

Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование

Л.Г. Джанашвили[✉], Н.А. Хачатрян, Т.А. Назаренко, А.М. Бирюкова, И.Е. Дмитриева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить тактику лечения, направленную на реализацию репродуктивной функции у пациенток, имеющих атипическую гиперплазию и рак эндометрия IA-стадии в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 150 женщин в возрасте 21–42 лет, из них 78 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (1-я группа) и 72 – с аденокарциномой эндометрия IA-стадии (2-я группа).

Результаты. Определена возможность спонтанной беременности после завершения лечения у молодых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом без дополнительных факторов бесплодия с наличием противоопухолевого патоморфоза 3–4-й степени и рецептивным эндометрием. Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов показана при сниженных параметрах овариального резерва, а также молодым женщинам с неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса. Определены показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий и модифицированы схемы проведения экстракорпорального оплодотворения.

Заключение. Персонализированный подход к достижению беременности у больных, имеющих атипическую гиперплазию или рак эндометрия IA-стадии в анамнезе, основанный на индивидуальной оценке состояния репродуктивной системы и репродуктивных намерений пациенток, позволил повысить частоту наступления беременности до 34,5% на пролеченную пациентку.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Джанашвили Л.Г., Хачатрян Н.А., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Дмитриева И.Е. Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование. Гинекология. 2022;24(4):277–282. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201670

ORIGINAL ARTICLE

The reproductive function of patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment: cohort study

Lana G. Dzhanchashvili[✉], Nelly A. Khachatryan, Tat'iana A. Nazarenko, Al'mina M. Biriukova, Irina E. Dmitrieva

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To define the management of realization of reproductive function implementation in patients experienced atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer IA stage.

Materials and methods. 150 patients aged 21–42 years were included. Among them 78 patients with atypical endometrial hyperplasia (group 1) and 72 – with endometrial cancer IA stage (group 2). General clinical, anamnestic and laboratory examination and follow-up with monitoring of gonadotropins and steroid hormones, as well as pelvic ultrasound supplemented with outcomes of reproductive function and in vitro fertilization (IVF) programs.

Results. It was shown a possibility of spontaneous pregnancy in young patients with regular cycles without other infertility factors with pathomorfosis 2–3 stages and the endometrial receptivity. The practicability of IVF-programs with frozen oocytes and embryo transfer in young women with a lower ovarian reserve and high-risk cancer relapse was demonstrated when their reproductive plan was uncertain.

Conclusion. The reproductive function in patients who experienced atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer IA stage might be realized through a personified approach using assisted reproductive technologies and modified IVF-programs with frozen oocytes and embryo transfer.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, assisted reproductive technologies

For citation: Dzhanchashvili LG, Khachatryan NA, Nazarenko TA, Biriukova AM, Dmitrieva IE. The reproductive function of patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment: cohort study. Gynecology. 2022;24(4):277–282. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201670

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Джанашвили Лана Георгиевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lana.janashvili@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2891-3974

Хачатрян Нелли Артуровна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-6833-1787

Назаренко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-5823-1667

[✉]Lana G. Dzhanchashvili – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lana.janashvili@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2891-3974

Nelly A. Khachatryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-6833-1787

Tat'iana A. Nazarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-5823-1667

Введение

Атипичская гиперплазия и рак эндометрия (РЭ) IA-стадии – часто диагностируемые гинекологические заболевания, в том числе и в молодом возрасте. При этом вероятность прогрессирования атипичской гиперплазии эндометрия в инвазивный РЭ составляет 25–59% [1].

Рак тела матки (РТМ) занимает значительную долю (5,3%) в структуре онкологических заболеваний женщин в возрасте 30–59 лет, при этом около 68% пациенток находятся в репродуктивном возрасте [2, 3]. В 80% случаев РТМ обнаруживают эндометриальную аденокарциному. В клинических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки», одобренных Научно-практическим советом Минздрава России [4], выделяют 2 патогенетических типа РТМ. Аналогичные 2 типа эндометриальной карциномы ранее предложены J. Vokhman [5].

Первый патогенетический вариант (более частый) обычно развивается в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У таких больных часто наблюдается ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гипертензия, мультифолликулярные яичники или синдром поликистозных яичников. Опухоли первого патогенетического типа обычно высокодифференцированные, имеют благоприятный прогноз выживаемости и хорошо поддаются лечению прогестагенами [4]. *Второй* патогенетический тип – опухоли эндометрия, в основном низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз выживаемости, возникают у женщин позднего возраста и не поддаются терапии прогестагенами [4].

Формирование первого патогенетического типа начальных форм РТМ (эндометриальной карциномы) у молодых женщин зачастую происходит на фоне эндокринно-метаболических нарушений [5, 6], ожирения [5, 7, 8], поликистозных яичников [9, 10], олигоменореи/ановуляции, относительной гиперэстрогении при отсутствии прогестерона [7]. Наличие в эндометрии рецепторов к половым стероидам служит патогенетическим обоснованием возможности гормонального лечения начальных форм РЭ [11], что стало предпосылкой для использования в клинической практике самостоятельной гормонотерапии у этого контингента больных [11]. Задачей терапии является излечение пациентки за счет достижения полного противоопухолевого патоморфоза, то есть ликвидации опухолевых клеток, что дает возможность сохранения матки и реализации репродуктивной функции женщинами, желающими родить ребенка [11–16].

Длительное использование гормональной терапии для лечения начальных форм РЭ как в международной практике, так и в нашей стране, продемонстрировало ее эффективность [11–16]. Излечение больных и достижение ремиссии заболевания после завершения лечения прогестагенами дает пациенткам возможность родить детей, однако частота рецидива заболевания после гормонотерапии достаточно велика (от 20 до 60%, по данным ряда авторов), что диктует необходимость скорейшей реализации репродуктивной функции [11–15]. Следует отметить, что консервативное лечение прогестагенами используется для обеспечения репродуктивной функции, его нельзя рассматривать как абсолютное средство излечения больных, поскольку частота рецидивов на-

чального РЭ весьма высока – от 20 до 60% в течение 6–9 мес после констатации ремиссии [11–15]. Вместе с тем результаты опубликованных исследований указывают на невысокую частоту наступления беременности у женщин, достигших ремиссии: эти показатели варьируют от 7 до 18–20% [12, 13, 17].

Поиск эффективных и безопасных подходов для наступления беременности у пациенток, имеющих в анамнезе атипичскую гиперплазию и начальные формы РЭ, является актуальной и пока не решенной задачей. Не определены группы женщин, имеющих возможность беременеть самостоятельно, и сроки, оптимальные для наступления беременности. Не разработаны показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также эффективные модифицированные программы, способные обеспечить наступление беременности у этого контингента больных.

Цель исследования – определить тактику, направленную на реализацию репродуктивной функции у пациенток, имеющих атипичскую гиперплазию эндометрия и рак IA-стадии в анамнезе.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациенток 21–42 года;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- подтвержденный гистологический диагноз атипичской гиперплазии или РЭ на момент манифестации заболевания;
- подтвержденный диагноз ремиссии заболевания на основании гистологического исследования (лечебный патоморфоз);
- заключение врача онколога-гинеколога с разрешением использования программ ВРТ.

Критерии невключения:

- крайне сниженные показатели овариального резерва, невозможность получить собственный ооцит (концентрация антимюллерова гормона – АМГ $\leq 0,2$ нг/мл);
- отсутствие признаков наличия антральных фолликулов по данным ультразвукового (УЗ) мониторинга;
- РЭ с инвазией в миометрий по результатам магнитно-резонансной томографии;
- наличие новообразований других органов;
- тяжелое соматическое состояние пациентки, не позволяющее проводить овариальную стимуляцию и пункцию яичников.

Участники исследования

Согласно указанным критериям соответствия нами отобраны 150 пациенток, проходивших консервативное лечение по поводу атипичской гиперплазии эндометрия или рака IA-стадии. Излечение заболевания на момент обращения подтверждено:

Бирюкова Альмина Михайловна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе научно-образовательного центра вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Дмитриева Ирина Евгеньевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-5119-3816

Al'mina M. Biriukova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Irina E. Dmitrieva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5119-3816

- результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии, указывающими на отсутствие патологических процессов в эндо-/миометрии;
- данными гистероскопии и гистологического исследования биоптатов эндометрия, свидетельствующими об отсутствии атипических клеток и состоянии патоморфоза 4-й степени у 52% больных атипической гиперплазией и у 57% пациенток с начальным РЭ.

Противоопухолевый патоморфоз 3-й степени по классификации Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка зарегистрирован у 41% больных атипической гиперплазией и у 49% женщин с начальным РЭ. Результаты гистологического исследования эндометрия и заключения по его состоянию получены в отделении онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Средний возраст пациенток составил 35,9±1,2 года. Социально значимым аспектом являлось то, что 93% женщин не имели детей и хотели бы иметь их в будущем.

В соответствии с характером патологии эндометрия пациенток разделили на 2 группы:

- 1-я группа – женщины с атипической гиперплазией (n=78, средний возраст на момент обращения – 35,1±1,1 года);
- 2-я группа – пациентки с аденокарциномой эндометрия IA-стадии (n=72, средний возраст – 36,7±1,3 года).

Методы оценки целевых показателей

Осуществляли сбор анамнестических данных, выполняли общеклинические методы исследования, производили определение концентраций гонадотропинов, АМГ, половых стероидов, в том числе андрогенов, а также УЗ-оценку состояния органов малого таза с определением структуры яичников и числа антральных фолликулов в них, толщины и структуры эндометрия. УЗИ проводили исходно и в динамике мониторинга собственного или индуцированного цикла. Всего программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) проведены 132 (88%) женщинам, при этом 33 (31,3%) из них – в рамках предварительной криоконсервации ооцитов по показаниям и методикам, описанным ниже. Программы ЭКО с целью достижения беременности выполнены 85 пациенткам, при этом осуществлено 95 программ с переносом эмбрионов в цикле стимуляции яичников, 102 протокола – с переносом криоконсервированных эмбрионов в модифицированных протоколах.

Перед началом протокола ВРТ пациенток обследовали в соответствии с приказом №107н¹ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», утвержденным Минздравом России 30.08.2012.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №1298 от 22.11.2018). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании с целью достижения беременности после констатации ремиссии онкологического заболевания, одобренное междисциплинарным консилиумом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток обеих групп с использованием t-теста

Table 1. Comparative characteristics of both groups by t-test

Факторы риска	Атипическая гиперплазия эндометрия (n=78)	Рак эндометрия IA-стадии (n=72)	p
Миома матки	20 (25,6%)	39 (54,2%)	0,001
Поликистозные яичники (по данным УЗИ)	21 (26,9%)	36 (50,0%)	0,003
Избыточная масса тела	48 (61,5%)	48 (66,7%)	0,315
Висцеральное ожирение	31 (39,7%)	40 (55,6%)	0,038
Артериальная гипертензия	23 (29,5%)	28 (38,9%)	0,149
Сахарный диабет 2-го типа	4 (5,1%)	15 (20,8%)	0,004
Гиперинсулинемия	4 (5,1%)	15 (20,8%)	0,004
Инсулинорезистентность	10 (12,8%)	17 (23,6%)	0,066
Гирсутизм	13 (16,7%)	22 (30,6%)	0,034
Гиперандрогения	8 (10,3%)	16 (22,2%)	0,038
Нарушение менструального цикла	54 (69,2%)	52 (72,2%)	0,412
Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.			

Prism v. 8.0.2 (GraphPad Software, США). Для оценки нормальности распределения применяли тест Д'Агостино–Пирсона. Параметрические данные сравнивали с использованием t-теста, непараметрические – с применением теста Манна–Уитни. Оценку значимости факторов риска в прогнозе рецидивирования атипической гиперплазии и РЭ проводили при помощи двустороннего точного теста Фишера с расчетом относительного риска и отношения шансов. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических характеристик пациенток 1-й группы установлено, что 35% женщин имели нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, 11% – по типу вторичной аменореи, у 56% больных отсутствовала овуляция. Частота встречаемости избыточной массы тела не различалась в группах, составив 61,5 и 66,7% соответственно. Нарушение менструального цикла сопровождалось формированием мультифолликулярных яичников у 60% пациенток.

Статистически значимые эндокринно-метаболические нарушения обнаружены у женщин 2-й группы, имеющих РЭ IA-стадии, по таким факторам риска, как висцеральное ожирение ($p=0,038$); поликистозные яичники по данным УЗИ ($p=0,009$); гирсутизм ($p=0,034$); гиперандрогения ($p=0,038$); сахарный диабет 2-го типа ($p=0,004$); гиперинсулинемия ($p=0,004$; табл. 1).

Эти результаты согласуются с данными литературы о том, что в основе формирования начальных форм РЭ лежат эндокринно-метаболические нарушения [5, 6]. Наиболее значимыми из них являются ожирение [5, 7, 8], олиго-/аменорея [7], хроническая ановуляция с формированием мультифолликулярных/поликистозных яичников [7, 9, 10].

Следует отметить, что эндокринно-метаболические нарушения встречались чаще и имели более выраженный характер у пациенток с РЭ. Так, у 34,7% больных РЭ по сравнению с 13,5% женщин с атипической гиперплазией

¹Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu>. Ссылка активна на 15.07.2022.

диагностирован классический синдром поликистозных яичников 1-го фенотипа.

Характерной особенностью стал тот факт, что лишь у 11% больных имели место клинические проявления заболевания в виде межменструальных кровяных выделений, аномальных маточных кровотечений. У 89% женщин диагностика заболевания стала «гистологической находкой» в рамках диспансерного наблюдения, диагностики причин бесплодия, подготовки к программам ЭКО. Полученные данные показали, что при начальных формах РЭ в большинстве случаев отсутствуют специфические клинические симптомы, а диагностика заболевания происходит при гистологическом исследовании биоптата эндометрия, полученного в результате гистероскопии и выскабливания эндометрия по другим показаниям. Все это позволило сделать вывод, что начальные формы РЭ в основном являются гистологическим диагнозом.

Наличие более чем у 1/2 больных обеих групп ановуляции и нарушений менструального цикла заставило планировать способы достижения беременности индивидуально в зависимости от состояния репродуктивной системы пациенток и их репродуктивных намерений. Для этой цели нами разработан персонализированный подход к достижению беременности у пациенток с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе (рис. 1).

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов проведена у 47 женщин, показаниями к ней у 33 пациенток послужили поздний репродуктивный возраст ($38,2 \pm 2,1$ года) и сниженные показатели овариального резерва (концентрация АМГ – $0,6 \pm 0,2$ нг/мл). Обоснованием стало то, что проводимое лечение и время до достижения лечебного патоморфоза способны негативно сказаться на репродуктивных возможностях пациенток. Проведена стандартная программа ЭКО в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Эмбрионы криоконсервированы у 27 женщин ($1,5 \pm 0,7$ на 1 женщину). У 6 женщин эмбрионы, пригодные для криоконсервации, не получены. При достижении стойкой ремиссии 20 женщинам проведен перенос размороженных эмбрионов, у 4 (18%) из них наступила беременность.

Из всех наблюдаемых пациенток 14 женщин находились в возрасте от 21 до 27 лет (средний возраст $24,3 \pm 2,7$ года). Они имели высокий риск рецидивирования онкологического процесса и в то же время не высказывали определенных репродуктивных намерений. Перед началом терапии онкологического заболевания им проведена программа ЭКО в протоколе с антагонистами ГнРГ и заменой триггера овуляции. Криоконсервировано $13,7 \pm 5,1$ зрелых ооцитов на лечебную пациентку. Женщины продолжали наблюдаться у врача – онколога-гинеколога и использовали внутриматочные контрацептивы до решения репродуктивных задач.

Вопрос о возможности наступления самостоятельной беременности у женщин после завершения лечения не освещен в литературе. Мы определили характеристики пациенток, у которых самостоятельная беременность возможна. Ими стали:

- возраст до 35 лет;
- стабильный менструальный цикл с подтвержденной овуляцией;
- проходимые маточные трубы;
- фертильная сперма партнера;
- наличие функционального эндометрия.

В общей группе больных таких женщин оказалось лишь 18 (12%). За период наблюдения, который составил 4–6 мес, беременность наступила у всех 18 (100%) пациенток.

Рис. 1. Персонализированный подход к достижению беременности у пациенток с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе.

Fig. 1. The personalized approach of infertility treatment in patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment.



Еще 85 женщин для достижения беременности безальтернативно нуждались в использовании ВРТ. Из них у 75 пациенток показаниями являлись невозможность наступления самостоятельной беременности вследствие олиго-/аменореи и ановуляции, а у 10 женщин с регулярными овуляторными циклами зафиксирован мужской фактор бесплодия. Стимуляцию яичников проводили в протоколе с антагонистами ГнРГ. У 55 женщин меняли триггер овуляции из-за риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Частота наступления беременности при переносе эмбриона в лечебном цикле составила лишь 9,2%, причем все беременности наступили у женщин, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл и мужской фактор бесплодия. Частота наступления беременности среди них оказалась равна 19% на перенос эмбриона. У женщин, имеющих ановуляцию и поликистозные яичники, факт наступления беременности не установлен. При этом преовуляторная толщина эндометрия составила $6,1 (\pm 0,6)$, $5,7 (\pm 0,07)$, преовуляторные уровни эстрадиола – 6243 ± 989 нмоль/л, полученно $10,5 (\pm 1,5)$ зрелых ооцитов на цикл стимуляции.

Представленные данные заставили нас отказаться от переноса эмбриона в лечебном цикле у женщин с ановуляцией и поликистозными яичниками ввиду риска развития гиперстимуляции яичников, высоких концентраций эстрадиола, неадекватной трансформации эндометрия, что не только неблагоприятно сказывалось на возможности достижения беременности, но и являлось фактором риска для женщин, переносивших гормонозависимую патологию эндометрия. При этом нами избрана тактика сегментации лечебного цикла с последующим переносом криоконсервированных/ размороженных эмбрионов.

Нами разработан модифицированный протокол для переноса криоконсервированных эмбрионов у бесплодных



женщин с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе (рис. 2).

Модифицированные протоколы переноса криоконсервированных эмбрионов применены у 75 женщин с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе, при этом частота наступления беременности на перенос эмбриона составила 23,1%.

Основанием для использования специального протокола стал факт отсутствия у пациенток регулярного менструального цикла и овуляции, следовательно, осуществить перенос в естественном цикле мы не могли. С другой стороны, было небезопасно назначать заместительную терапию, предполагающую введение значительных доз экзогенных эстрогенов. Исходя из этих ограничений, мы проводили стимуляцию яичников ингибиторами ароматазы для обеспечения монофолликулярного роста. В качестве триггера овуляции назначали агонисты ГнРГ. Лютеиновую фазу поддерживали препаратами прогестерона.

Заключение

В основе формирования первого патогенетического типа РЭ лежат гиперандрогения и инсулинорезистентность, относительная гиперэстрогения у женщин, имеющих нарушение менструального цикла и хроническую ановуляцию, висцеральный тип ожирения, поликистозные яичники с гиперплазией стромы. В группе женщин с атипической гиперплазией выявлено, что патология эндометрия сопряжена с избыточной массой тела у 61,5% больных, преимущественно с гиноидным типом ожирения, олигоовуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы, относительной гиперэстрогенией, мультифолликулярными яичниками.

Спонтанная беременность после завершения лечения зафиксирована у молодых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом без дополнительных факторов бесплодия, с наличием патоморфоза 2–3-й степени и рецептивным эндометрием. Доля таких пациенток составила 12% среди всех наблюдаемых нами больных, частота наступления беременности – 100%, беременность наступала в течение первых 4–6 мес после завершения лечения.

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов показана при сниженных параметрах овариального резерва, а также молодым женщинам с неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса. В группе пациенток, которым проведено ЭКО, показанием для этого служили нарушения менструального цикла по типу олиго-/аменореи, а также хроническая ановуляция, поликистозные яичники, наличие других факторов бесплодия, поздний репродуктивный возраст, отсутствие самостоятельной беременности в течение 6 мес после окончания лечения. При формиро-

вании «тонкого» эндометрия (М-эхо < 5 мм) рекомендуется криоконсервация эмбрионов.

Учитывая эстрогензависимое заболевание в анамнезе, при планировании криопереноса не рекомендовано назначение циклической гормональной терапии с использованием препаратов эстрогенов. При наличии регулярного овуляторного менструального цикла целесообразно проводить перенос в естественном цикле с применением гестагенов в качестве поддержки лютеиновой фазы и посттрансферного периода. При ановуляции можно использовать ингибиторы ароматазы для стимуляции монофолликулярного роста и препараты прогестерона с целью формирования полноценной лютеиновой фазы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №1298 от 22.11.2018). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании с целью достижения беременности после констатации ремиссии онкологического заболевания, одобренное междисциплинарным консилиумом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (protocol №1298 from 22.11.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):135-6. DOI:10.1055/s-0034-1396256
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
- Сушинская Т.В., Жорданиа К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология.* 2015;3:40-3 [Sushinskaya TV, Zhordania KI, Payanidi YuG. Analytical aspects of oncological diseases of the female population of Russia. *Gynecologic Oncology.* 2015;3:40-3 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки. М.: Минздрав России, 2021. Режим доступа: <https://trcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%20%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20>

- %D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf. Ссылка активна на 15.07.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Rak tela matki i sarkomy matki. Moscow: Minzdrav Rossii, 2021. Available at: <https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%20%D1%82%D0%B5%D0%B0%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20%D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf>. Accessed: 15.07.2022 (in Russian)].
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7. DOI:10.1016/0090-8258(83)90111-7
 6. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(1):261-7. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0923
 7. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(2):257-66. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002
 8. Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):342-9. DOI:10.1093/jnci/djs530
 9. Ding D-C, Chen W, Wang J-H, Lin S-Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608. DOI:10.1097/MD.00000000000012608
 10. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9371):1810-2. DOI:10.1016/s0140-6736(03)13409-5
 11. Gracia C, Woodruff TK, editors. *Oncofertility Medical Practice. Clinical Issues and Implementation.* Berlin: Springer, 2012. DOI:10.1111/aogs.12053
 12. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005 [Novikova EG, Chulkova OV, Pronin SM. Predrak i nachal'nyi rak endometrii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Moscow: MIA, 2005 (in Russian)].
 13. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2007;1-2:50-3 [Chulkova OV, Novikova EG, Pronin SM. Organ-preserving and functionally sparing therapy for early endometrial cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2007;1-2:50-3 (in Russian)].
 14. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93:1286-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.009
 15. Corzo C, Santillan NB, Westin SN, Ramirez PT. Updates on conservative management of endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):308-13. DOI:10.1016/j.jmig.2017.07.022
 16. Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, et al. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:240. DOI:10.3389/fmed.2018.00240
 17. Chao A-S, Chao A, Wang C-J, et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):62-6. DOI:10.1016/j.tjog.2009.10.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU