкина, Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения. Лечебное дело. 2011; 3: 4–8. [Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Litvinova N.A. Hyperplastic processes of endometrium: problems of ethiopathogenesis, clinics, diagnostics and treatment. General Medicine. 2011; 3: 4–8. (in Russian)]
  7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия. Сиб. онкол. журн. 2008; 5: 68–74. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interraction with endometrial carcinogenesis. Siberian Oncol. J. 2008; 5: 68–74. (in Russian)]
  8. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Коган Е.А., Асатурова А.В., Файзуллина Н.М. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 51–8. [Chernukha G.E., Dumanovskaya M.R., Kogan E.A., Asaturova A.V., Faizullina N.M. New possibilities for the treatment of endometrial hyperplasia with natural micronized progesterone. Obstetrics and Gynecology. 2013; 10: 51–8. (in Russian)]
  9. Герасимов А.В., Тархов А.В., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Т., Афанасьева Н.А., Кулиджанян А.П. и др. Органосохраняющее лечение при атипичской гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста Новосибирской области. Сиб. онкол. журн. 2008; Приложение 1: 33. [Gerasimov A.V., Tarkhov A.V., Babayantz E.V., Sasikyan V.T., Afanasieva N.A., Kulidzhanyan A.P. et al. Conservation therapy of atypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age in Novosibirsk region. Siberian Oncol. J. 2008; suppl.1: 33. (in Russian)]
  10. Kim M.K., Seong S.J. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia: can Pipelle endometrial sampling be an accurate method of follow-up evaluation? J. Gynecol. Oncol. 2013; 24(2): 103–4. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.103
  11. Pashov A.I., Tskhay V.B., Ionouchene S.V. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study. Gynecol. Endocrinol. 2012; 28(7): 559–61. DOI: 10.3109/09513590.2011.649813
  12. Hahnemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J., Acheson N. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. Obstet. Gynecol. Reprod. Med. 2007; 17(6): 169–72. DOI: 10.1016/j.ogrm.2007.04.006
  13. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P.; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO classification of endometrial hyperplasia. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75(2): 135–6. DOI: 10.1055/s-0034-1396256
  14. Mittal K., Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. Int. J. Gynecol. Pathol. 2008; 27(1): 45–8. DOI: 10.1097/pgp.0b013e318074fd60
  15. Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R.V. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013; 4(1): 24. DOI: 10.1186/1878-5085-4-24
  16. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum. Reprod. Update. 2017; 23(2): 232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
  17. Stănescu A.D., Nistor I., Potecă A.G., Dițescu D., Comănescu M. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma. Rom. J. Morphol. Embryol. 2014; 55(4): 1339–44.
  18. Zidan A.A., Hassan A.A., Seadah Sh.Sh.A., Ibrahim E.H., Attiah S.M. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial hyperplasia versus carcinoma. J. Am. Sci. 2015; 11(4): 14–22. ■

Поступила / Received: 25.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2020

# Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов

А.С. Жарова, Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников, В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко, И.Ю. Давыдова, А.А. Мещеряков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** акцентировать внимание на результатах лечения больных с резистентными злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) и рецидивами, подчеркнуть важность дальнейшего поиска оптимальных путей достижения ремиссии.

**Основные положения.** Современные возможности ранней диагностики, использование стандартных режимов химиотерапии I линии, соблюдение алгоритма лечения позволяют свести к минимуму риск смерти от ЗТО. У некоторых больных, несмотря на применение высокоэффективных стандартных режимов I линии, развивается резистентность опухоли к проводимой химиотерапии. Лечение таких пациенток является одной из самых сложных проблем клинической онкогинекологии. Не менее важна проблема рецидива ЗТО. Лечение больных с рецидивами трофобластических опухолей — наиболее сложная задача.

**Заключение.** Недостаточно успешное лечение пациенток с резистентными формами трофобластической опухоли и рецидивами болезни диктует необходимость оптимизации ранней топической диагностики, внедрения в практику новых эффективных режимов химиотерапии, иммунотерапии, радиохимиотерапии.

**Ключевые слова:** злокачественные трофобластические опухоли, химиотерапия, резистентность, рецидивы.

**Вклад авторов:** Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А. — обзор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 55–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-55-61

## Modern Capabilities in Management of Resistant Trophoblastomas and Relapses

A.S. Zharova, L.A. Mescheryakova, A.F. Maslennikov, V.V. Kuznetsov, V.P. Kozachenko, I.Yu. Davydova, A.A. Mescheryakov

National Medical Scientific Centre of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation 115478

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to focus on the result of management of patients with resistant malignant trophoblastomas (MTB) and their relapses; to emphasize the possibility of further search for optimal ways to achieve remission.

**Key Points.** Modern early diagnostic tools, use of conventional first-line chemotherapy regimens, and adherence to the treatment algorithm allow minimising mortality in MTB patients. Despite highly efficient first-line chemotherapy regimens, some patients develop tumour resistance to chemotherapy. Management of such patients is one of the most difficult challenges in clinical gynecological oncology. MTB relapses are a problem as well. Patients with trophoblastoma relapses are the hardest to treat.

**Conclusion.** Insufficiently successful management of patients with resistant trophoblastomas and relapses necessitates optimisation of early local diagnostics, with practical introduction of new efficient regimens of chemotherapy, immunotherapy, and radiosurgery.

**Keywords:** malignant trophoblastomas, chemotherapy, resistance, relapses.

**Contribution:** Zharova, A.S., Mescheryakova, L.A., Maslennikov, A.F., Kuznetsov, V.V., Kozachenko, V.P., Davydova, I.Yu., Mescheryakov, A.A. — thematic publications reviewing and analysis, manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Zharova A.S., Mescheryakova L.A., Maslennikov A.F., Kuznetsov V.V., Kozachenko V.P., Davydova I.Yu., Mescheryakov A.A. Modern Capabilities in Management of Resistant Trophoblastomas and Relapses. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 55–61. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-55-61

Давыдова Ирина Юрьевна — д. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: davydova06@mail.ru

Жарова Алена Сергеевна — аспирант хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: oncologist1991@mail.ru

Козаченко Владимир Павлович — д. м. н., врач хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 2465-0779. E-mail: kozachek@mail.ru

Кузнецов Виктор Васильевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 2368-5425. E-mail: rihterfm@mail.ru (Окончание на с. 56.)



**З**локачественные трофобластические опухоли (ЗТО) относятся к редким заболеваниям, составляют 1% от всей онкогинекологической патологии. Опухоли трофобласта преимущественно поражают женщин репродуктивного возраста и всегда ассоциированы с беременностью. ЗТО характеризуются чрезвычайно высокой злокачественностью, быстрым ростом и отдаленным метастазированием, частыми некрозами и кровотечением. Трофобластические опухоли высокочувствительны к противоопухолевой лекарственной терапии, являясь моделью для химиотерапии.

К настоящему времени в клинической онкологии достигнуты большие успехи в лечении пациенток с ЗТО. Так, выживаемость больных ЗТО, получивших лечение в специализированном трофобластическом центре, достигает 95–98% [1–3].

### ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время стандартом лечения больных ЗТО является химиотерапия. Планирование химиотерапии I линии осуществляется для всех пациенток в соответствии с груп-

пой риска развития резистентности опухоли по шкале International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Лечение ЗТО основано на оценке факторов риска по шкале FIGO (табл.) [4]. Женщинам с низким риском (0–6 баллов) в качестве средства I линии назначается монохимиотерапия. Метотрексат или дактиномицин применяются наиболее часто. Показательно, что химиотерапия метотрексатом или дактиномицином вызывает ремиссию у 50–90% таких пациенток [5–7].

Несмотря на обширный опыт лечения больных ЗТО с низким риском резистентности, накопленный за последние 50 лет, и на существование более 14 различных режимов, нет единого мнения относительно оптимальной терапии I линии. В отсутствие значительных данных, демонстрирующих явное превосходство одного метода, различия в лечении произвольно используются разными центрами.

Три основных режима, которые применяются наиболее широко:

1) внутримышечное введение метотрексата в низкой дозе в течение 1 недели [8];

Таблица

### Классификация трофобластических опухолей International Federation of Gynecology and Obstetrics и Всемирной организации здравоохранения 2003 г. [4]

Стадии	Локализации новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с или без поражения половых органов			
IV	Все другие метастазы			
Параметры	Значения			
	0 баллов	1 балл	2 балла	4 балла
Возраст, годы	Не больше 40	Больше 40	–	–
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	–
Интервал, мес*	Менее 4	4–6	7–12	Более 12
Уровень хорионического гонадотропина человека, МЕ/л	Менее 10 <sup>3**</sup>	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	Более 10 <sup>5</sup>
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, см	Менее 3	3–5	Более 5	–
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Количество метастазов	–	1–4	5–8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	–	–	1 препарат	2 или более цитостатиков

\* Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии.

\*\* Низкий уровень хорионического гонадотропина человека может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.

Примечание. При сумме баллов 6 и менее риск развития резистентности опухоли низкий, 7 и более баллов — высокий.

Масленников Александр Федорович — аспирант хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: istselitel@mail.ru

Мещеряков Андрей Альбертович — д. м. н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 3987-0910. E-mail: 2010am@mail.ru

Мещерякова Людмила Александровна (автор для переписки) — д. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: 2010am@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 55.)



2) импульсные дозы дактиномицина каждые 2 недели до нормализации маркера [9];

3) несколько других режимов дозирования для одноразового введения метотрексата одновременно с фолиевой кислотой (кальция фолинат) и без нее [10].

Недавнее рандомизированное исследование Gynecologic Oncology Group показало, что двухнедельное внутривенное введение дактиномицина в дозе 1,25 мг/м статистически значимо превосходило по эффективности недельное внутримышечное введение метотрексата (30 мг/м) в группе с низким риском по оценке ВОЗ (0–4 балла): полный ответ был у 70% против 53% [11]. Однако оба режима оказались менее эффективными, если риск превышал 5 или 6 баллов, а также у больных с хориокарциномой [12].

Сравнивая затраты на различные схемы, N.T. Shah и соавт. создали модель дерева решений, описанную в Руководстве по анализу затрат Национального информационного центра по исследованиям в области медицинских услуг и технологий здравоохранения. Авторы пришли к выводу, что 8-дневный режим введения метотрексата/Фа по сравнению с еженедельным введением метотрексата или импульсным введением дактиномицина является наименее затратным [13].

Эффективность использования метотрексата/кальция фолината у больных с низким риском резистентности, по данным различных авторов, варьирует от 75% до 90% [2, 3].

Резистентность трофобластических опухолей подразумевает лекарственную устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии I линии. Самые ранние критерии резистентности ЗТО: плато или снижение уровня ХГЧ менее 10%, зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней; увеличение уровня ХГЧ во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней.

По мнению ряда авторов [14, 15], пациентки с низким риском и резистентностью к монохимиотерапии обычно могут достичь ремиссии в результате применения комбинированной химиотерапии либо режима MAC (метотрексат, дактиномицин и циклофосфамид) или ЕМА-СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфамид и винкристин). MAC предпочтительнее в качестве исходной комбинированной химиотерапии, так как этопозид повышает риск возникновения вторичных опухолей, в частности его использование ассоциировано с 1%-ным риском развития лейкемии [14, 15].

Относительный риск лейкемии, меланомы, рака толстой кишки и рака молочной железы был увеличен на 16,6%, 3,4%, 4,6% и 5,8% соответственно у пациенток, получавших этопозид в дозировке более 2 г/м<sup>2</sup> [16].

Известно, что резистентность к лекарственным средствам и рецидив чаще встречаются у пациенток с высоким риском [16]. Недавние исследования показали, что количество консолидирующих курсов, исходный уровень ХГЧ, стадия заболевания и более высокий риск по шкале ВОЗ, как представляется, предрасполагают к рецидиву и лекарственной устойчивости [17, 18]. Среди пациенток с низким уровнем риска, получавших 3 консолидирующих курса метотрексата, рецидивов ЗТО были значительно меньше, чем у женщин, получивших 2 курса (4,0% против 8,3% случаев) [18].

В настоящее время принято считать основным клиническим признаком эффективности лечения трофобластических опухолей прогрессивное снижение сывороточного уровня β-ХГ. Плато или увеличение концентрации ХГЧ в процессе химиотерапии свидетельствует о развитии резистентности трофобластической опухоли.

Ведущую роль в лечении больных трофобластическими опухолями играет химиотерапия I линии, в результате которой излечивается большинство пациенток. Пятидесятилетний опыт применения современных стандартных режимов химиотерапии I линии в мире показал прекрасные результаты: приближающаяся к 100% выживаемость больных с низким риском резистентности опухоли и более 90% больных с высоким риском. Однако до сих пор существует проблема резистентности трофобластических опухолей. Ее частота, по данным разных зарубежных клиник, варьирует от 11% до 32% [19].

Лечение резистентной опухоли с помощью современных режимов химиотерапии у пациенток с низким риском в настоящее время является высокоэффективным. Достижение полного выздоровления женщин с высоким риском и развившейся резистентностью опухоли до сих пор остается серьезной проблемой и требует поиска новых эффективных комбинаций химиотерапии, оптимизации с помощью дополнительного хирургического лечения [19].

Пациентки с суммой баллов 7 и более по шкале FIGO относятся к группе высокого риска. В качестве режима I линии у них применяется схема ЕМА-СО.

Режим MAC неприменим в качестве I линии при наличии метастазов у пациенток с высоким риском, он приводит к ремиссии только у 50% [22, 23]. M. Wower и соавт. указывают, что ЕМА-СО индуцирует полную ремиссию у 86% пациенток с метастазами, а G. Bolis и соавт. — у 76% [22, 23].

У таких женщин выше риск развития резистентности, поэтому им требуется комбинированная химиотерапия для достижения ремиссии. Ранее для лечения ЗТО у больных с высоким риском использовались различные комбинации:

- режим ЕМА/СО применялся еженедельно, чаще, чем все остальные;
- ЕМА (метотрексат, этопозид, дактиномицин) имеет сравнительные показатели эффективности, но более низкую токсичность, чем режим ЕМА-СО;
- MAC или комбинация метотрексата, дактиномицина и хлорамбуцила;
- FA (5-фторурацил, дактиномицин) или FAV (5-фторурацил, дактиномицин, винкристин) обычно используются в Китае;
- MEF (метотрексат, этопозид, 5-фторурацил);
- ЕМА/EP (этопозид, метотрексат, дактиномицин/этопозид, цисплатин), при этом ЕМА и EP чередуются еженедельно;
- СНАМОСА (метотрексат, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубин, мелфалан, гидроксимочевина, винкристин) является более токсичным и менее эффективным, чем MAC, и его заменили на ЕМА/СО [24].

Редкие трофобластические опухоли: опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль — оказались менее чувствительны к стандартной химиотерапии, чем инвазивный пузырный занос или хориокарцинома, поэтому они чаще рецидивируют.

На первом этапе лечения опухоли плацентарного ложа A.N. Gordon и соавт. рекомендуют выполнение гистерэктомии с селективной тазовой лимфодиссекцией и последующим применением адъювантной химиотерапии у женщин с метастатическими очагами [24].

J.R. Lurain и B. Nejad провели систематический обзор литературы о применении химиотерапии при ЗТО у женщин с высоким риском и не смогли сформулировать никаких выводов о наилучшем режиме I линии химиотерапии (ЕМА/СО по сравнению с СНАМОСА). ЕМА/СО — наиболее широко применяемая схема в качестве I линии химиотерапии ЗТО

с высоким риском, однако у 30–40% женщин развивается резистентность или рецидивы после ремиссии, в связи с чем они нуждаются в химиотерапии спасения [25].

Химиотерапия спасения при ЗТО и высоком риске резистентности представляет собой гораздо более сложный клинический сценарий, чем химиотерапия спасения при ЗТО низкого риска.

Факторы риска резистентности к лечению в группе высокого риска включают количество и локализацию метастазов (метастазы в головном мозге, печени и ЖКТ ухудшают прогноз), предшествующую химиотерапию, хирургическое лечение и возраст пациентки. Есть высокая вероятность, что больным, подвергшимся нестандартному лечению, не поможет химиотерапия спасения. Поэтому гистерэктомия и другие вспомогательные методы играют важную роль в лечении этих женщин. В литературе [11] сообщается о нескольких режимах спасения, в основном в небольших сериях исследований, в том числе:

- ЕМА/ЕР;
- ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин);
- VBP или PVB (цисплатин или карбоплатин, винбластин, блеомицин);
- VIP или ICE (ифосфамид, этопозид, цисплатин);
- ЕР (этопозид, цисплатин);
- ТР/ТЕ (паклитаксел, цисплатин/паклитаксел, этопозид), ТР и ТЕ чередуются еженедельно;
- FAEV (флоксуридин, дактиномицин, этопозид, винкристин) каждый 21 день.

Приблизительно у 90% пациенток с высоким риском, первоначально получавших ЕМА/СО, а затем спасительную химиотерапию с комбинацией цисплатина и этопозиды, выживаемость лучше, чем у больных, не получавших данные схемы [11].

В трех сериях исследований эффективность режима ЕМА/ЕР после ЕМА/СО составляет 75% (9 из 12 пациенток), 66,7% (12 из 18 женщин) и 84,6% (11 из 13 женщин). Однако применение режима ЕМА/ЕР было связано со значительной миелосупрессией и гепатотоксичностью, приводящей к задержкам в лечении и коррекции дозы вводимых препаратов. Миелосупрессия может быть минимизирована путем введения гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF) [2].

Установлено, что схема ТР/ТЕ сравнима с ЕМА/ЕР по эффективности (70% из 10 пациенток, которые не получили предшествующее лечение в режиме ЕР, были излечены), но имеет относительно небольшую токсичность, поэтому при ней отсутствуют задержки или редукция дозы [7].

В некоторых регионах Китая предпочтение отдается режимам с включением 5-фторурацила. S. Yingna и соавт. рассмотрели 222 пациенток и выявили, что 5-фторурацил эффективен в первичном лечении женщин с ЗТО низкого и высокого риска (с ремиссиями у 99% и 84% участниц соответственно), за исключением пациенток со множественными метастазами [26].

5-фторурацил также использовался как средство терапии спасения в японском исследовании. Показано, что он хорошо переносится и способствует излечению 8 из 10 пациенток (80%) в течение одного года; но в 2 из 8 наблюдений впоследствии развились рецидивы; эти больные были излечены с помощью режима MEA [26].

Режим ВЕР используется как спасительная терапия при резистентности ЗТО к 5-фторурацилу, и сообщается о частоте ремиссии 80% (10 из 12) при высоком риске.

В одном из обзоров, включавшем 91 пациентку с резистентными или рецидивирующими ЗТО и с высоким риском,

которые получили лечение до начала химиотерапии спасения, сообщалось об эффективности применения режима FAEV в 60,4% случаев и о 75%-ной трехлетней общей выживаемости. Сообщенная миелосупрессия при режиме FAEV была ниже, чем при ЕМА/ЕР и ТР/ТЕ. Характеристики пациенток в данных сериях исследований широко варьируют в зависимости от типа и количества предыдущих режимов химиотерапии (FAEV, ЕМА-СО, ЕР) показателей риска и других факторов (см. табл.), поэтому прямые сравнения их результатов не дают убедительных данных относительного эффекта [3].

Для небольшой группы пациенток с резистентностью к режиму ЕМА/СО нет общепринятой схемы лечения.

Гистерэктомия может быть эффективной для уменьшения числа курсов химиотерапии, и хирургическая резекция метастатических очагов поможет достичь ремиссии, если обнаружено одно метастатическое поражение [27].

В ретроспективном анализе S.J. Kim и соавт. сравнили применение четырех режимов у пациенток со множественной лекарственной устойчивостью: MFA (метотрексат, кальция фолилат, дактиномицин), MAC, CHAMOCA (метотрексат, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубин, мелфалан, гидроксикарбамид и винкристин) и ЕМА-СО — и обнаружили, что частота ремиссии составила 63%, 68%, 71% и 91% соответственно [8].

Пациенток с ЗТО, устойчивой к режиму ЕМА-СО, можно лечить, заменяя цисплатин и этопозид в 8-й день лечения (ЕМА-ЕР) [23, 26] и проводя ЕМА в 1-й день. Этопозид и дактиномицин во 2-й день повторно не вводили. Благодаря применению режима ЕМА-ЕР в сочетании с хирургическим вмешательством была достигнута индуцированная ремиссия у 16 из 21 (76,2%) пациентки с резистентностью к режиму ЕМА-СО [23].

Комбинированную химиотерапию проводят с перерывом в 2–3 недели, не допуская токсичность, до нормализации уровня ХГЧ при трех последовательных измерениях [9, 23]. После нормализации концентрации ХГЧ проводятся 3–4 дополнительных курса химиотерапии для снижения риска рецидива. Другие режимы были также эффективны при лечении резистентных ЗТО высокого риска, включая ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), ICE (ифосфамид, цисплатин, этопозид) и VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) [28–31].

Хирургическое вмешательство при ЗТО применяется для лечения осложнений основного заболевания либо для удаления резистентных к химиотерапии очагов болезни [32]. R.M. Clark и соавт. [33] сообщили о результатах лечения 98 пациенток, перенесших гистерэктомию при ЗТО. Двадцать пять (76%) из 33 пациенток, которым выполнялась гистерэктомия для лечения резистентных опухолей, достигли полной ремиссии [33].

S.B. Hammond и соавт. [34] сообщили, что у пациенток, перенесших гистерэктомию, были меньше сроки госпитализации и химиотерапии, чем у тех, кому гистерэктомию не производили.

S. Yingna и соавт. [26] пишут, что у 18 (35,3%) из 51 пациентки с вагинальными метастазами развилось кровотечение. Кровотечение контролировалось тампонированием влагалища у 16 пациенток и ангиографической эмболизацией у двух. K.Y. Tse и соавт. [35] в 20-летнем ретроспективном исследовании подтвердили, что ангиографическая эмболизация, по-видимому, была перспективной альтернативой гистерэктомии и перевязки маточных артерий.

Торакотомия играет ограниченную, но важную роль в лечении резистентных ЗТО III стадии. Торакотомия (торакоскопия) должна выполняться при сомнительном диагнозе. Кроме того,

если у больной есть резистентный метастаз в легком, ей показана резекция легкого с лечебной целью [36]. Однако необходимо провести комплексное обследование, чтобы исключить другие резистентные очаги опухоли. Важно подчеркнуть, что фиброзные узелки могут длительно сохраняться на рентгенограмме грудной клетки после нормализации уровня ХГЧ [37]. Если на рентгенограмме постоянно выявляются метастатические очаги, которые вызывают сомнения, нужно выполнить ПЭТ-КТ. Данное исследование также может быть полезно для выявления отдаленных метастазов [38].

Y. Tomoda и соавт. [39] рассмотрели свой опыт легочной резекции у 19 пациенток с резистентной к химиотерапии ЗТО. Они предложили следующие критерии успешной резекции: соматический статус не отягощен, течение ЗТО контролируется, нет других метастатических очагов, уровень ХГЧ менее 1000 мМЕ/мл. Полная ремиссия достигнута у 14 из 15 пациенток, которые соответствовали всем пяти критериям.

Аналогично E.L. Fleming и соавт. [14] сообщили, что 10 (90,9%) из 11 тщательно отобранных пациенток с резистентными легочными очагами достигли ремиссии после их резекции. По данным нескольких исследователей, нормализация уровня ХГЧ в течение 1–2 недель после резекции одиночного легочного узла достаточна для благоприятного исхода [39–45].

Пациентки с IV стадией заболевания являются группой крайне высокого риска при прогрессировании ЗТО. Этим больным требуются высокодозная комбинированная химиотерапия с локальным облучением и хирургическое вмешательство. По данным NETDC [46], до 1975 года выжили только 30% пациенток с IV стадией. После 1975 года применение ранней интенсивной комбинированной химиотерапии способствовало значительному улучшению выживаемости. В настоящее время 80% женщин с IV стадией заболевания достигают полной стойкой ремиссии.

У всех пациенток с IV стадией ЗТО проводится первичная комбинированная химиотерапия в режиме ЕМА-СО. Когда присутствуют метастазы в ЦНС, доза однодневного введения метотрексата увеличивается до 1 г/м<sup>2</sup> [46, 47]. Если обнаружены церебральные метастазы, по мнению K. Brace, следует немедленно проводить облучение (NETDC). Одиночные церебральные очаги можно облучить локально или удалить, если они расположены по периферии. Однако наличие множественных очагов требует облучения всего мозга. Риск спонтанного кровоизлияния в мозг снижается при одновременном применении химиотерапии и облучении головного мозга [48].

E.L. Yordan Jr и соавт. [49] отметили, что из 25 пациенток, получавших только химиотерапию, вследствие вовлечения ЦНС умерли 11 (44%), а из 18 женщин, проходивших облучение мозга и химиотерапию, не умерла ни одна.

Но есть данные больницы Чаринг-Кросс в Лондоне о превосходных показателях ремиссии у больных с метастазами в головном мозге, которые лечились только химиотерапией [46].

Тридцать (85,7%) из 35 пациенток с церебральными поражениями достигли стойкой ремиссии с помощью интенсивной комбинированной химиотерапии, включавшей внутривенное и интратекальное введение метотрексата в высокой дозе, без облучения мозга.

Редко метастазы в головном мозге, которые оказываются резистентными к химиотерапии, могут поддаваться резекции. С.М. Feltmate и соавт. [50] пишут о полной ремиссии у 3 из 4 пациенток, которые подверглись краниотомии с целью уменьшить внутричерепное давление, а также у 2 из 3 женщин, которым делали краниотомию для резекции

резистентного очага. А. Athanassiou и соавт. [51] тоже свидетельствуют, что 4 из 5 пациенток, подвергшихся краниотомии при острых внутричерепных осложнениях, были в итоге излечены без остаточного неврологического дефицита.

Лечение метастазов в печени является особенно важным и сложным. Резекция печени может потребоваться для контроля кровотечения из опухоли или резистентности к проводимой химиотерапии. F.C. Grumbine и соавт. [21] описывают выполнение избирательной окклюзии печеночной артерии с одновременной комбинированной химиотерапией у пациентки с кровоточащими метастазами в печени, которая впоследствии достигла ремиссии. С.М. Wang и соавт. [3] отмечают, что 9 из 10 больных с вовлечением печени достигли полной ремиссии при помощи первичной интенсивной комбинированной химиотерапии. Y.N. Bakri и соавт. [52] также сообщили, что 5 (62,5%) из 8 женщин с метастазами в печени, которые получали комбинированную химиотерапию, достигли полной ремиссии.

По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [4], из 342 больных, получавших химиотерапию I линии современными стандартными режимами, у 40 (11,7%) развилась резистентность опухоли. Из 260 больных с низким риском резистентности у 20 (7,7%) все же возникла резистентность к химиотерапии I линии: 18 пациенток исходно имели единственную локализацию опухоли в полости матки, у 1 больной был метастаз во влагалище, у 1 пациентки — множественные мелкие метастазы в легких.

Химиотерапию II линии все 20 женщин получали в следующем режиме: дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни с повторением курсов с 15-го дня. В результате у 16 (80%) женщин достигнута полная маркерная ремиссия. Для ее достижения потребовалось от 1 до 6 курсов (в среднем 3 курса). Дополнительное лечение пациентки не получали. Общая продолжительность терапии данных больных варьировала от 3,5 до 6 месяцев, составляя в среднем 4,5 месяца. Все пациентки излечены только с помощью химиотерапии.

При выявлении резистентности первичной опухоли и пересчете суммы баллов по шкале FIGO 1 пациентке назначена химиотерапия в режиме ЕМА-СО. Больная излечена.

В 3 наблюдениях при резистентности первичной опухоли матки для достижения ремиссии потребовалось проведение химиотерапии III линии в режиме ЕМА-СО, а у одной из них дополнительно удалена остаточная опухоль матки (гистерорезектоскопия).

Таким образом, все пациентки группы низкого риска с развившейся резистентностью опухоли, излечены.

В группе высокого риска резистентности у 20 (24,4%) из 82 больных развилась резистентность опухоли к химиотерапии I линии. Следует отметить, что 16 (80%) из 20 женщин с развившейся резистентностью опухоли ранее (в других лечебных учреждениях) подверглись нестандартному лечению (химиотерапия от 1 до 10 курсов и различные оперативные вмешательства). У всех 20 пациенток по поводу резистентности опухоли начата химиотерапия II линии: 16 — режим ЕМА-EP, 4 — различные другие режимы: PVB, EP, TP/TE.

Только с помощью химиотерапии удалось вылечить лишь 3 больных. Остальным 17 женщинам с резистентностью потребовалось комбинированное лечение. В качестве дополнительного лечения удалена опухоль у 11 больных (матка, придатки, легкое, стенка двенадцатиперстной кишки), лучевая терапия проведена 5 и более двух линий химиотерапии — 5 больным.

Следует отметить, что данная группа из 17 пациенток характеризуется самым неблагоприятным прогнозом. Впервые

были использованы новые высокоэффективные режимы химиотерапии (FAMtx, TP/TE и др.), стереотаксическое облучение резистентных метастазов опухоли, эндоскопическая операция при удалении резистентных очагов в легких, органосохраняющая гистеротомия, стереотаксическая радиохирургия резистентных метастазов в головном мозге (гамма-нож). В результате из 17 больных у 13 (76,5%) с помощью комбинированного лечения достигнута полная ремиссия.

Таким образом, в результате лечения пациенток группы высокого риска с резистентностью к стандартной химиотерапии выздоровели 16 (80%) из них.

Частота рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3% до 8%, у больных группы высокого риска резистентности — до 20%.

По данным отечественных авторов [1, 4], из 345 больных, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 1996–2013 гг., рецидивы заболевания диагностированы у 16 (4,6%).

Среди 260 больных группы исходно низкого риска резистентности после достижения маркерной ремиссии и консолидирующих курсов химиотерапии у 5 (1,9%) пациенток диагностирован рецидив болезни. Их возраст варьировал от 25 до 42 лет, составляя в среднем 34 года. Предшествующая беременность завершилась пузырным заносом в 3 наблюдениях, инвазивным пузырным заносом — в 1 наблюдении, самопроизвольным абортom — в 1 случае. Исходный уровень ХГЧ у 4 больных был в диапазоне от 25 000 до 82 000 мМЕ/мл, у 1 пациентки — 600 мМЕ/мл. У всех больных опухоль локализовалась только в матке, размеры опухоли — от 2 до 3,5 см. Все пациентки в качестве химиотерапии I линии получали метотрексат/кальция фолинат (Лейковорин). Все рецидивы излечены с помощью химиотерапии II линии дактиномицином [4].

Из 85 больных группы высокого риска развития резистентности (средний возраст — 34 года) у 11 (13%) также диагностирован рецидив болезни. Чаще всего исходом предшествующей беременности были роды. У 7 из 11 пациенток

зафиксированы редкие морфологические формы опухоли. В 90% наблюдений исходно диагностирован распространенный опухолевый процесс. Только 1 пациентка с рецидивом ЗТО излечена с помощью химиотерапии. Всем остальным больным потребовалось дополнительное лечение: удаление рецидивной опухоли, лучевая терапия или радиохирургия. Несмотря на потенциально плохой прогноз в данной группе больных, нам удалось достичь излечения 9 (81,8%) из 11 пациенток. У 3 больных впервые в клинической практике достигнута ремиссия при метастазировании резистентной трофобластической опухоли в головной мозг благодаря дополнительной радиохирургии (гамма-нож) [4].

D.G. Mutch и соавт. сообщили о рецидивах после первоначальной ремиссии у 2% пациенток с нематастатическими ЗТО, у 4% с метастатическими ЗТО с хорошим прогнозом и у 13% женщин с плохим прогнозом [18]. Рецидивы развивались в течение 3 (85%) и 18 месяцев (50%).

По данным NETDC, рецидив после начальной ремиссии наблюдался у 2,9% пациенток на I стадии, у 8,3% на II стадии, у 4,2% на III стадии и у 9,1% на IV стадии [53]. Все пациентки с I, II и III стадией ЗТО, у которых развился рецидив, впоследствии были излечены, тогда как две пациентки на IV стадии с рецидивами умерли.

N.Y. Ngan и соавт. [46], описывая свой 20-летний опыт лечения ЗТО в Гонконге, заметили, что средний интервал от ремиссии до рецидива составил 6,5 месяцев. Они пришли к выводу, что наиболее важные факторы риска рецидива имели место у пациенток, которые не соблюдали режим лечения или наблюдения, а также у тех, у кого был диссеминированный опухолевый процесс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточно успешное лечение пациенток с резистентными формами трофобластической опухоли диктует необходимость оптимизации ранней топической диагностики, внедрения в практику новых эффективных режимов химиотерапии, иммунотерапии, радиохирургии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. В кн.: Каприн А.Д., Ашрафян Л.А., Стилиди И.С., ред. Онкогинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 273–93. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic Tumour. In: Kaprin A.D., Ashrafyan L.A., Stilidi I.S., eds. Gynecological oncology. National manual. M.: GEOTAR-Media; 2019: 273–93. (in Russian)]
2. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376(9742): 717–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60280-2
3. Wang C.M., Dixon P.H., Decordova S., Hodges M.D., Sebire N.J., Ozalp S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *J. Med. Genet.* 2009; 46(8): 569–75. DOI: 10.1136/jmg.2008.064196
4. Козаченко В.П., ред. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. М.: Бином; 2016. 424 с. [Kozachenko V.P., ed. Clinical gynecological oncology: manual for health care providers. M.: Binom; 2016. 424 p. (in Russian)]
5. Foulmann K., Guastalla J.P., Caminet N., Trillet-Lenoir V., Raudrant D., Golfier F. et al. What is the best protocol of single agent methotrexate chemotherapy in nonmetastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecol. Oncol.* 2006; 102(1): 103–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.02.038
6. Twigg L.B. Pulse actinomycin-D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: cost-effective chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 1983; 16(2): 190–5. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90093-8
7. Willemse P.H., Aalders J.G., Bouma J., Sleijfer D.T. Chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia treated successfully with cisplatin, etoposide, and bleomycin. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71(3 pt2): 438–40.

8. Kim S.J., Bae S.N., Kim J.H., Kim C.T., Han K.T., Lee J.M. et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT — 25 years experiences of KRI-TRD. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1998; 60(suppl1): S85–96. DOI: 10.1016/S0020-7292(98)80010-6
9. Wang Y.A., Song H.Z., Xia Z.F., Sun C.F. Drug resistant pulmonary choriocarcinoma metastasis treated by lobectomy: report of 29 cases. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 1980; 93(11): 758–66.
10. Goldstein D.P., Zanten-Przybyls I.V., Bernstein M.R., Berkowitz R.S. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors. Recommendations regarding therapy. *J. Reprod. Med.* 1998; 43(1): 37–43.
11. Lybol C., Sweep F.C.G.J., Harvey R., Mitchell H., Short D., Thomas C.M.G. et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125(3): 576–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.003
12. Piamsomboon S., Kudelka A.P., Termrungruanglert W., Van Besien K., Edwards C.L., Lifshitz S. et al. Remission of refractory gestational trophoblastic disease in the brain with ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE): first report and review of literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1997; 18(6): 453–6.
13. Shah N.T., Barroilhet L., Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Horowitz N. A cost analysis of first-line chemotherapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2012; 57(5–6): 211–8.
14. Fleming E.L., Garrett L., Growdon W.B., Callahan M., Nevadunsky N., Ghosh S. et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J. Reprod. Med.* 2008; 53(7): 493–8.
15. Salerno A. The incidence of gestational trophoblastic disease in Italy: a multicenter study. *J. Reprod. Med.* 2012; 57(5–6): 204–6.

16. Newlands E.S., Bagshawe K.D., Begent R.H., Rustin G.J., Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98(6): 550–7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb10369.x
17. Chapman-Davis E., Hoekstra A.V., Rademaker A.W., Schink J.C., Lurain J.R. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125(3): 572–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.039
18. Mutch D.G., Soper J.T., Babcock C.J., Clarke-Pearson D., Hammond C.B. Recurrent gestational trophoblastic disease. *Cancer.* 1990; 66(5): 978–82. DOI: 10.1002/1097-0142(19900901)66:5<978::aid-cncr2820660529>3.0.co;2-3
19. Curry S.L., Blessing J.A., DiSaia P.J., Soper J.T., Twigg L.B. A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin, and chlorambucil versus methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea, and vincristine in 'poor prognosis' metastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73(3 pt1): 357–62.
20. DuBeshter B., Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Cramer D.W., Bernstein M.R. Metastatic gestational trophoblastic disease: experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1965 to 1985. *Obstet. Gynecol.* 1987; 69(3 pt1): 390–5.
21. Grumbine F.C., Rosenshein N.B., Brereton H.D., Kaufman S.L. Management of liver metastasis from gestational trophoblastic neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 137(8): 959–61. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)32838-1
22. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F., Mangili G., Vergadoro F., Zanaboni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol. Oncol.* 1988; 31(3): 439–44. DOI: 10.1016/s0090-8258(88)80029-5
23. Bower M., Newlands E.S., Holden L., Short D., Brock C., Rustin G.J. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(7): 2636–43. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2636
24. Gordon A.N., Gershenson D.M., Copeland L.J., Stringer C.A., Morris M., Wharton J.T. High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: further stratification into two clinical entities. *Gynecol. Oncol.* 1989; 34(1): 54–6. DOI: 10.1016/0090-8258(89)90106-6
25. Lurain J.R., Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97(2): 618–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.02.004
26. Yingna S., Yang X., Xiuyu Y., Hongzhao S. Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84(3): 416–19. DOI: 10.1006/gy.2001.6540
27. Bracken M.B. Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 94(12): 1123–35. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02311.x
28. Lurain J.R. Treatment of gestational trophoblastic disease. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2002; 3(2): 113–24. DOI: 10.1007/s11864-002-0057-5
29. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease. I: epidemiology, pathology, presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(6): 531–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073
30. Rustin G.J., Newlands E.S., Lutz J.M., Holden L., Bagshawe K.D., Hiscox J.G. et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(10): 2769–73. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2769
31. Xiang Y., Sun Z., Wan X., Yang X. EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumor. *J. Reprod. Med.* 2004; 49(6): 443–6.
32. Homesley H.D. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 1998; 43(1): 69–74.
33. Clark R.M., Nevadunsky N., Ghosh S., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J. Reprod. Med.* 2010; 55(5–6): 194–8.
34. Hammond C.B., Weed J.C. Jr, Currie J.L. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 136(1): 844–58. DOI: 10.1016/0002-9378(80)91041-8
35. Tse K.Y., Chan K.K., Tam K.F., Ngan H.Y. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 2007; 52(2): 397–401.
36. Savage P., Williams J., Wong S.-L., Short D., Casalboni S., Catalano K. et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000 to 2009. *J. Reprod. Med.* 2010; 55(7–8): 341–5.
37. Seckl M.J., Fisher R.A., Salerno G.A., Rees H., Paradinas F.J., Foksett M. et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet.* 2000; 356(9223): 36–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02432-6
38. Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J., Indsay I., Newlands E.S., Schmid P. et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2006; 51(11): 879–87.
39. Tomoda Y., Arai Y., Kaseki S., Asai Y., Gotoh S., Suzuki T. et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer.* 1980; 46(12): 2723–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19801215)46:12<2723::aid-cncr2820461231>3.0.co;2-0
40. Edwards J.L., Makey A.R., Bagshawe K.D. The role of thoracotomy in the management of the pulmonary metastases of gestational choriocarcinoma. *Clin. Oncol.* 1975; 1(4): 329–39.
41. Lehman E., Gershenson D.M., Burke T.W., Levenback C., Silva E.G., Morris M. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(12): 2737–42. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2737
42. Lotz J.P., André T., Donsimoni R., Firmin C., Bouleuc C., Bonnack H. et al. High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer.* 1995; 75(3): 874–85. DOI: 10.1002/1097-0142(19950201)75:3<874::aid-cncr2820750320>3.0.co;2-q
43. Shirley R.L., Goldstein D.P., Collins J.J. Jr. The role of thoracotomy in the management of patients with chest metastases from gestational trophoblastic disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972; 63(4): 545–50.
44. Sink J.D., Hammond C.B., Young W.G. Jr. Pulmonary resection in the management of metastases from gestational choriocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 81(6): 830–4.
45. Wang S., An R., Han X., Zhu K., Xue Y. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, methotrexate and etoposide for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors: a report based on our 11-year clinical experiences. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(3): 1105–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.031
46. Ngan H.Y., Tam K.F., Lam K.W., Chan K.K. Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a 20-year experience. *J. Reprod. Med.* 2006; 51(10): 829–34.
47. Newlands E.S., Holden L., Seckl M.J., McNeish I., Strickland S., Rustin G.J. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J. Reprod. Med.* 2002; 47(6): 465–71.
48. Brace K.C. The role of irradiation in the treatment of metastatic trophoblastic disease. *Radiology.* 1968; 91(3): 540–4. DOI: 10.1148/91.3.540
49. Yordan E.L. Jr, Schlaerth J., Gaddis O., Morrow C.P. Radiation therapy in the management of gestational choriocarcinoma metastatic to the central nervous system. *Obstet. Gynecol.* 1987; 69(4): 627–30.
50. Feltmate C.M., Genest D.R., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Advances in the understanding of placental site trophoblastic tumor. *J. Reprod. Med.* 2002; 47(5): 337–41.
51. Athanassiou A., Begent R.H., Newlands E.S., Parker D., Rustin G.J., Bagshawe K.D. Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer.* 1983; 52(9): 1728–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1728::aid-cncr2820520929>3.0.co;2-u
52. Bakri Y.N., Subhi J., Amer M., Ezzat A., Sinner W., Tweijry A. et al. Liver metastases of gestational trophoblastic tumor. *Gynecol. Oncol.* 1993; 48(1): 110–13. DOI: 10.1006/gy.1993.1017
53. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012; 26(1): 111–31. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.10.007

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2019



# Возможности гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии в лечении рецидивирующего рака яичников

К.Д. Гусейнов<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>, А.Ф. Урманчеева<sup>1,2</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>, Г.С. Киреева<sup>1</sup>, М.Г. Яковлева<sup>1</sup>, М.Г. Шихзадаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ результатов лечения больных рецидивирующим раком яичников (РЯ) с использованием гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, HIPEC).

**Дизайн:** проспективное нерандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** Сравнивались результаты лечения двух групп пациенток: первая группа (экспериментальная) — 92 женщины с первым рецидивом РЯ, которые в период с августа 2006 года по октябрь 2013 года получали комбинированное лечение, включавшее повторную HIPEC с последующими циклами химиотерапии; вторая группа (контрольная) — 80 больных с выявленным первым рецидивом РЯ, которые после циторедуктивных вмешательств подверглись системной химиотерапии.

**Результаты.** Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Среднее время до прогрессирования процесса зависело от объема циторедукции. После неоптимальной циторедукции в экспериментальной группе оно составило 1,4 месяца (n = 29), в контрольной группе — 2,1 месяца (n = 48) (p = 0,67); после оптимальной — 22,1 месяца (n = 63) и 4,3 месяца (n = 32) соответственно (p < 0,05). Наилучший результат наблюдался у 16 пациенток, которые после оптимальной циторедукции с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией и платиносодержащей химиотерапии находятся в клинической ремиссии более 32 месяцев.

Анализ общей пятилетней выживаемости показал, что в экспериментальной группе при оптимальной циторедукции она достигала 20,5%, в то время как в контрольной группе не превышала 4,3% (p < 0,05). После неоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

**Заключение.** Вероятно, HIPEC при хирургической циторедукции со временем станет применяться в качестве обычной терапии первичного и/или рецидивирующего РЯ. Несмотря на то что данный подход к лечению этих злокачественных новообразований исследован не до конца, есть основания считать его рациональным.

**Ключевые слова:** рак яичников, гипертермическая абдоминальная химиоперфузия.

**Вклад авторов:** Гусейнов К.Д. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Киреева Г.С., Яковлева М.Г., Шихзадаева М.Г. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи; Берлев И.В., Беляев А.М., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Гусейнов К.Д., Берлев И.В., Беляев А.М., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В., Киреева Г.С., Яковлева М.Г., Шихзадаева М.Г. Возможности гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии в лечении рецидивирующего рака яичников. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 62–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-62-68

Беляев Алексей Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 9445-9473. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6937-2740>. E-mail: iberlev@gmail.com

Городнова Татьяна Васильевна — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2661-9106. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Гусейнов Константин Джамильевич (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: 9446312@gmail.com

Киреева Галина Сергеевна — к. б. н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 5643-6973. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Урманчеева Адилля Феттеховна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4169-6011. E-mail: adaurm47@mail.ru

(Окончание на с. 63.)

# Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Recurrent Ovarian Carcinoma Management

K.D. Guseinov<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1,2</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>, A.F. Urmancheeva<sup>1,2</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, G.S. Kireeva<sup>1</sup>, M.G. Yakovleva<sup>1</sup>, M.G. Shikhzadaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Public Health of Russia; 68 Leningradskaya Str., Vil. Pesochnyy, St. Petersburg, Russian Federation 197758

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

## ABSTRACT

**Study Objective:** to analyse management outcomes of patients with recurrent ovarian carcinoma (OC) using hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC).

**Study Design:** prospective study.

**Materials and Methods.** Therapy results for two groups of patients were compared: group I (study group) — 92 women with first OC relapse in August 2006 – October 2013 were treated with combined modality treatment (repeated HIPEC and chemotherapy); group II (control group) — 80 patients with diagnosed first OC relapse who underwent system chemotherapy following debulking intervention.

**Study Results.** There were no intraoperative complications resulting in severe body dysfunction. Mean time to process progression depended on extent of debulking. Following suboptimal debulking in study group, it was 1.4 month (n = 29), in control group — 2.1 months (n = 48) (p = 0.67); where optimal debulking was performed, the value made 22.1 months (n = 63) and 4.3 months (n = 32), respectively (p < 0.05). The best result was recorded in 16 patients: they had clinical remission for 32 months following optimal debulking with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion and platinum-containing chemotherapy.

Analysis of five-year survival rate demonstrated that in study group where optimal debulking was performed, the value was 20.5%, while in control group it was up to 4.3% (p < 0.05). Sub-optimal debulking resulted in constantly unsatisfactory results.

**Conclusion.** It is likely that in good time HIPEC for chemical debulking will be routinely used for primary and/or recurring OC. Although this method has not been thoroughly studied in this type of malignancies, it can be considered rational.

**Keywords:** ovarian carcinoma, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.

**Contribution:** Guseinov, K.D. — clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis, manuscript preparation, thematic publications reviewing; Kireeva, G.S., Yakovleva, M.G., Shikhzadaeva M.G. — acquisition of clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis, thematic publications reviewing; Berlev, I.V., Belyaev, A.M., Urmancheeva, A.F., Gorodnova, T.V. — acquisition of clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Guseinov K.D., Berlev I.V., Belyaev A.M., Urmancheeva A.F., Gorodnova T.V., Kireeva G.S., Yakovleva M.G., Shikhzadaeva M.G. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Recurrent Ovarian Carcinoma Management. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 62–68. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-62-68

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является вторым по частоте гинекологическим злокачественным новообразованием и занимает пятое место среди причин смерти в Европе. Более чем в 60% случаев заболевание диагностируется на III–IV стадии, когда в процесс вовлекаются органы брюшной полости, малого таза или ретроперитонеальные лимфоузлы, что обуславливает летальность на первом году с момента установления диагноза, равную 33%, и общую 5-летнюю выживаемость не выше 35–40% [1].

В большинстве случаев злокачественного течения эпителиальных опухолей яичников, на которые приходится до 90% всех опухолей яичников, диссеминация происходит путем эксфолиации опухолевых клеток с поверхности пораженной яичниковой ткани с током внутрибрюшинной жидкости и поражением париетальной и висцеральной брюшины [2, 3].

В связи с преобладанием интраперитонеального пути распространения над гематогенным и лимфогенным в многочисленных теоретических исследованиях внутрибрюшинное введение лекарств рассматривалось как стра-

тегия лечения РЯ. В исследованиях подчеркивались такие фармакологические преимущества интраперитонеальной доставки химиопрепаратов перед внутривенной, как улучшенный доступ к опухолевым клеткам, более длительный период полувыведения, повышенная интенсивность дозы, медленный клиренс в брюшной полости и достижение достаточного уровня системного воздействия [4, 5]. Однако, несмотря на то что интраперитонеальное введение повысило процент выживаемости пациенток, оно не получило широкого распространения в качестве стандарта лечения по причине вероятной токсичности, сложной логистики и высокой стоимости [6].

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, HIPEC) — это метод интраоперационной интраперитонеальной доставки лекарственных агентов, который может устранить некоторые проблемы, связанные со стандартной интраперитонеальной терапией. Тем не менее вопросы эффективности, безопасности HIPEC, обоснованности стоимости и критерии отбора пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников остаются спорными [7].

Шихзадаева Марианна Гюльмагомедовна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@ion.spb.ru

Яковлева Мария Георгиевна — аспирант научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: mersend@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 62.)

HIPEC заметно отличается от послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии тем, что это однократное введение цитостатических препаратов во время циторедуктивной операции. Такой подход был изучен при лечении пациентов с другими злокачественными новообразованиями, включая псевдомиксому брюшины, мезотелиому, а также злокачественные опухоли червеобразного отростка, желудка, ободочной и прямой кишки [8, 9].

HIPEC обладает следующими преимуществами:

- 1) послеоперационные спайки не мешают проникновению лекарственного препарата;
- 2) во время операции внутрибрюшная химиотерапия проводится в соответствии со строго стандартизированными правилами, и хирург может оптимально распределять химиопрепарат и осуществлять контроль времени выполнения манипуляции;
- 3) гипертермия увеличивает цитотоксический эффект многих химиотерапевтических агентов.

Точные цитотоксические механизмы, связанные с супранормальными температурами, в настоящий момент не изучены до конца. В первоначальных исследованиях показано, что температуры в диапазоне 42–45°C в течение 10–60 минут вызывают летальное повреждение опухолевых клеток. Токсичные эффекты включают изменения в клеточной мембране и ядре, денатурацию белка. Кроме того, гипертермия повышает чувствительность к химиотерапевтическим агентам, в частности к платине, как в чувствительных, так и в устойчивых к платине клеточных линиях.

Поскольку количество недавно опубликованных рандомизированных исследований, посвященных HIPEC и РЯ, критично мало, в настоящее время окончательно определить какие-либо преимущества в отношении выживания, связанные с этим подходом, нельзя. Систематический обзор демонстрирует неоднородность критериев включения, режимов приема лекарств, методик процедуры и методов сообщения о выживаемости [10].

Так, в 2015 году опрос 34 различных французских коллективов выявил отсутствие единообразия в методике HIPEC, несмотря на то что многие участники являлись работниками экспертных учреждений и сами обучали членов других команд. Различались подходы к выполнению гипертермической химиоперфузии (открытые или закрытые), используемое оборудование, защитные механизмы и процесс обучения [11].

Стандарт первичного лечения распространенного РЯ — первичная циторедуктивная операция, затем последующая адъювантная химиотерапия на основе платины или неоадъювантная химиотерапия с последующим интервальным циторедуктивным хирургическим вмешательством. Хотя большинство пациенток с помощью этой схемы лечения достигают первоначальной клинической ремиссии, существует необходимость в ее усовершенствовании, поскольку у подавляющего числа больных впоследствии развивается рецидив заболевания.

Выбор II линии лечения зависит от времени возникновения рецидива после окончания I линии химиотерапии, от режима I линии, общего состояния больной (с учетом тяжести сопутствующих заболеваний). Интервал времени, исчисляемый с момента окончания I линии химиотерапии до регистрации рецидива заболевания (бесплатиновый интервал, интервал без лечения), при условии регулярного обследования в период ремиссии предопределяет чувствительность к производным платины.

Однако терапия рецидивов РЯ остается одним из наиболее спорных разделов онкогинекологии. Тактические вопросы: кого, как и когда лечить — пока не решены.

В ряде исследований изучалась роль HIPEC в лечении пациенток с рецидивом РЯ. Основные параметры сравнения — результаты лечения трех групп больных: получавших HIPEC во время вторичной циторедуктивной операции, подвергшихся циторедукции с последующей химиотерапией и проходящих только системную химиотерапию без хирургического вмешательства.

В исследовании 2012 года, выполненном А. Fagotti и соавт., проведен сравнительный анализ лечения чувствительных к платине больных с рецидивирующим РЯ, которым производили циторедуктивную операцию и HIPEC на основе оксалиплатина, и пациенток с сопоставимыми клиническими и патологическими характеристиками, которые в тот же период подверглись только хирургическому вмешательству и системной химиотерапии [12].

Авторы отмечают, что у женщин, перенесших HIPEC, не было задержки с началом адъювантной химиотерапии, у 35% пациенток наблюдалась приемлемая токсичность, связанная с HIPEC. Кроме того, в течение 2 лет у всех участниц контрольной группы произошел повторный рецидив, тогда как в группе лечения HIPEC повторный рецидив развился лишь у двух третей пациенток. В экспериментальной группе зафиксированы более длительные беспродвижные периоды, и у 53% этих женщин после рецидива наблюдалась более длительная клиническая ремиссия, чем в контрольной группе.

В аналогичном исследовании 2013 года, проведенном во Франции, сравнивались пациентки с первым платиночувствительным рецидивом, которым произвели HIPEC и циторедукцию, с больными, которые не получали HIPEC, но перенесли циторедуктивную операцию. Все женщины получали системную химиотерапию до вторичного циторедуктивного вмешательства +/- HIPEC.

Было зафиксировано значимое улучшение выживаемости: 75%-ная 4-летняя выживаемость в экспериментальной группе по сравнению с 19%-ной в контрольной. Авторы пришли к выводу, что HIPEC эффективнее при более ранних рецидивах, причем наибольшую пользу она принесла пациенткам, безрецидивный интервал у которых составил менее 2 лет [13].

J. Spiliotis и соавт. опубликовали первое рандомизированное исследование, освещавшее лечение рецидивов РЯ с применением HIPEC [14]. Они рандомизировали 120 женщин с рецидивирующим заболеванием, перенесших циторедуктивные операции с или без HIPEC. Авторы исследовали как чувствительные к платине (цисплатину и паклитакселу) рецидивы, так и платинорезистентные (резистентные к схеме доксорубин/паклитаксел) формы. Всех пациенток оперировали врачи одной хирургической бригады. Общая выживаемость в группе HIPEC была значительно длиннее, чем в контрольной (26,7 против 13,4 месяца). Как и ожидалось, самая высокая общая выживаемость наблюдалась у участниц исследования после полной циторедукции и HIPEC.

В настоящее время в мире проводится 10 рандомизированных исследований II и III фазы, оценивающих как первичный, так и рецидивирующий РЯ. Эти исследования, безусловно, предоставят более полную информацию о перспективах HIPEC в лечении РЯ.

**Цель данного исследования:** анализ собственных результатов лечения больных рецидивирующим РЯ с использованием HIPEC.



**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В ходе проведенного исследования проанализированы результаты лечения двух групп больных, получавших его на базе онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Группа I (экспериментальная) — 92 пациентки с первым рецидивом РЯ, которые в период с августа 2006 года по октябрь 2013 года получали комбинированное лечение, включавшее повторную НИРЕС с последующими циклами химиотерапии. У всех участниц после повторных вмешательств проведена НИРЕС с цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

Группа II (контрольная) — 80 больных с выявленным первым рецидивом РЯ, которые после циторедуктивных вмешательств подверглись системной химиотерапии.

Подробная характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Для установления степени распространения процесса проведены стандартные клиничко-диагностические мероприятия: эхографическое обследование, спиральная КТ органов грудной и брюшной полости, ядерно-магнитная томография малого таза, эндоскопическое обследование желудка и толстой кишки.

Ведение больных в послеоперационном периоде вне зависимости от объема хирургического лечения осуществлялось

в соответствии с принятым в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России единым протоколом.

С целью оценки влияния проводимого лечения на качество жизни больные заполняли русскоязычные версии опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC): общего опросника EQ-5D и специального опросника EORTC QLQ-C30. Каждая из анкет была разделена на функциональную и симптоматическую шкалы, показатели измерялись в баллах. При оценке функционального статуса большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале — наоборот. В первый раз анкеты пациентки заполняли за сутки до операции, далее на 3-и, 7-е и 30-е сутки после нее. Все данные, полученные при заполнении опросников, проанализированы в соответствии с рекомендациями для обработки данных EORTC Group.

Циторедукция обеспечивалась выполнением повторно-го хирургического вмешательства с использованием продольного срединного разреза (до мечевидного отростка), дающего возможность полного обзора брюшной полости и широкий доступ к ней. Во время повторных чревосечений после ревизии операция производилась в том объеме, какой технически оказывался возможным с учетом необходимости выполнения максимально полного циторедуктивного вмешательства.

Завершающим этапом являлась установка дренажей (ирригаторов), представляющих собой одноканальные поливинилхлоридные трубки длиной 60 см и диаметром 16 мм с пятью отверстиями диаметром 0,5 см для притока и оттока цитостатика. Два ирригатора устанавливали в зоне малого таза, два — в брюшной полости по боковым флангам, их направляли навстречу друг другу для усиления непосредственного воздействия химиопрепарата на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания, а также для обеспечения движения перфузата и равномерного распределения его в брюшной полости и малом тазу (рис. 1, 2).

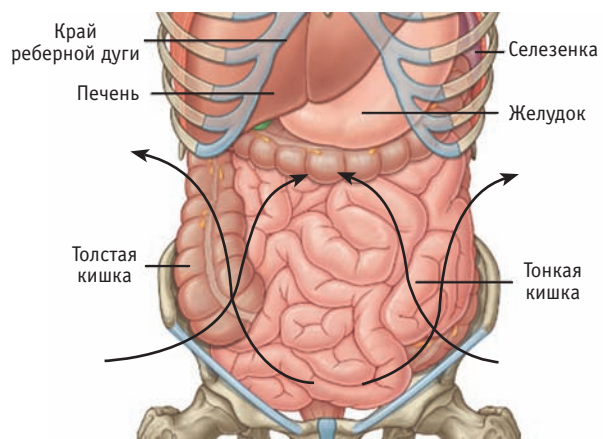
Перфузия производилась по закрытой методике посредством роликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600–1200 мл/мин по сформированному временному контуру 4000 мл 0,9%-ного изотонического раствора хлорида натрия с высокой концентрацией цитостатиков: цисплатина (100 мг/м<sup>2</sup>) или доксорубицина (25 мг/м<sup>2</sup>) — в условиях гипертермии (42–43 °С). Поддержание нужного

Таблица 1

**Характеристика пациенток с рецидивами рака яичников**

Характеристики	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)	P (χ <sup>2</sup> )
Возраст, годы	57,2 (48–71)	62,4 (51–72)	0,043
Гистотип рака яичников, n (%):			0,054
• серозный	66 (71,7)	60 (75,0)	
• муцинозный	4 (4,4)	16 (20,0)	
• эндометриоидный	22 (23,9)	4 (5,0)	
Количество предшествующих линий химиотерапии у каждой из пациенток	1	1	–
Количество циклов химиотерапии у каждой из пациенток	6	6–8	–
Общее состояние по шкале Карновского, %	78,8	74,7	0,0123
Время развития рецидива, n (%):			0,035
• до 6 месяцев	20 (21,7)	32 (40,0)	
• 6–12 месяцев	60 (65,2)	42 (52,5)	
• более 12 месяцев	12 (13,1)	6 (7,5)	
Локализация рецидивов:			0,041
• местный рецидив в малом тазу	28 (30,4)	36 (45,0)	
• брюшная полость	24 (26,1)	24 (30,0)	
• карциноматоз + асцит	40 (43,5)	20 (25,0)	

Рис. 1. Схема установки дренажей



температурного режима осуществлялось при помощи термобаня серии LOIP LB-200) (рис. 3, 4).

Последующая системная химиотерапия в группах сравнения назначалась в зависимости от времени развития рецидива: в случае платиночувствительных рецидивов проводилась платиносодержащая химиотерапия (карбоплатин (AUC 5–6) и паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) с интервалом в 21 день), при пла-

Рис. 2. Вид лапаротомной раны с установленными дренажами. Здесь и далее фотографии авторов



Рис. 3. Термобаня серии LOIP LB-200

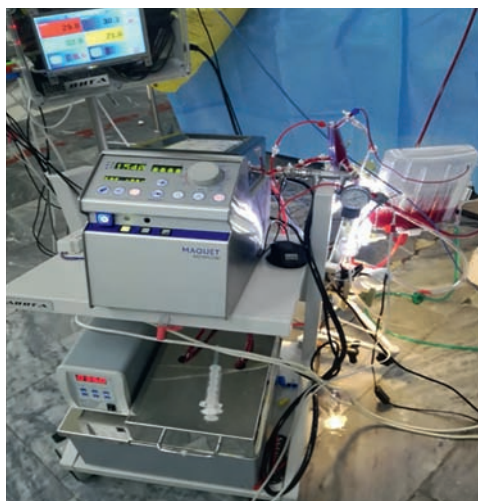
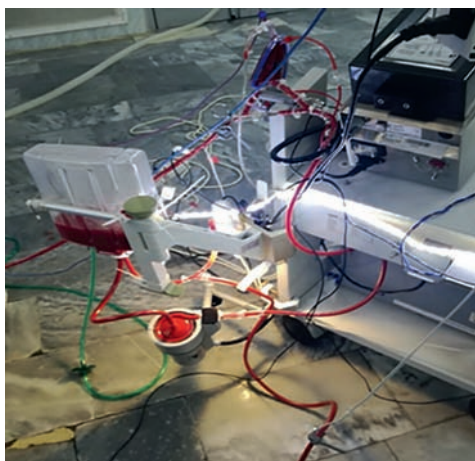


Рис. 4. Перфузионный насос



тинорезистентных рецидивах заболевания в качестве I линии терапии использовались следующие препараты: гем-цитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> (введение в 1-й и 8-й дни) с интервалом в 21 день; топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> (введение с 1-го по 5-й день) с интервалом в 21 день.

Статистическая значимость различий между показателями в сравниваемых группах оценивалась по критериям  $\chi^2$  и Стьюдента. Изучали отдаленные результаты лечения: время до прогрессирования и общую продолжительность жизни, которую вычисляли от начала лечения по методу Каплана — Мейера с момента постановки диагноза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность оперативных вмешательств составила  $376,8 \pm 6,4$  минуты. При этом минимальное время операции — 210 минут, максимальное — 610 минут.

Средний объем интраоперационной кровопотери (один из косвенных показателей травматичности операции) в группе НИРЕС составил  $820,5 \pm 80$  мл, минимальный — 550 мл, максимальный — 1500 мл, что было сопоставимо с показателями контрольной группы. Проведенные вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включали удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки у 50 (29,1%) пациенток с формированием толстокишечных анастомозов, а у 12 (7,0%) — с формированием колостом, экстирпацию культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря и селективную парааортальную лимфаденэктомию (табл. 2).

Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Единственным осложнением, с которым мы столкнулись у некоторых больных в ходе выполнения интраперитонеальной химиоперфузии, стало повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду, что легко купировалось сменой положения больной, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Следует отметить, что интраоперационно не умерла ни одна больная.

Проявления нефротоксичности (табл. 3), характерные при применении цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2–7-е сутки выявлены у 34,8% больных в экспериментальной группе, они носили транзитный характер со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

Ни в одном случае не потребовалось применение средств, стимулирующих гемопоэз факторов, так как показатели

Таблица 2

### Объем хирургических вмешательств при рецидивах рака яичников, n (%)

Характер циторедуктивных операций	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)
Полные циторедукции	11 (12,0)	9 (11,2)
Оптимальные циторедукции ( $\leq 1$ см)	52 (56,5)	39 (48,8)
Неоптимальные циторедукции ( $> 1$ см)	24 (26,1)	28 (35,0)
Нерезектабельные опухоли	5 (5,4)	4 (5,0)

Таблица 3

Послеоперационные осложнения, n (%)

Осложнения	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)
Нефротоксичность I–II степени	32 (34,8)	2 (2,5)
Гипопротеинемия	16 (17,4)	–
Гематологическая токсичность I–II степени	24 (26,1)	–
Лихорадка (до 7 суток)	20 (21,7)	16 (20,0)
Рвота I–II степени	16 (17,4)	–
Болевой синдром (3–8 суток)	11 (12,0)	17 (21,2)
Парез кишечника (3–5 суток)	21 (22,8)	27 (33,7)
Кишечная непроходимость	5 (5,4)	7 (8,7)
Несостоятельность анастомозов	3 (3,3)	2 (2,5)
Абсцессы в брюшной полости	1 (1,1)	3 (3,7)

крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12–16 суток.

Рвота, как самостоятельная, так и сопровождавшая парез кишечника, связанная с эметогенным действием цисплатина, зафиксирована у 16 (17,4%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе это осложнение отсутствовало. Следует отметить, что токсичность не превышала II степень, но у 4 больных рвота сохранялась более 5 суток, была тягостной и значительно ухудшала самочувствие в раннем послеоперационном периоде.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенной реакцией на цисплатин являлся длительный (более 2–3 суток) парез кишечника, что нехарактерно для пациенток после обычных циторедуктивных операций. Дополнительные факторы, влияющие на темп восстановления функции кишечника: объем резекции полых органов и обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства.

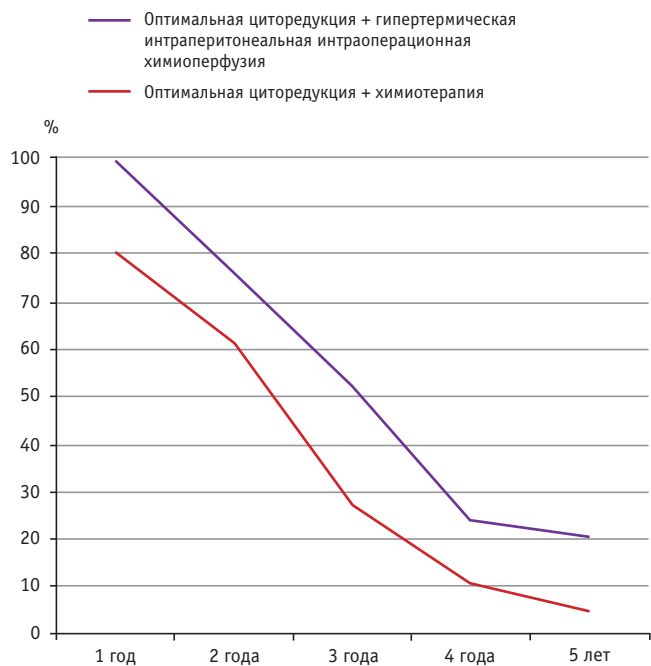
В большинстве случаев явления пареза были разрешены консервативной терапией. Кишечная непроходимость зафиксирована у 5 (5,4%) пациенток в экспериментальной группе и у 7 (8,7%) в контрольной, что стало причиной повторных хирургических вмешательств.

Анализ интервалов времени между операцией и началом системной химиотерапии не выявил значимого различия в группах сравнения и составил от 28 до 43 дней.

В начале наблюдения (3-и и 7-е сутки) показатели качества жизни (по опроснику EORTC QLQ-C30) снизились до среднего значения  $77,34 \pm 0,67$  балла. Отмечались увеличение общей слабости, ограничение в выполнении повседневных дел и значительных физических нагрузок, выраженность болевого синдрома. К 30-м суткам эти показатели качества жизни возвращались к исходным значениям. В то же время зафиксировано нарастание показателей тревоги/депрессии по общему опроснику EQ-5D именно к 30-м суткам наблюдения, что может быть связано с серьезными переживаниями пациенток по поводу своей дальнейшей судьбы.

Поскольку в обеих группах начальные этапы лечения совпадали, мы посчитали целесообразным сравнивать не первичный эффект лечения, а его отсроченные результаты.

Рис. 5. Пятилетняя выживаемость больных после циторедуктивной операции



Среднее время до прогрессирования процесса непосредственно зависело от объема циторедукции. После неоптимальной циторедукции в экспериментальной группе оно составило 1,4 месяца (n = 29), в контрольной группе — 2,1 месяца (n = 48) (p = 0,67); после оптимальной — 22,1 месяца (n = 63) и 4,3 месяца (n = 32) соответственно (p < 0,05). Наилучший результат наблюдался у 16 пациенток, которые после оптимальной циторедукции с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией и платиносодержащей химиотерапии находятся в клинической ремиссии более 32 месяцев.

Кроме того, следует отметить купирование изнуряющего асцита у 34 больных после выполнения гипертермической химиоперфузии.

Анализ общей пятилетней выживаемости (рис. 5) показал, что в экспериментальной группе при оптимальной циторедукции она достигала 20,5%, в то время как в контрольной группе не превышала 4,3% (p < 0,05).

После неоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на огромные успехи в лечении РЯ, наблюдается высокая частота рецидивирования этого заболевания. Значит, существует настоятельная необходимость совершенствовать методы его лечения. В статье представлены результаты комбинированного лечения больных с первым рецидивом РЯ, в которое была включена НИРЕС.

Обращает на себя внимание, что в целом методика является вполне воспроизводимой и технически выполнимой.

Проведение гипертермической химиоперфузии безопасно для пациенток: различия в частоте послеоперационных осложнений, нежелательных явлений, а также в связанных с состоянием здоровья показателях качества жизни между группами были незначительны.

Анализ полученных нами результатов позволяет сказать, что НИРЕС увеличивает беспрогрессивную и общую выживаемость.

мость больных с рецидивирующим РЯ, но только при выполнении оптимальных циторедуктивных вмешательств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия при хирургической циторедукции со временем

станет применяться в качестве обычной терапии первичного и/или рецидивирующего рака яичников. Несмотря на то что данный подход к лечению этих злокачественных новообразований исследован не до конца, есть основания считать его рациональным, пока не будут получены данные рандомизированных контролируемых исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2019. 206 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. Cancer aid to patients in Russia in 2018. M.: Herzen Scientific and Research Institute of Oncology; 2019. 206 p. (in Russian)]
2. Урманчиева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение. СПб.; 2012. 66 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian tumours: clinical presentation, diagnosis and treatment. SPb.; 2012. 66 p. (in Russian)]
3. Lu Z., Wang J., Wientjes G.M., Au J. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer. *Future Oncol.* 2010; 6(10): 1625–41. DOI: 10.2217/fon.10.100
4. Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin. Oncol.* 1985; 12(3 suppl.4): S1–6.
5. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E. et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin — a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(3): 591–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.06.055
6. Wright A.A., Cronin A., Milne D.E., Bookman M.A., Burger R.A., Cohn D.E. et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(26): 2841–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4776
7. Herzog T.J. The role of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: hope or hoax? *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(13): 3998–4000. DOI: 10.1245/s10434-012-2521-1
8. Аманов С.Б., Шаназаров Н.А., Привалов А.В. Роль гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии в комплексном лечении рецидивов злокачественных новообразований и канцероматоза брюшной полости. *Соврем. пробл. науки*

и образования. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2014; 1: 26–7. [Amanov S.B., Shanazarov N.A., Privalov A.V. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined therapy of recurrent malignancies and abdomen canceromatosis. "Modern problems of science and education". *Scientific review. Medical science.* 2014; 1: 26–7. (in Russian)]

9. Рухляда Н.В., Багненко С.Ф., Гринева М.В., Беляев А.М. Лечение карциноматоза брюшины негинекологического происхождения. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2002; 161(6): 94–9. [Rukhlyada N.V., Bagnenko S.F., Grinev M.V., Belyaev A.M. Management of non-gynaecologic abdomen canceromatosis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2002; 161(6): 94–9. (in Russian)]
10. Hotouras A., Desai D., Bhan C., Murphy J., Lampe B., Sugarbaker P.H. Heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(4): 661–70. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000664
11. Ferron G., Simon L., Guyon F., Glehen O., Goere D., Elias D. et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a French multicentric survey. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(10): 1361–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.012
12. Fagotti A., Costantini B., Petrillo M., Vizzielli G., Fanfani F., Margariti P.A. et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127(3): 502–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.020
13. Le Brun J.F., Campion L., Berton-Rigaud D., Lorimier G., Marchal F., Ferron G. et al. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(11): 3621–7.
14. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., Kalantzi N., Grivas A., Efstathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(5): 1570–5. DOI: 10.1245/s10434-014-4157-9

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АД	— артериальное давление
в/в	— внутривенно
в/к	— внутрикочно
в/м	— внутримышечно
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ	— индекс массы тела
ИФА	— иммуноферментный анализ
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности

ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томограмма
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
СД	— сахарный диабет
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФГДС	— фиброгастроуденоскопия
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма