



## ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

© А.Е. Солопова<sup>1</sup>, Ю.Н. Сологуб<sup>2</sup>, А.Г. Солопова<sup>2</sup>, А.Д. Макацария<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета;

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Минздрава Российской Федерации

Поступила в редакцию: 13.01.2016

Принята к печати: 03.03.2016

■ В статье рассматривается вопрос об особенностях эпидемиологии, морфологии, клинического течения и современных принципов лечения герминогенных опухолей яичников (ГОЯ). Представлены новые иммуногистохимические маркеры, а также показана роль опухолевых маркеров в дифференциальной диагностике ГОЯ.

■ **Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичников; дисгерминома; опухоль желточного мешка; тератома; хориокарцинома; эмбриональная карцинома; смешанные герминогенные опухоли.

## OVARIAN GERM CELL TUMORS — A MODERN APPROACH TO THE PROBLEM

© A.E. Solopova<sup>1</sup>, Yu.N. Sologub<sup>2</sup>, A.G. Solopova<sup>2</sup>, A.D. Makatsariya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of radiation diagnosis and radiotherapy medical faculty;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and preventive.

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov  
First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No 2, pp. 4-15

Received: 13.01.2016

Accepted: 03.03.2016

■ The article discusses epidemiology, the morphological, clinical features and modern principles of treatment of ovarian germ cell tumors (OGCT). New immunohistochemical markers are presented, and also the role of tumor markers is shown in the differential diagnosis of OGCT.

■ **Keywords:** ovarian germ cell tumours; dysgerminoma; yolk sac tumour; teratoma; choriocarcinoma; embryonal carcinoma; mixed germ cell tumours.

### Введение

Новообразования яичников представляют гистологически гетерогенную группу, и в зависимости от происхождения выделяют эпителиальные и неэпителиальные опухоли яичников. К последним относятся герминогенные и опухоли стромы полового тяжа [1]. Отдельно выделяют редкие (саркомы, липидноклеточная опухоль и др.) и метастатические опухоли яичников. Неэпителиальные опухоли яичников встречаются сравнительно редко и составляют менее 10 % всех злокачественных опухолей яичников [2–4].

Герминогенные опухоли (ГО) — это гетерогенная группа опухолей, состоящая из про-

изводных примитивных зародышевых клеток эмбриональных гонад, т. е. клеток, участвующих в формировании половых желез и процессах гаметогенеза. Источник этих опухолей — первичная половая клетка (ППК, primordial germ cell, син. «примордиальная герминогенная клетка», «примитивная герминогенная клетка»).

### Эпидемиология

Герминогенные опухоли яичников (ГОЯ) составляют, по разным данным, до 20–30 % среди всех новообразований яичника, причем только 5 % из них являются злокачественными. Остальные 95 % являются доброкачественными и представлены зрелой кистозной тератомой

[2, 5, 6]. В структуре всех злокачественных новообразований яичника злокачественные герминогенные опухоли яичника (ЗГОЯ) составляют примерно 3 % в странах Запада [7] и до 15–20 % в странах Азии и Африки, где частота злокачественных эпителиальных опухолей значительно ниже [2, 8–10].

Пик заболеваемости приходится на женщин молодого возраста и подростков (15–20 лет). В структуре злокачественных новообразований яичника у детей ЗГОЯ составляют до 70 % [8, 11].

### Этиопатогенез

Источник герминогенных опухолей — первичная половая клетка. Основная теория развития — партеногенетическая.

Герминогенные опухоли копируют в искаженном виде различные стадии нормального эмбриогенеза и так же, как эмбрион, способны к формированию сложных и высококодифференцированных тканей. Все герминогенные опухоли можно разделить по степени их дифференцировки.

Примитивные унипотентные половые клетки, которые не приобрели потенциал для дальнейшей дифференциации, являются предшественниками незрелых герминогенных опухолей (дисгерминомы в яичниках и их аналога в яичках — семиномы). Эмбриональная карцинома — это герминогенная опухоль, состоящая

из низкодифференцированных тотипотентных клеток, способных к дальнейшей дифференцировке. Дальнейшее дифференцирование может происходить как в соматическом/эмбриональном направлении, так и во внезародышевом (формирование желточного мешка, трофобласта). В первом случае формируется тератома, состоящая из комбинации тканей всех зародышевых слоев (экто-, мезо- и энтодермы), во втором случае возникают опухоли желточного мешка или хориокарцинома [8]. Злокачественный потенциал герминогенных опухолей яичников обратно пропорционален степени их дифференцировки.

В последнее время были оспорены некоторые традиционные взгляды на гистогенез этих опухолей. Последние данные свидетельствуют о том, что герминомы (семиномы — у мужчин, дисгерминомы — у женщин) могут представлять не терминальные опухоли (в морфологическом понимании), как традиционно считается, а быть предшественниками новообразований, способных к дальнейшей дифференциации [5].

### Морфологическая классификация

Морфологическая диагностика ГОЯ достаточно трудна, что подтверждается многообразием гистологических вариантов этих опухолей. Современная классификация герминогенных опухолей представлена в табл. 1 [12].

Таблица 1

Морфологическая классификация герминогенных опухолей яичников (ВОЗ, 2013)

Дисгерминома Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса) Эмбриональная карцинома Негестационная хориокарцинома Зрелая тератома Незрелая тератома Смешанная герминогенная опухоль Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами
Тиреоидные опухоли
Струма яичника доброкачественная Струма яичника злокачественная
Карциноид
Струмальный карциноид Муцинозный карциноид
Опухоли нейроэктодермального типа
Сальные опухоли
Сальная аденома Сальная карцинома
Другие редкие монодермальные тератомы
Карциномы
Плоскоклеточная карцинома Другие
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенной опухолью Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточненной локализации

## Дисгерминома

Среди злокачественных ГОЯ дисгерминома является наиболее распространенной и составляет 30–40 %. Частота встречаемости среди всех злокачественных новообразований яичника составляет всего 1–3 %, причем в структуре злокачественных опухолей яичника у женщин моложе 20 лет может достигать 5–10 %. Пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 30 лет (средний возраст — 22 года). Примерно 5 % дисгермином возникают у лиц с женским фенотипом, имеющих аномалии развития половых органов, и могут быть ассоциированы с дисгенезией гонад.

В 85–90 % случаев процесс ограничен одним яичником (чаще правым), оставшиеся 10–15 % имеют двустороннее поражение [13].

Примерно 65 % всех дисгермином на момент постановки диагноза имеют I стадию. В III стадии опухоль выявляется менее чем в 30 % случаев, во II–IV — крайне редко [2].

Основной путь метастазирования дисгермином — лимфогенный, особенно в верхние парааортальные лимфоузлы, в редких случаях — гематогенный. Метастазы в легкие, печень и головной мозг встречаются редко и чаще всего бывают у больных с длительным или рецидивирующим течением болезни. Метастазы в средостение и надключичные лимфатические узлы являются, как правило, поздним проявлением заболевания [2].

Макроскопически опухоль имеет солидную гомогенную структуру, круглую, овоидную или дольчатую форму, гладкую, несколько блестящую капсулу. Размеры варьируют от нескольких сантиметров до гигантских масс диаметром 50 см, заполняющих весь малый таз и брюшную полость. Опухоль не обладает гормональной активностью. Кровоизлияния и некрозы при дисгерминоме встречаются реже, чем при других герминогенных опухолях [5].

При микроскопическом исследовании обнаруживают однотипные примитивные герминогенные клетки. Очаги опухоли наблюдаются в контрлатеральном яичнике в 10 % случаев.

Примерно в 5–8 % случаев в дисгерминоме определяются гигантские клетки синцитиотрофобласта, что сопровождается повышением уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ). Присутствие в опухоли цитотрофобласта говорит о наличии фокуса хориокарциномы (т. е. смешанная герминогенная опухоль) [5, 13].

Примерно у 95 % больных отмечается повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Как правило, уровень ЛДГ коррелирует с размерами опухоли, степенью распространенности процесса, эффективностью лечения и появлением рецидива [8]. Обычно для «чистой» дисгерминомы не характерно увеличение альфа-фетопротеина (АФП). Наличие повышенного уровня АФП в сыворотке крови говорит о смешанной структуре, как правило, при сочетании с опухолью желточного мешка [13].

## Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса)

Частота встречаемости опухоли желточного мешка составляет, по разным данным, 10–20 % среди всех злокачественных герминогенных опухолей яичника [5, 9]. Так же как и дисгерминома, поражает женщин молодого возраста, детей и подростков. Средний возраст составляет 18 лет, редко встречается после 40 лет. Опухолевый процесс практически всегда имеет односторонний характер (чаще поражается правый яичник). В 5 % случаев отмечается билатеральное поражение, что является манифестацией метастазирования.

Опухоли желточного мешка являются агрессивными и быстрорастущими опухолями; у 71 % пациенток болезнь диагностируется в IA стадии, у 6 % — во II стадии, у 23 % — в III стадии [2].

Макроскопически данные новообразования, как правило, достигают больших размеров, размер варьирует от 3 до 30 см, в среднем — более 10 см. Имеют гладкую капсулу, солидную или кистозную структуру, с участками кровоизлияний и некрозов. Нередко имеют муцинозное содержимое, придающее новообразованию желатинозный вид. В яичнике иногда принимает сотовидный характер на разрезе.

Опухоль состоит из примитивных зародышевых клеток (схожих с эндодермой желточного мешка), строящих компактные пласты, тяжи и сосочки, расположенных в разной степени клеточности, нередко в миксоидном матриксе. Диагностически значимыми являются эозинофильные PAS-позитивные цитоплазматические и экстрацеллюлярные гиалиновые тельца. Они могут быть АФП-позитивными или содержать  $\alpha$ 1-антитрипсин. Кроме этого, патогномичным признаком является наличие телец Шиллера – Дюваля (синусы Дюваля) [9, 13]. Несмотря на высокую специфичность данного признака, тельца Шиллера – Дюваля присут-

ствуют только в 20 % случаев [5]. Митотическая активность весьма вариабельна, некрозы редки.

Опухоли желточного мешка отличаются чрезвычайным многообразием гистологических вариантов. Насчитывают до одиннадцати вариантов структур, встречающихся в этой опухоли: ретикулярная ткань с вакуолизированными клетками и сотовидными структурами, кисты, тельца Шиллера – Дюваля, сосочки, солидные комплексы, участки железисто-альвеолярного строения с кишечной или эндомиотриоидной дифференцировкой, миксоматоз, саркоматоидные элементы, гепатоидная дифференцировка, поливезикулярные желточные структуры, участки рыхлой мезенхимы [14].

В качестве опухолевого маркера данные новообразования продуцируют АФП, его значения могут достигать более 1000 нг/мл. Данный маркер используется для мониторинга эффективности лечения и определения прогноза заболевания. Так, уровень АФП более 10 000 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Низкие сывороточные уровни АФП могут наблюдаться и при других опухолях, встречающихся у молодых женщин, например при незрелой тератоме. СА-125 и раково-эмбриональный антиген (РЭА) также повышены в 100 и 10 % соответственно [2, 6, 8].

В целом опухоль желточного мешка характеризуется агрессивным течением, однако внедрение современных режимов полихимиотерапии значительно улучшило результаты лечения. В настоящее время при I стадии выживаемость достигает 95 %, при II–IV — 50 %.

## Тератомы

Большинство тератом являются доброкачественными. Тератомы развиваются из экто-, эндо- и мезодермы, представляя в трансформированном виде соматическое развитие тканей и органов из всех зародышевых листков. Компоненты ткани варьируют от незрелых до высокодифференцированных.

Различают зрелые, незрелые и монодермальные высокоспецифические тератомы.

В зрелых тератомах производные зародышевых листков могут дифференцироваться вплоть до весьма впечатляющих картин «плода в плоде». Митотическая активность в них или отсутствует, или выражена незначительно. Наиболее частыми эктодермальными компонентами в них являются кожа, мозг и сосудистые сплетения, мезодерма представлена хря-

щом, костью, жиром и мышечной (как гладкой, так и поперечнополосатой) тканью. Кисты, выстланные респираторным или кишечным эпителием, представляют собой эндодерму, в которой иногда имеются участки поджелудочной железы и печени [14].

Среди зрелых тератом выделяют солидную зрелую тератому, кистозную зрелую тератому и кистозную зрелую тератому со злокачественной трансформацией.

*Зрелая солидная тератома* встречается достаточно редко и поражает преимущественно детей и подростков. Именно наличие исключительно зрелых тканей и отсутствие незрелых элементов нервной ткани позволяет отнести опухоль к зрелой солидной тератоме. Опухоль обычно достигает больших размеров и не имеет каких-либо отличительных особенностей от незрелой тератомы. Во всех описанных случаях поражается один яичник [13].

*Зрелая кистозная тератома* является наиболее распространенным типом среди тератом яичника и среди всех герминогенных опухолей яичника. Встречается довольно часто и составляет до 20 % среди всех новообразований яичника. Зрелая кистозная тератома чаще всего проявляется в репродуктивном периоде, но в отличие от других герминогенных опухолей имеет широкий возрастной диапазон — от периода младенчества до пожилого возраста. По некоторым данным, более 25 % случаев наблюдается у женщин в постменопаузе. Также может встречаться у новорожденных.

Зрелые кистозные тератомы не имеют предрасположенности к какому-либо одному яичнику, в 8–15 % случаев являются двусторонними. Опухоль варьирует в размере от очень маленькой (0,5 см) до гигантской (размером более 40 см). Опухоль представляет собой круглое, овоидное или дольчатое образование, с гладкой, серо-белой, блестящей поверхностью, обычно однокамерная, но может быть и многокамерной. Иногда в одном яичнике может находиться несколько тератом. Выстилка кисты представлена аналогом кожи с ее придатками, а содержимым являются кератиновые массы, волосы и (много реже) хрящ, фиброзная и нервная ткань [14].

*Злокачественная трансформация зрелой кистозной тератомы* является редким осложнением и составляет от 2 до 4 %, по данным разных авторов [13]. Возраст пациентов варьирует от 19 до 88 лет, но обычно наблюдается в постменопаузе [15].

Клиническая картина не отличается от той, что бывает при неосложненной зрелой кистозной тератоме или другой опухоли яичника, но наличие быстрого роста, боли, потери веса и других симптомов свидетельствует о злокачественности процесса. Иногда опухоль может быть случайной находкой. Размер данной тератомы обычно больше, чем средний размер зрелой кистозной тератомы, может иметь более солидную структуру, но обычно диагностировать ее при макроскопическом исследовании невозможно. Злокачественная трансформация зрелой кистозной тератомы чаще возникает при односторонней локализации опухоли.

*Незрелые тератомы* (син. «злокачественные тератомы», «тератобластомы» или «эмбриональные тератомы» [16]) встречаются в 3 % среди всех тератом яичника. Среди злокачественных герминогенных опухолей яичника составляют 20–30 % и менее чем 1 % среди всех злокачественных новообразований яичника. Чаще возникают в молодом возрасте (до 20 лет), у детей и подростков [8, 13]. Опухоль, как правило, имеет одностороннее поражение, двустороннее наблюдается менее чем в 5 % случаев. Может сочетаться со зрелой тератомой противоположного яичника в 10–15 % случаев. Отличаются быстрым ростом, широким распространением и неблагоприятным прогнозом.

Незрелые тератомы обычно больше, чем зрелые, описаны размеры от 9 до 28 см. Опухоль имеет круглую, овоидную или дольчатую форму, солидное строение с мягкой или твердой консистенцией, может содержать кистозный компонент. Часто прорастает капсулу. Поверхность на разрезе пестрая, трабекулярная, дольчатая, цвет варьирует от серого до темно-коричневого. Кистозные участки обычно заполнены серозным или муцинозным содержимым, коллоидом или жировыми включениями.

Для этих опухолей характерны гиперцеллюлярность и повышенная митотическая активность «стромы», напоминающей эмбриональный мезенхиму.

Отличительной особенностью незрелых тератом является наличие незрелых или эмбриональных структур. Количество нервной ткани в незрелой тератоме и степень ее незрелости послужили причиной деления этой опухоли по степеням.

В настоящее время используется классификация Института патологии Вооруженных сил (AFIP — Armed Forces Institute of Pathology), одобренная ВОЗ, которая основана на опре-

делении количества незрелой нервной ткани в одном срезе при малом (40-кратном) увеличении [16].

При I степени незрелости (grade 1, G1) незрелый нейрогенный компонент опухоли не превышает одного поля зрения в одном срезе. При II степени (grade 2, G2) площадь участков незрелой нервной ткани занимает от одного до трех полей зрения. При III степени (grade 3, G3) обнаруживается преимущественно незрелая нервная ткань с примитивными нейрогенными элементами, занимающими четыре и более полей зрения в срезе.

Некоторые патологи для классификации рекомендуют использовать двухуровневую систему и выделять незрелые тератомы с низкой степенью незрелости (low-grade, G1), пациентам с которыми не назначается полихимиотерапия, и высокой степенью незрелости (high-grade, G2 и G3), пациентам с которыми эта терапия необходима [17].

Существует корреляция между прогнозом заболевания, вероятностью метастазирования и степенью незрелости тератом. Так, выживаемость больных при опухолях G1 составляет более 95 %, при G2 и G3 — значительно ниже (62 и 30 % соответственно) [2, 8].

При исследовании крови может определяться повышенный уровень АФП (33–65 %), но его значения будут значительно ниже, чем при опухоли желточного мешка. ХГЧ, нейронспецифическая энолаза, РЭА и СА-125 также могут быть повышены.

Отдельно выделяют монодермальные и высокоспецифические тератомы, которые включают в себя компоненты карциноида, примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭТ) и струмы яичка или яичника как с нормальной, так и с малигнизированной тканью щитовидной железы. Встречаются достаточно редко.

**Эмбриональные карциномы.** Эмбриональная карцинома яичника является чрезвычайно редкой опухолью и отличается от хориокарциномы яичника отсутствием клеток синцитиотрофобласта и цитотрофобласта. Встречается в молодом возрасте — от 4 до 28 лет (средний возраст — 14 лет), несколько случаев было зарегистрировано в пожилом возрасте. Эмбриональные карциномы могут синтезировать эстрогены, в связи с чем у пациентов могут наблюдаться признаки преждевременного полового развития или нерегулярные кровотечения. Опухоли быстро достигают больших размеров. В крови определяются повышенные

уровни АФП и ХГЧ, которые позволяют мониторировать ответ на последующее лечение. Эмбриональная карцинома встречается в качестве компонента в смешанных герминогенных опухолях [2, 13].

**Негестационные хориокарциномы яичника.** В чистом виде является чрезвычайно редкой и очень злокачественной опухолью, которая развивается до начала пубертатного периода. Среди всех злокачественных герминогенных опухолей составляет менее 1 %. Чаще всего хориокарцинома встречается как компонент в смешанных герминогенных опухолях. В крови повышается уровень ХГЧ, который может достигать более 2 000 000 мМЕ/мл. Повышенный уровень ХГЧ может привести к изосексуальному ложному преждевременному половому развитию у детей или нарушению менструального цикла в старшем возрасте. Хориокарциномы являются крупными опухолями (4–25 см) с геморрагическими и некротическими изменениями. Часто отмечается сосудистая инвазия [9].

**Смешанные герминогенные опухоли** составляют около 20 % всех герминогенных опухолей яичников и состоят из двух и более отдельных типов опухолей. Смешанные герминогенные опухоли достигают больших размеров, имеют одностороннее поражение, макроскопическая картина поверхности среза широко варьирует и зависит от типов опухоли, которые имеются в ее составе. Дисгерминома и опухоль желточного мешка являются наиболее

часто встречающейся комбинацией. Наиболее важными прогностическими особенностями смешанных герминогенных опухолей являются размер первичной опухоли и относительный процент наиболее злокачественного ее компонента. При смешанных герминогенных опухолях повышены уровни ЛДГ, АФП, β-ХГЧ [2, 13].

**Иммуногистохимия**

Учитывая, что герминогенные опухоли имеют различный прогноз, необходимо изучение иммуногистохимических маркеров в клетках опухоли, позволяющее правильно поставить морфологический диагноз. Проводится изучение различных генов в клетках опухоли и их возможного влияния на прогноз заболевания: OCT3/4, SOX2, SOX17, HMGA1, HMGA2, PATZ1, GPR30, Aurora B, estrogen β, SALL4, NANOG, UTF1, TCL1, karyopherin 2 (KPNA2) и др. [18, 19]. Наиболее изученные иммуногистохимические маркеры представлены в табл. 2 [18].

**Клиническая картина**

Наиболее характерными симптомами ЗГОЯ являются боли в животе различной интенсивности и длительности, а также пальпируемое объемное образование в брюшной полости и малом тазу. По данным различных авторов, подобные симптомы встречаются у 85 % больных. Приблизительно 10 % больных поступают в стационар с картиной «острого живота», что

Таблица 2

Иммуногистохимические маркеры герминогенных опухолей

Гистотип опухоли	Классические маркеры					Маркеры плюрипотентности			Маркеры соматической дифференциации			
	PLAP	CD30	AFP	GLP3	D2-40	OCT 3/4	SOX2	SALL4	Villin	CDX2	HepPar-1	TTF1
Дисгерминома	+	-	-	м	+	+	-	+	-	-	-	-
Опухоль желточного мешка	+/-	-	+	+	+/-	-	-	+	+INT	+INT	+HEP	+FRG
Незрелая тератома	-	-	-	-	м	-	-	+	-	-	-	-
			+END	+NEP	+STR		+NEP		+INT	+END		
Эмбриональная карцинома	+	+	м	+Focal	+/-	+	+	+	NA	-	-	-
Хориокарцинома	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+SYNC			+SYNC								

*Примечание.* AFP — альфа-фетопротейн; END — эндодерма; FRG (foregut) — передняя кишка; GLP3 — глипикан-3; HEP — гепатоциты; INT — кишечник; NA — не доступно; NEP — нейроэпителлий; PLAP — плацентарная щелочная фосфатаза; STR — строма; SYNC — синцитиотрофобласт; TTF1 (thyroid transcription factor 1) — тиреоидный фактор транскрипции — 1

чаще всего связано с разрывом капсулы, кровоизлиянием или перекрутом ножки опухолевого образования яичников с нарушением трофики тканей. Значительно реже встречаются увеличение в объеме живота (35 %), лихорадка (10 %) и кровянистые выделения из половых путей (10 %). У некоторых больных наблюдается изосексуальное ложное преждевременное половое созревание в связи с продукцией опухолью  $\beta$ -ХГЧ [20].

Приблизительно у 5 % пациенток с ЗГОЯ наблюдаются первичная аменорея, вирилизация или аномалии развития наружных половых органов. Это связано с развитием ЗГОЯ, в частности дисгерминомы, на фоне дисгенезии гонад.

При наличии у молодой женщины новообразования в малом тазу в первую очередь следует исключать ГОЯ. Это позволяет своевременно начать лечение и сохранить репродуктивную функцию.

### Диагностика

Простым и высокоинформативным методом дифференциальной диагностики является определение опухолевых маркеров (АФП,  $\beta$ -ХГЧ и ЛДГ) в сыворотке крови. Способность продуцировать опухолевые маркеры является уникальной особенностью ЗГОЯ (см. табл. 3) [20, 21]. Они позволяют уточнить диагноз, правильно определить тактику лечения, проводить всесторонний мониторинг в процессе лечения и вовремя выявить рецидив заболевания [2, 9, 20, 21]. Повышение уровня СА-125 для данных новообразований, как правило, не характерно.

В сыворотке больных ЗГОЯ могут определяться также макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), нейронспецифическая энолаза, плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), однако их клиническое значение пока мало изучено [22, 23].

Первичное обследование больной с подозрением на ЗГОЯ должно включать:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование;

- гинекологическое исследование;
- общий и биохимический анализы крови;
- определение опухолевых маркеров (АФП,  $\beta$ -ХГЧ, СА-125 и ЛДГ) в сыворотке крови;
- кариотипирование (при подозрении на дисгенезию гонад);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;
- проведение компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии — по показаниям.

### Визуализационные методы диагностики герминогенных опухолей яичника

УЗИ является методом визуализации «первой линии» для диагностики объемных образований малого таза и позволяет подтвердить наличие опухоли, идентифицировать орган, из которого исходит образование, а также по ультразвуковым признакам определить вероятность малигнизации (В-признаки, М-признаки ЮТА). МРТ является неинвазивным, безопасным методом выбора в уточняющей дифференциальной диагностике при неудовлетворительной УЗИ-визуализации / при наличии сомнительного образования (согласно критериям ЮТА) [24, 25].

Благодаря превосходному естественному мягкотканному контрасту МРТ позволяет определить морфологическую структуру яичника (наличие папиллярных разрастаний, узелков, перегородок, наличие солидного компонента опухоли), выявить различные по интенсивности сигналы в T1-, T2-взвешенных изображениях (T1-ВИ, T2-ВИ) [26]. Оба метода, МРТ и УЗИ, имеют высокую чувствительность (72–90 и 86–100 % соответственно) в диагностике злокачественных образований, однако МРТ имеет более высокую специфичность (84 %) и достоверность (89 %), чем доплеровский метод (40 и 64 % соответственно).

Таблица 3

Опухолевые маркеры злокачественных герминогенных опухолей яичника

Гистотип опухоли	АФП	$\beta$ -ХГЧ	ЛДГ
«Чистая» дисгерминома	Норма	+/-	+
Незрелая тератома	+/-	Норма	Норма
Опухоль желточного мешка	+	Норма	+/-
Эмбриональная карцинома	+	+	+
Негестационная хориокарцинома	Норма	+	Норма

МР-семиотика зрелых тератом при нативном исследовании: правильная округлая / овоидная форма, в ряде случаев двусторонние образования.

Около трети наблюдений, по различным данным, имеют преобладающе кистозную структуру. В основном же в структуре новообразования четко визуализируется эндофитный солидный компонент в виде узла (так называемый бугорок Рокитанского) или древовидной ветвящейся структуры, которые, как правило, лоцируются в контактной со стромальным компонентом части капсулы. Наружный контур капсулы зрелой тератомы, как правило, четкий, ровный, без признаков инвазивного роста. Толщина капсулы, как правило, равномерная и не превышает 1–2 мм, иногда достигает 3 мм. В редких случаях, как правило при крупных опухолях, в структуре визуализируются тонкие (1–2 мм), гладкие перегородки.

Поскольку образования, как правило, имеют эктодермальное происхождение, они содержат десквамированный кератин с характерной себорейной секрецией, что определяет интенсивность сигнала, характерную для жировой ткани во всех последовательностях: гиперинтенсивный сигнал на T1- и T2-ВИ, гипоинтенсивный в специальных режимах с подавлением сигнала от жира FatSat (что является основой для дифференциации между зрелыми тератомами и эндометриоидными кистами) [26, 27].

Применение новых методик МРТ позволяет получить дополнительные данные о степени злокачественности процесса. Диффузионно-взвешенная МРТ (diffusion-weighted, ДВ-МРТ), основанная на определении микродиффузии воды во внутриклеточные и внеклеточные пространства, позволяет определить коэффициент диффузии (apparent diffusion coefficient, ADC) и таким образом предположить вероятность малигнизации образования [25, 27–29]. ДВ-МРТ позволяет улучшить диагностику перитонеальных имплантов, местного рецидива заболевания, выявить признаки лимфогенного метастазирования. Так, подозрительное в отношении злокачественности образование по УЗИ может быть корректно расценено как доброкачественное на МРТ, что позволит избежать ненужного радикального хирургического вмешательства.

МРТ с динамическим контрастированием (dynamic contrast-enhanced, МРТ-ДК) определяет изменение интенсивности сигнала в различные фазы введения контрастного препарата и позволяет получить информацию о перфу-

зии опухоли по средствам анализа перфузионной кривой (временная кривая интенсивности сигнала, time-intensity curve (TIC)) [28]. Последующая техническая обработка изображений позволяет получить еще более точную оценку образования. Например, использование режима субтракции помогает выявить истинное усиление МР-сигнала солидного компонента внутри образования с высокоинтенсивным сигналом. Было показано, что при мультифазовой МРТ-ДК злокачественные образования яичников чаще, чем доброкачественные, демонстрируют раннее повышение сигнала (в течение 60 с после инъекции контрастного вещества) [30, 31].

Мультисрезовая КТ (МСКТ) с контрастированием благодаря высокой чувствительности и возможности одномоментной оценки большого объема при низкой тканевой дифференциации используется преимущественно для диагностики отдаленных метастазов и стадирования злокачественных новообразований [25]. Основными недостатками/ограничениями МСКТ являются воздействие ионизирующего излучения, наличие противопоказаний к введению контрастного препарата, относительная низкая специфичность при дифференциальной диагностике образований яичника [29, 30].

## Лечение

Клинически важным является разделение злокачественных герминогенных опухолей на дисгерминомы и недисгерминомы. К недисгерминомам относят опухоль желточного мешка, эмбриональную карциному, хориокарциному, незрелую тератому, смешанную герминогенную опухоль. Это связано с существующими особенностями лечения дисгермином и недисгермином яичников, с одной стороны, и отсутствием явных различий в тактике лечения морфологических вариантов недисгермином — с другой.

### Хирургическое лечение

Хирургическое стадирование — важный этап в лечении больных герминогенными опухолями; оно проводится по тем же стандартам, что и в случае рака яичников. Для стадирования ЗГОЯ применяют классификацию FIGO (2014) и TNM [32]. Объем операции при всех гистотипах злокачественных герминогенных опухолей (дисгерминомах и недисгерминомах) I стадии ограничивается односторонней аднексэктомией для сохранения фертильности

молодым пациенткам. При двустороннем поражении яичников после выполнения двусторонней сальпингоооариэктомии рекомендуется оставлять матку интактной для сохранения возможности материнства с помощью экстракорпорального оплодотворения донорской яйцеклеткой при благоприятном исходе заболевания [20, 33, 34].

Исключение составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками;
- пациентки с дисгенезией гонад, которым необходимо удаление контрлатерального яичника ввиду высокого риска его малигнизации;
- пациентки с дисгерминомой яичников, которым показана биопсия / клиновидная резекция контрлатерального яичника ввиду относительно высокой частоты двустороннего поражения [20, 33].

При обнаружении доброкачественной кистозной зрелой тератомы рекомендуется удаление только кисты яичника с максимальным сохранением нормальной ткани яичника.

При распространенном опухолевом процессе, как правило, выполняются циторедуктивные операции с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением матки и контрлатерального яичника.

Операции типа second-look не являются обязательными у большинства пациенток с ЗГОЯ после циторедуктивных операций в комбинации с химиотерапией [2].

### Химиотерапия

В настоящее время больные с незрелой тератомой G1 IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии при условии возможно-

сти адекватного наблюдения. Остальным пациенткам с дисгерминомой II–IV стадий, незрелой тератомой I стадии (G2-3) или II–IV стадий, недисгерминомами I–IV стадий показано проведение адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР (табл. 4) [20, 33–36, 38]:

- 3 курса при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения;
- 4 курса при наличии резидуальной опухоли.

Некоторым пациентам с дисгерминомой IV–III стадий, которым крайне необходимо снизить токсические эффекты, возможно проведение трех курсов химиотерапии по схеме EP (карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2 и 3-й день) [33].

### Лечение рецидивов злокачественных герминогенных опухолей

Подавляющее большинство случаев прогрессирования заболевания отмечается в течение 2 лет после окончания лечения, преимущественно в полости малого таза или в забрюшинных лимфоузлах. Перед началом химиотерапии по поводу рецидива важно исключить «синдром растущей тератомы» (появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров). В данной ситуации показано хирургическое вмешательство — удаление опухолевых узлов или, при невозможности удаления, биопсия. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующей операцией. Стандартными режимами химиотерапии рецидивов ЗГОЯ являются комбинации на основе ифосфамида (режимы VeIP или TIP) (см. табл. 4.), которые позволяют добиться излечения у 25 % больных недисгерминомами яичников [2, 9, 20, 33, 35, 38].

Таблица 4

Оптимальные схемы химиотерапии при злокачественных герминогенных опухолях яичников

Схема ПХТ	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла	Показания, число курсов
ВЕР	Блеомицин Этопозид Цисплатин	30 мг 100 мг/м <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в в/в	1, 8, 15-й день 1–5-й день 1–5-й день	21 день	Первая линия: 3 или 4
TIP	Паклитаксел Цисплатин Ифосфамид Месна	175 мг/м <sup>2</sup> 25 мг/м <sup>2</sup> 1500 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> × 3	в/в в/в в/в в/в	1-й день 2–5-й день 2–5-й день 2–5-й день	21 день	Вторая линия: 4
VeIP	Винбластин Ифосфамид Цисплатин Месна	0,11 мг/кг 1200 мг/м <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> × 3	в/в в/в в/в в/в	1, 2-й день 1–5-й день 1–5-й день 1–5-й день	21 день	Вторая линия: 4

Актуальной остается проблема резистентности к химиотерапии, в частности к препаратам платины, которая определяется прогрессированием заболевания в течение 4–6 недель от начала терапии. Пациенты с платинорезистентными герминогенными опухолями считаются некурабельными. Опубликованы некоторые работы терапии «отчаяния»: первым курсом идет схема VeIP в стандартной дозировке, и, если пациент отвечает на лечение, проводится второй курс высокодозной химиотерапии с препаратами этопозид и карбоплатины в сочетании с таргетной терапией [20].

### Прогноз

Факторами, способствующими рецидивам герминогенных опухолей и определяющими неблагоприятный прогноз, являются: возраст более 45 лет, распространенный опухолевый процесс, повышенные уровни  $\beta$ -ХГЧ и АФП, наличие резидуальной опухоли, морфология опухоли желточного мешка [20, 37]. В настоящее время одним из основных приоритетов является разработка прогностической классификации ГОЯ.

Благодаря включению препаратов платины в лечение герминогенных опухолей яичников наблюдаемая 5- и 10-летняя выживаемость больных достигла 93 %, что по эффективности лечения может быть сравнимо с успехами в лечении трофобластической болезни. После органосохраняющих операций и проведенной адъювантной химиотерапии у женщин сохраняется менструальная и репродуктивная функция. В ретроспективных исследованиях не отмечено увеличения числа пороков и опухолей у детей этих пациенток [39].

### Заключение

При несвоевременно начатом лечении и/или неадекватной, нестандартной химиотерапии злокачественные герминогенные опухоли протекают агрессивно, приводя в скором времени к летальному исходу. Правильно выбранная тактика лечения позволяет сохранить репродуктивную функцию, естественный гормональный фон молодым пациенткам, избежать возникновения резистентности опухоли к химиопрепаратам, которая приводит к неизбежному прогрессированию заболевания и резкому снижению вероятности излечения. Направления будущих исследований включают разработку показаний для полного хирургического стадирования опухолевого процес-

са, расширения когорты пациентов, которым можно безопасно отказаться от проведения химиотерапии после проведенного хирургического лечения, а также разработку наиболее эффективных схем лечения химиорезистентных опухолей.

*Конфликты интересов не обнаружены.*

*Источник финансирования отсутствует.*

### Литература

1. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, et al. Williams Gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's gynecologic oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23 (Suppl. 7):vii20-vii26. doi:10.1093/annonc/mds223.
4. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1075-85. doi: 10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce.
5. Mutter GL, Prat J. Pathology of the Female Reproductive Tract. 3rd edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2014.
6. Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, Meyts ER, et al. Recent Advances in Understanding the Etiology and Pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:263-270. doi: 10.1097/MPH.000000000000125.
7. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):519-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.007.
8. Horta M, Cunha TM; Lisbon/PT. Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Is there any clue for its diagnosis? 2014. doi: 10.1594/ecr2014/C-0485. Available at: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0485>.
9. Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
10. Matei D, Brown J, Frazier L. Updates in the Management of Ovarian Germ Cell Tumors. 2013. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/31-132>.
11. Breen J, Denehy T, et al. Pediatric Ovarian Malignancies. *Glob Libr Women's Med*. 2008. doi: 10.3843/GLOWM.10251.
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS: Lyon; 2014. 307 p.

13. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. 6th edition. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2011. doi: 10.1007/978-1-4419-0489-8.
14. Мацко Д.Е., Иванцов А.О. Патологическая анатомия герминогенных опухолей // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 6–15. [Matsko DE, Ivantsov AO. Patologicheskaya anatomiya germinogennykh opukholei. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):6-15. (In Russ).]
15. Peterson WF. Malignant degeneration of benign cystic teratomas of the ovary: a collective review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1957;12:793. doi: 10.1097/00006254-195712000-00001.
16. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer (Phila)*. 1976;37:2359. doi: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2359::AID-CNCR2820370528>3.0.CO;2-Q.
17. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13:283. doi: 10.1097/00004347-199410000-00001.
18. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ cell tumors of the ovary An update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:351-362. doi: 10.5858/arpa.2012-0547-RA. doi: 10.5858/arpa.2012-0547-RA.
19. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours. *Histopathology*. 2013;62:71-88. doi: 10.1111/his.12052.
20. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, Harter P, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GFIG) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:S48-S54. doi: 10.1097/IGC.0000000000000223.
21. Shaaban AM, Rezvani M, Elsayes KM, Baskin H, et al. Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. *RadioGraphics*. 2014;34:777-801. doi: 10.1148/rg.343130067.
22. Kawata M, Sekiya S, Hatadeyama R, Takamizawa H. Neuron-specific enolase as a serum marker for immature teratoma and dysgerminoma. *Gynecol Oncol*. 1989;32:191-197. doi: 10.1016/S0090-8258(89)80032-0.
23. Lawrence MR, Talermin A. Recent Advances in the Pathology and Classification of Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25:305-320. doi: 10.1097/01.pgp.0000225844.59621.9d.
24. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:9-20. doi: 10.1002/uog.12323. doi: 10.1002/uog.12323.
25. Alessandrino F, Dellafiore C, Eshja E, Alfano F, et al. Differential Diagnosis for Female Pelvic Masses. 2013. doi: 10.5772/53139.
26. Бахтиозин Р.Ф., Сафиуллин Р.Р. Диффузионно-взвешенное исследование всего тела в диагностике и лечебном мониторинге злокачественных новообразований // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 13–18. [Bakhtiozin R, Safiullin R. Whole-body diffusion-weighted imaging in diagnosis and monitoring of malignant neoplasm treatment. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(2):13-18. (In Russ).]
27. Forstner R, Meissnitzer MW, Schlattau A, Spencer JA. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med*. 2012;4(1):59-75. doi: 10.2217/iim.11.69.
28. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of Gynecologic Cancer with MR Imaging, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, and PET/MR Imaging. *J Nucl Med*. 2015;56:436-443. doi: 10.2967/jnumed.114.145011.
29. Mohaghegh P, Rockall AG. Imaging Strategy for Early Ovarian Cancer: Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Advanced Imaging Techniques. *RadioGraphics*. 2012; 32:1751-1773. doi: 10.1148/rg.326125520.
30. Zhang P, Cui Y, Li W, Ren G, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5T. *World J of Surgical Oncology*. 2012;10:237. Available at: <http://www.wjso.com/content/10/1/237>.
31. Malek M, Pourashraf M, Mousavi AS, Rahmani M, et al. Differentiation of Benign from Malignant Adnexal Masses by Functional 3 Tesla MRI Techniques: Diffusion-Weighted Imaging and Time-Intensity Curves of Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16 (8):3407-3412. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3407.
32. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124:1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2015. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
34. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) // Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при неэпителиальных опухолях яичников. – М., 2010. – С. 49–60. [Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii evropeiskogo

- obshchestva meditsinskoi onkologii (ESMO). Klinicheskie rekomendatsii ESMO po diagnostike, lecheniyu i nablyudeniyu pri neepitelial'nykh opukholyakh yaichnikov. Moscow; 2010;49-60. (In Russ).]
35. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Трякин А.А., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неэпителиальных опухолей яичников (проект). – М., 2014. – С. 5–15. [Davydova IY, Kuznetsov VV, Tryakin AA, Khokhlova SV. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu neepitelial'nykh opukholei yaichnikov (proekt)*. Moscow; 2014;5-15. (In Russ).]
36. Jewell EL. Germ Cell Tumor Treatment Protocols. Updated: Jan 21, 2015. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2156882-overview>.
37. Solheim O, Kaern J, Trope CG, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: presentation, survival and second cancer in a population based Norwegian cohort (1953-2009). *Gynecol Oncol*. 2013;131:330-335. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.028.
38. Union for International Cancer Control. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. *Ovarian germ cell tumors*. 2014. Available at: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/OvarianGermCell.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/OvarianGermCell.pdf?ua=1).
39. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 52–61. [Tyulyandin SA. Germinogennyye opukholi yaichnikov. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):52-61. (In Russ).]

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Алина Евгеньевна Солопова\** — канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова».  
E-mail: [dr.solopova@mail.ru](mailto:dr.solopova@mail.ru).

*Юлия Николаевна Сологуб* — ординатор второго года кафедры акушерства и гинекологии МПФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова».  
E-mail: [tigragnia@mail.ru](mailto:tigragnia@mail.ru).

*Антонина Григорьевна Солопова* — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии МПФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова».  
E-mail: [antoninasolopova@yandex.ru](mailto:antoninasolopova@yandex.ru).

*Александр Давидович Макасария* — член-корреспондент РАМН, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии МПФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова».  
E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru).

*Alina E. Solopova* — Candidate of Medicine, assistant professor. Chair of radiology and radiotherapy, Faculty of Medicine. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: [dr.solopova@mail.ru](mailto:dr.solopova@mail.ru).

*Yulia N. Sologub* — second-year resident. Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [tigragnia@mail.ru](mailto:tigragnia@mail.ru).

*Antonina G. Solopova* — Doctor of Medicine, Professor. Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: [antoninasolopova@yandex.ru](mailto:antoninasolopova@yandex.ru).

*Aleksandr D. Makatsariya* — Doctor of Medicine, Professor. Head of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru).