УДК 618.2-055.25; 611.664; 616-006.66	UDC 618.2-055.25; 611.664; 616-006.66
НЕВОЗМОЖНОЕ ВОЗМОЖНО: КАК ВЫНОСИТЬ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДИТЬ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В АНАМНЕЗЕ	THE IMPOSSIBLE IS POSSIBLE: HOW TO CARRY A PREGNANCY AND DELIVERY TO A HEALTHY CHILD WITH ENDOMETRIAL CANCER IN THE ANAMNESIS
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук, профессор <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Shapovalova Olga Aleksandrovna – MD, professor <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Тлехурай Анна Анатольевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Tlekhuray Anna Anatolyevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Мануйлова Мария Андреевна <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Manuilova Maria Andreevna <i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Семенихина Галина Петровна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Semenikhina Galina Petrovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Кистанова Екатерина Андреевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Kistanova Ekaterina Andreevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
В последнее время рак эндометрия встречается у пациенток репродуктивного возраст, не успевших реализовать детородную функцию. При лечении злокачественной опухоли применяют органосохраняющее хирургическое вмешательство с последующей гормональной и химиотерапией. В статье представлены случаи успешного ведения беременности и родов у пациенток с раком эндометрия в анамнезе.	Recently, endometrial cancer has been found in patients of reproductive age who have not yet realized their reproductive function. In the treatment of malignant tumors, organ-preserving surgery is used, followed by hormonal and chemotherapy. The article presents cases of successful pregnancy and childbirth in patients with a history of endometrial cancer.
Ключевые слова: БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДРАЗРЕШЕНИЕ, РАК ЭНДОМЕТРИЯ	Key words: PREGNANCY, DELIVERY, ENDOMETRIAL CANCER

Рак тела матки – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой его оболочки (эндометрия) [1]. Наиболее распространенный патогенетический тип рака тела матки ассоциирован с гиперплазией эндометрия (ГЭ). Это патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения.

Без атипии ГЭ характеризуется поликлональными и диффузными изменениями; атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – моноклональными поражениями, которые могут прогрессировать до эндометриоидной аденокарциномы (ЭА), являющейся основным гистологическим подтипом рака эндометрия (РЭ). Риск прогрессирования ГЭ без атипии в РЭ в течение 20 лет достигает 5 %, при АГЭ он возрастает до 27,5 %.

Гиперплазия эндометрия проявляется аномальными маточными кровотечениями (АМК) в виде обильных месячных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном менструальном цикле или олигоменореи. Характер АМК не позволяет предположить тип ГЭ. Она формируется, как правило, на фоне прогестерон-дефицитного состояния и может быть причиной ановуляторного бесплодия. Для женщин с избыточной массой тела, ожирением, имеющих длительные ановуляторные менструальные циклы и увеличение конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани, характерно повышение риска развития ГЭ и РЭ [2].

За последнее время в мире отмечены рост заболеваемости раком эндометрия, а также связанного с заболеванием уровня смертности. В 2020 г. заболеваемость РЭ составила 417 336 чел. Он занимает 4-е место по частоте встречаемости злокачественных новообразований у женщин [4]. По данным Международного агентства по исследованию рака, заболеваемость раком эндометрия в мире быстро возрастает и к 2040 г., по оценкам экспертов, увеличится более чем на 50 %. Ежегодно в мире диагностируется более 300000 новых случаев этой патологии [3]. Наиболее часто манифестация РЭ прихо-

дится на возраст от 65 до 75 лет. Однако за последнее время резко увеличился показатель выявления РЭ и атипической гиперплазии эндометрия у женщин, не достигших 40 лет [4].

Увеличение числа заболевших женщин репродуктивного периода является тревожным фактором, поскольку этот контингент пациенток представляет не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу. В настоящее время наблюдается неблагоприятная тенденция, когда в силу различных социально-экономических причин женщины откладывают рождение первого ребенка до возраста старше 35 лет [5].

Наиболее значимыми факторами риска возникновения рака эндометрия считают образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме, в том числе избыточная масса тела и/или ожирение, сахарный диабет 2-го типа, а также гипертоническая болезнь как частый компонент комплекса коморбидности.

Многие исследователи считают, что ожирение является основным независимым фактором риска рака эндометрия. В развитых странах ожирение выявлено у 43,6–66,3 % больных РЭ, морбидная форма ожирения – у 22,8 % пациенток, а избыточная масса тела – у 88,7 %. К факторам риска развития рака эндометрия, ассоциированным с репродуктивной функцией, относят раннее менархе, бесплодие, отсутствие или малое число родов в анамнезе и позднюю менопаузу. Так, у небеременевших и нерожавших женщин риск возникновения рака эндометрия возрастает в два раза, при наступлении менопаузы после 52 лет – в 2,5 раза, а при наличии маточных кровотечений в период менопаузы – в 4 раза. Повышенный риск развития рака эндометрия у женщин с ранним менархе и поздней менопаузой обусловлен увеличением длительности воздействия эстрогенов на организм. Это приводит к усилению пролиферации эндометрия, повышает риск появления спонтанной му-

тации и ошибок репликации ДНК. Наряду с другими факторами, раннее менархе у женщин в последнее время нередко связывают с изменением характера питания. Увеличение количества и калорийности потребляемой пищи приводит к развитию ожирения и выработке дополнительных эндогенных эстрогенов [3].

Выявление ранних форм рака в значительной мере оказывается случайным. Патогномоничного симптома опухоли матки нет, а известные жалобы в репродуктивном возрасте (бесплодие, атипические маточные кровотечения) – проявление различных гинекологических заболеваний. Это часто приводит к диагностическим ошибкам при отсутствии онкологической настороженности у специалистов поликлинического звена.

Диагностика опухолей ранних стадий отработана и не сложна. На диагностическом этапе высокоинформативные методы (сонография, гистероскопия, патоморфологическое исследование), применяемые при начальном раке, сопровождаются низкой чувствительностью, что снижает его диагностическую точность. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака в репродуктивном периоде составляет 78,6 %. Аналогичные показатели при сонографии – 48,3 %.

Гистологическое исследование полного соскоба эндометрия является заключительным и решающим методом диагностики, позволяющим определить характер морфоструктурных изменений. Проблема заключается в том, что значительная часть проведенных гистероскопий и гистологических исследований соскоба эндометрия не точна и приводит к ошибочным заключениям. Отсутствие при характерной клинической картине не исключает присутствия атипической гиперплазии эндометрия и микроочагов аденокарциномы (G1). При постановке диагноза важнейшее значение имеет квалификация морфолога, специализирующегося на гинекологической онкопатологии. Атипическая гиперплазия эндометрия занимает ведущее место среди его предраковых состояний. Вероятность озлокачествления АГЭ

с клеточной атипией в высокодифференцированный рак достаточно высока – 15–43 %. Это определяет необходимость ее выявления и своевременного лечения [5].

В настоящее время существенно изменилась тактика ведения пациентов со злокачественными опухолями тела и шейки матки и яичников. Раньше лечение предполагало радикальный подход – расширенную экстирпацию матки с придатками на любой стадии развития опухоли. Ввиду развития медицины и хирургических методик большинство онкогинекологов склоняются к возможности применения органосохраняющего лечения на ранних стадиях развития новообразования.

Главная цель внедрения органосохраняющих методов лечения – сбережение детородного органа женщины и, как следствие, ее фертильной функции, чтобы в дальнейшем она могла забеременеть и родить здорового ребенка.

Условия для проведения органосохраняющих операций: желание женщины иметь детей после хирургического вмешательства и соответствующей медикаментозной терапии, отсутствие или статистически низкий процент рецидива опухоли после проведенного лечения, возможность забеременеть и родить здорового ребенка, а также использовать вспомогательные репродуктивные технологии.

Органосохраняющее лечение возможно только при определенных характеристиках злокачественного новообразования: на начальной стадии развития опухоли (стадии IA, IB1), при высокой степени дифференцировки ее клеток, отсутствие признаков метастазирования и инвазии опухоли в лимфоваскулярное пространство [6]. При биопсии соскоба эндометрия особенно важны сильная диффузная иммуногистохимическая экспрессия прогестероновых рецепторов и низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов, поскольку в большинстве случаев органосохраняющее лечение при раке эн-

дометрия I стадии предполагает применение гормональных препаратов. Таким образом, после проведения диагностики методом аспирационной биопсии или с помощью отдельного диагностического выскабливания с гистероскопией и обнаружения признаков малигнизации эндометрия необходимо проверить, соответствует опухоль перечисленным выше характеристикам для назначения гормональной терапии [7, 8].

Если у женщин моложе 45 лет при биопсии выявлена высокодифференцированная опухоль IA стадии, с инвазией менее половины толщины миометрия, то возможно применение химиотерапии препаратами прогестина: медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, а также внутриматочную левоноргестрел-релизинг-систему [2, 6, 9].

Научно-практическими исследованиями установлено, что после химиотерапии при отсутствии рецидива и реализации репродуктивной функции, т. е. рождении ребенка показана профилактическая гистерэктомия для предотвращения возможного риска рецидива рака эндометрия. Согласно статистическим данным, у 55 % женщин в первые 3 мес лечения наблюдали полный ответ на терапию прогестинами. У 34 % женщин возникает рецидив рака эндометрия. Возможен второй вариант лечения, после которого тоже удастся реализовать детородную функцию, – удаление матки с трубами и сохранение яичников. Он предусматривает дооперационный забор ооцитов, криоконсервацию ооцитов и эмбрионов, после этого можно воспользоваться услугами суррогатного материнства.

На сегодняшний день оптимальным вариантом лечения РЭ с наименьшим объемом побочных эффектов считается применение внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), при атипичской гиперплазии или комбинации ЛНГ-ВМС с гозерелином – 3,6 мг. Лечебный эффект высокоактивных гормональных препаратов приводит к морфологической ремиссии болезни, создавая репродуктивное окно для возможности

спонтанной беременности или достижения ее посредством экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Клинический случай 1

Пациентка Б., 34 года, обратилась в перинатальный центр (ПЦ) Краевой клинической больницы № 2 (ККБ № 2) в сроке беременности 40 нед с жалобами на отхождение околоплодных вод. При поступлении поставлен диагноз: Беременность 40 нед. Преждевременное излитие околоплодных вод. ЭКО. Злокачественное новообразование (ЗНО) тела матки, T1aN0M0 IA ст., озлокачествление атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ), аутоиммунный тиреоидит (АИТ): эутиреоз. Ожирение II ст. Носитель полиморфизма генов свертывающей системы крови: гетерозигота PAI-1, патологическая гомозигота F13, FVG, озлокачествление АГЭ.

Беременность у пациентки вторая, предстоящие роды первые. Из анамнеза пациентки известно, что в 2015 г. она проходила стационарное лечение в НИИ Краевой клинической больницы № 1 (ККБ № 1) с диагнозом: киста правого яичника. Проведено оперативное лечение – лапароскопическим путем выполнены энуклеация кисты правого яичника, хромосальпингоскопия, санация и дренирование малого таза.

В 2016 г. пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение базовой акушерско-гинекологической клиники Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) МЗ РФ с целью лечения полипа эндометрия. К этому моменту у пациентки диагностировано первичное бесплодие смешанного генеза. Пациентке выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. По данным патогистологического исследования (ПГИ) диагностировали высокодифференцированную эндометриоидную аденокарциному на фоне фазы пролиферации эндометрия (С3032/12619-28).

В 2017 г. на базе акушерско-гинекологической клиники пациентке выполнена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. По

ПГИ диагностирована гиперплазия эндометрия, назначена гормонотерапия (медроксипрогестерона ацетат). С целью контроля после проведенной терапии повторно выполнена гистероскопия, по результатам которой на фоне выраженного гормонального патоморфоза определяли единичные железы с картиной железистой гиперплазии. В динамике через полгода по результатам гистологии диагностирован атрофичный эндометрий. В 2020 г. ввиду стойкой ремиссии пациентка снята с диспансерного учета (Д-учета) у онкологов и начала планировать беременность. В 2020 г. она повторно прошла обследование и лечение бесплодия в клинике КубГМУ. По результатам гистероскопии диагностирована непроходимость маточных труб. По данным ПГИ из полости матки: атрофия эндометрия, данных об опухолевом росте нет.

В 2021 г. пациентка консультирована онкогинекологами Клинического онкологического диспансера № 1 министерства здравоохранения Краснодарского края (КОД № 1), диагноз основной: С54.1 ЗНО тела матки (эндометриоидный рак) в процессе глюкозотолерантного теста (ГТ – Депо-Провера), состояние после гистероскопии и отдельное диагностическое выскабливание матки (РДВМ) – 06.09.2017, в процессе ГТ (Депо-Провера), состояние после РДВМ – 16.10.2017, в процессе ГТ (Депо-Провера), состояние после РДВМ – 22.12.2017, в процессе ГТ (Депо-Провера), состояние после РДВМ – 16.04.2018, в процессе ГТ (Депо-Провера), состояние после РДВМ – 20.08.2018, после контрольной РДВМ (06–2020) III кл. гр.

В дальнейшем пациентка находилась на лечении в дневном стационаре отделения вспомогательных репродуктивных технологий, где проводили профилактику синдрома гиперстимуляции яичников: смена триггера овуляции, пункция всех фолликулов, высокобелковое питание, обильное питье. Проведено пять попыток ЭКО, которые не привели к беременности. После шестой попытки ЭКО наступила беременность монохориальной моноам-

ниотической неразделившейся двойней (торакоомфалопаги). В связи с множественными врожденными пороками развития индуцирован выкидыш, проведена вакуум-аспирация полости матки под контролем ультразвукового исследования.

Беременность вторая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида ЭКО/ИКСИ, седьмой подсадки, трехдневного эмбриона. Беременная встала на учет в женскую консультацию по месту жительства с 7 нед беременности. Общая прибавка веса за беременность составила 11 кг. Во время беременности пациентка обследована на онкомаркеры: НЕ 4–48,95 пмоль/л; РЭА – 0,6 нг/мл; СА – 19–9 – 5,07 Ед/мл, СА –125–6,3 Ед/мл. По результатам онкоцитологии шейки матки: NILM. Консультирована онкологом КОД, рекомендовано наблюдение акушера-гинеколога Перинатального центра.

С начала беременности до 34 нед пациентка находилась на гормональной поддержке микронизированным прогестероном. В первом триместре она принимала поливитамины для беременных, омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (ПЖК), железо, калия йодид, с 12 нед – ацетилсалициловую кислоту (150 мг внутрь один раз в сутки). По результатам биохимического скрининга у беременной диагностирован высокий риск преэклампсии (1:66). В 26 нед беременная консультирована гематологом, выставлен диагноз: носитель полиморфизма генов свертывающей системы крови: гетерозигота PAI-1, патологическая гомозигота F13, FVG. В 31 нед беременности диагностированы недостаточность витамина Д – назначен холекальциферол и латентный дефицит железа – усилена противоанемическая терапия.

При поступлении на родоразрешение и осмотре диагностированы зрелые родовые пути, составлен консервативный план ведения родов, выбрана выжидательно-активная тактика.

Через 2 ч после поступления в стационар развилась регулярная родовая деятельность, далее через 2 ч на фоне активной фазы родов ввиду болезненных схваток пациентка обезболена. На этапе раскрытия маточного зева до 7 см диагностирована слабость родовой деятельности, начата родостимуляция окситоцином. Через 4 ч на фоне родостимуляции диагностирован дистресс-синдром плода, сопровождающийся сомнительным типом кардиотокограмм (КТГ), зеленый характер околоплодных вод. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плода при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через родовые пути пациентку решено прооперировать. Родилась девочка – 3900 г, 57 см, 8–9 баллов по шкале Апгар. Операция прошла без особенностей, общая кровопотеря составила 500 мл. В послеродовом периоде пациентке назначены антибактериальная терапия в течение 48 ч (ожирение 2-й степени), обезболивающая терапия, низкомолекулярные гепарины на 6 нед. Послеоперационный период пациентки протекал гладко, выписана домой с ребенком на 10-е сут после родов.

Клинический случай 2

Пациентка К., 35 лет, поступила планово в ПЦ ККБ № 2 в сроке беременности 41 нед с целью преиндукции родов. При поступлении составлен диагноз: Беременность 41 нед. Рак тела матки (эндометриоидная аденокарцинома G2, ER – 100 %, PR – 100 %) с TхNхM0 1-й ст. Гипертоническая болезнь 1-й стадии, риск 1 аутоиммунного тиреоидита (АИТ): гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. Резус-отрицательная кровь без титра антител. Ожирение 3-й степени. Синдром раздраженного кишечника (СРК) по гипомоторному типу. Возрастная первородящая.

Впервые подозрение на патологический процесс в полости матки возникло в 2021 г., когда в связи с аномальным маточным кровотечением экстренно выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. Результаты ПГИ консультированы в

Клиническом онкологическом диспансере № 1 МЗ Краснодарского края. Заключение: эндометриоидная аденокарцинома G1. Пациентка осмотрена консилиумом, рекомендовано оперативное лечение, от которого она отказалась. Обратилась в онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга, рекомендовано гормональное лечение препаратами: медроксипрогестерона ацетат – по 500 мг 12 раз в сутки ежедневно течение 3 мес, тамоксифен – 20 мг в первые 10 дн каждого месяца. По контрольному разделному лечебно-диагностическому выскабливанию полости матки и данным ПГИ: аденокарцинома эндометриального типа, очаговый рост на фоне гормональной терапии в пределах эндометриального полипа. Рекомендовано продолжить прием медроксипрогестерона ацетат – по 500 мг один раз в сутки ежедневно, тамоксифена – 20 мг, с отменой препарата через 9 мес. В 2022 г. выполнено плановое РДВМ в НИИ ККБ № 1, по данным ПГИ: фрагменты атрофического эпителия с признаками гормонального лечебного патоморфоза 3-й степени.

Пациентка первобеременная, первородящая, беременность наступила самостоятельно на фоне прегравидарной подготовки. На учете в женской консультации по месту жительства с 7 нед. За беременность общая прибавка составила 7 кг. Во время беременности пациентка принимала левотироксин натрия – 25 мкг, магния пиридоксин, препараты железа, ацетилсалициловую кислоту – 150 мг, НМГ – 0,4 мг. Во время беременности пациентка консультирована онкогинекологом КОД № 1. Диагноз: Рак тела матки T_xN_xM₀ G1, по рекомендации Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова назначено после родоразрешения оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками. По данным цервикометрии диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, в связи с чем наложены швы на шейку матки. Пациентка однократно за время беременности переболела ОРВИ без повышения температуры.

При поступлении в стационар проводили механическую преиндукцию родов, в дальнейшем, учитывая зрелые родовые пути, переведена на индукцию родов. В течение 5 ч на фоне родостимуляции окситоцином регулярная родовая деятельность не развилась. Пациентка осмотрена консилиумом, принимая во внимание отсутствие эффекта от родовозбуждения, показано оперативное родоразрешение. Родился мальчик – 3780 г, 54 см, 9–10 баллов по шкале Апгар. Операция прошла без особенностей, общая кровопотеря составила 700 мл. Интраоперационно проведено выскабливание полости матки, по ПГИ получены децидуальная и плацентарная ткань, кровь, фибрин.

В послеродовом периоде пациентке была назначена антибактериальная терапия в течение 48 ч (ожирение 3-й степени), обезболивающая терапия, низкомолекулярные гепарины на 6 нед. Послеоперационный период пациентки протекал гладко, выписана домой с ребенком на 4-е сутки после родов.

Обсуждение

Единственным оптимальным методом лечения рака эндометрия считали тотальную гистерэктомию. В последнее время ситуация осложнилась тем, что это заболевание встречается у пациенток репродуктивного возраста, не успевших реализовать детородную функцию. Это привело к пересмотру основных подходов к лечению.

На ранних стадиях с высокодифференцированными опухолями применяли выскабливание полости матки с последующим ее сохранением и применением гормональной и химиотерапии. Персонализированный подход к оказанию медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста с раком эндометрия позволяет сохранить возможность реализовать детородную функцию.

Выводы

Пример успешного ведения беременности и родов у пациенток с раком эндометрия в анамнезе показывает, что при своевременной диагностике и адекватном современном лечении возможны успешная беременность, вынашивание и рождение здорового ребенка.

Список литературы

1. Ассоциация онкологов России; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы». Рак тела матки и саркомы матки : клинические рекомендации, 2021.
2. Российское общество акушеров-гинекологов. Гиперплазия эндометрия: клинические рекомендации, 2023.
3. Органосохраняющее лечение атипичской гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции / *А. А. Петрожицкая, Р. К. Танделов, Н. А. Зайцев, К. Ю. Морхов* // Злокачественные опухоли. – 2023. – № 2.
4. Органосохраняющее лечение атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения / *Л. Т. Гаджиева, С. М. Пронин, С. В. Павлович, В. В. Кометова, Л. А. Аирафян* // Гинекология. – 2023. – № 2.
5. *Пронин С. М.* Возможности репродукции после лечения начального рака эндометрия / *С. М. Пронин, И. А. Мацнева, Е. Г. Новикова* // Акушерство и гинекология. – 2018; 10: 100–4.
6. *Силькина М. О.* Органосохраняющее лечение при гинекологических видах рака / *М. О. Силькина, Е. А. Соснова* // Архив акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева. – 2019. – № 1.
7. Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипичской гиперплазией и начальным раком эндометрия / *О. Ф. Серова, Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, А. В. Чархифалакян* // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 4.