

тери и плода. Плановая госпитализация, которая в группе с затянувшимися родами составила 65 %, не оказала влияния на снижение частоты ЗВПР.

Таким образом, в нашем исследовании не найдено надежных предикторов, позволяющих предсказать ЗВПР до родов. Нерациональное использование родоиндукции и ведение родов, а также наличие заднего вида затылочного предлежания плода могут служить предикторами развития ЗВПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin: No. 49. Dystocia and Augmentation of Labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;(85);315-24; doi:10.1016/s0020-7292(04)00096-7.
2. ACOG Practice Bulletin No. 71. American College of Obstetricians and Gynecologists Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. 2006;71.
3. Myles T, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage. *Obstet Gynecol.* 2003;102:52-8.
4. Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74:85-7.
5. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: Does a prolonged secondstage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (6):536.e1-7.
6. Пирогова НИ. Оперативное акушерство. *Здоровье Украины.* 2011;5:18-20.
7. Davis G, Fleming T, Ford K, Mouawad MR, Ludlow J. Caesarean section at full cervical dilatation. *Aust NZ J Obstet & Gynecol.* 2015;55(6):565-71.
8. Zhu B, Grigorescu V, Le T. Labor dystocia and its association with interpregnancy interval. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:121
9. Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, Douglas J, Goulet C, Boulvain M. Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural anesthesia. The PEOPLE (pushing early or pushing late with epidural) study group. *Am J Obstet and Gynecol.* 2000;182(5):1165-72.

10. Kashanian M, Javadi F, Haghighi MM. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):198-200.

11. Induction of labour data. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Geneva, World health Organization, 2010.

12. Ponkey S, Cohen A, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):915-20.

REFERENCES

1. ACOG Practice Bulletin: No. 49, December 2003. Dystocia and Augmentation of Labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;(85);315-24.; doi:10.1016/s0020-7292(04)00096-7.
2. ACOG Practice Bulletin No 71. American College of Obstetricians and Gynecologists Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists, number 71. – April 2006.
3. Myles T, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage. *Obstet Gynecol* 2003;102:52-8.
4. Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74:85-7.
5. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: Does a prolonged secondstage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (6):536.e1-7.
6. Pirogova NI. Operativnoye akusherstvo. *Zdorov'ye Ukrainy.* 2011;5:18-20.
7. Davis G, Fleming T, Ford K, Mouawad MR, Ludlow J. Caesarean section at full cervical dilatation. *Aust NZ J Obstet & Gynecol.* 2015;55(6):565-71.
8. Zhu B, Grigorescu V, Le T. Labor dystocia and its association with interpregnancy interval. *Am J ObstetGynecol.* 2006;195:121
9. Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, Douglas J, Goulet C, Boulvain M. Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural anesthesia. The PEOPLE (pushing early or pushing late with epidural) study group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1165-72.
10. Kashanian M, Javadi F, Haghighi MM. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):198-200.
11. Induction of labour data. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Geneva, World health Organization, 2010.
12. Ponkey S, Cohen A, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):915-20.

Поступила 08.02.2019

УДК 618.14-006-091.8-076

РОЛЬ MELF-СТРУКТУР, ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ И КОЛИЧЕСТВА ОПУХОЛЕВЫХ ЭМБОЛОВ КАК ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель. Республика Беларусь

Цель: определить прогностическую значимость MELF-структур, глубины инвазии опухоли и количества опухолевых эмболов в прогнозе выживаемости пациенток с эндометриоидной аденокарциномой.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациенток. Определяли наличие/отсутствие MELF-структур, глубину инвазии и количество опухолевых эмболов в сосудах стромы. Проводилось сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни. Пороговые значения определяли при помощи ROC-анализа. Анализ выживаемости проводили с использованием Log-rank-теста.

Результаты. Получены статистически значимые различия в данных показателях в группах с различными исходами заболевания. Определены значения пороговых показателей, отражающих неблагоприятный исход заболевания, различия в выживаемости пациенток на основании пороговых значений показателей.

Заключение. При низкой общей наблюдаемой выживаемости чаще наблюдается наличие MELF-структур ($p = 0,0018$), глубина инвазии опухоли в миометрий $> 54,1\%$ ($p < 0,001$), количество опухолевых эмболов более 6,7 в 1 мм^2 ($p < 0,001$).

Ключевые слова: рак эндометрия, опухолевое микроокружение, прогноз.

Objective: to determine the prognostic significance of MELF patterns, the depth of tumor invasion and number of tumor emboli in order to predict the survival rate of patients with endometrioid adenocarcinoma.

Material and methods. The study included 60 female patients. The presence/absence of MELF patterns, the depth of invasions and number of tumor emboli in stromal vessels were assessed. The groups were compared using the Mann-Whitney test. The threshold values were determined using the ROC-analysis. The survival rate was analyzed using the Log-rank test.

Results. Statistically significant differences in the above parameters were found in the groups with different disease outcomes. The values of the threshold indicators reflecting the negative disease outcome, as well as the differences in the survival rate of the patients based on the threshold values were determined.

Conclusion. The presence of MELF patterns ($p = 0.0018$), the depth of tumor invasion into the myometrium $> 54.1\%$ ($p < 0.001$), the number of tumor emboli more than 6.7 to 1 mm² ($p < 0.001$) more often are indicative of a low overall survival rate.

Key words: endometrial cancer, tumor microenvironment, prognosis.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 49-53

The Roles of Melf Patterns, the Depth of Invasion and Number of Tumor Emboli as the Predictive Factors of the Survival Rate Among Patients with Endometrioid Adenocarcinoma of the Corpus Uterus

D. A. Zinovkin

Введение

Впервые акроним «MELF» (microcystic, elongated, fragmented) был использован S. K. Murray et al. в 2003 году для описания необычных изменений стромы эндометриоидной аденокарциномы (ЭА). Данные изменения представляли собой микрокисты, выстланные клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинёнными железистыми структурами и кластерами единичных клеток [1]. На сегодняшний день нет единого мнения о прогностической значимости данных стромальных изменений из-за малого количества публикаций по этой теме [2, 3].

Согласно данным, приведенным в литературных источниках, существуют различные способы характеристики инвазии ЭА в миометрий, такие как деление толщины миометрия на трети, оценка глубины инвазии миометрий в миллиметрах и определение расстояния между краем роста опухоли и серозной оболочкой матки. Многообразие систем оценки инвазии в миометрий создает трудности с уточнением прогностического значения данного фактора на общую и безрецидивную выживаемость [4].

Наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы ЭА матки, согласно мнению ряда авторов, является важным предиктором прогноза рака эндометрия и коррелирует с метастазами в регионарные лимфатические узлы, высокой вероятностью рецидива и плохой выживаемостью. В то же время существуют работы, указывающие на противоположные данные [4].

В нашей работе мы предполагаем, что MELF-структуры, глубина инвазии опухоли и количество эмболов в строме являются патоморфологическими факторами прогноза клинического течения ЭА. Кроме того, пороговые значения глубины инвазии и количества эмболов в сосудах стромы опухоли могут играть важную роль в прогнозе течения ЭА.

Цель исследования

Определить прогностическую значимость MELF-структур, глубины инвазии опухоли и

количества опухолевых эмболов в прогнозе выживаемости пациенток с ЭА.

Материалы и методы

В исследовании использовался гистологический материал 60 случаев ЭА тела матки. Все пациентки находились в возрасте от 42 до 80 лет. Медиана возраста составила 63 (58–71) года, что соответствует медиане заболеваемости раком эндометрия по данным рекомендаций диагностики и лечения Европейского общества медицинской онкологии [5]. Все пациентки были распределены по 2 группам: 1-я — с ранней (до 3 лет) прогрессией заболевания и гибелью пациенток; 2-я — прожившие более 3 лет после постановки диагноза [6].

Для исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной реактивности (обработка в микроволновой печи). В данном исследовании использовали первичные моноклональные мышиные антитела (Diagnostic Biosystems, США) к CD34 для выявления количества опухолевых эмболов в 1 мм². Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контр-окрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США) [7].

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 5 неперекрывающихся полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ для анализа изображений. Все измерения осуществляли при увеличении $\times 400$, площадь од-

ного поля зрения составляла $6299,11 \times 397,67 = 118\,952,07 \text{ мкм}^2$. При рутинном гистологическом исследовании выявляли наличие MELF-структур в строме опухоли и глубину ее инвазии. Для выявления значения глубины инвазии десятикратно измеряли толщину от серозной/адвентициальной оболочки до самой нижней границы опухоли. Количество опухолевых эмболов в 1 мм^2 определяли также в 5 не перекрывающихся полях зрения и рассчитывали их количество в 1 мм^2 .

Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Сравнение групп проводили с использованием теста Манна-Уитни и таблиц 2×2 (двухсторонний критерий Фишера). Пороговые значения показателей определяли с применением ROC-анализа. Анализ выживаемости рассчитывался на основании Log-rank-теста. Обработку данных проводили с использованием пакета программ «GraphPad Prism», v. 7.0 и «Statistica», 8.0.

Результаты и обсуждение

MELF-структуры могут являться опухолевой реакцией стромы, подобно эпителиально-мезенхимальным взаимодействиям, наблюдаемым в злокачественных эпителиальных опухолях других локализаций. Отличительные изменения желез, которые характеризуют MELF, часто связаны с фибромиксоидной стромальной реакцией.

В группе с благоприятным исходом MELF-структуры наблюдались в 5 (16,7 %) случаях. В группе с неблагоприятным исходом фибромиксоидные изменения, характерные для MELF-структур, отмечались в 17 (56,7 %) случаях ЭА.

При сравнении количества случаев наличия MELF-структур из групп с различным исходом заболевания были выявлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 8,68$; $p = 0,014$). Статистические значения показателей представлены на рисунке 1А.

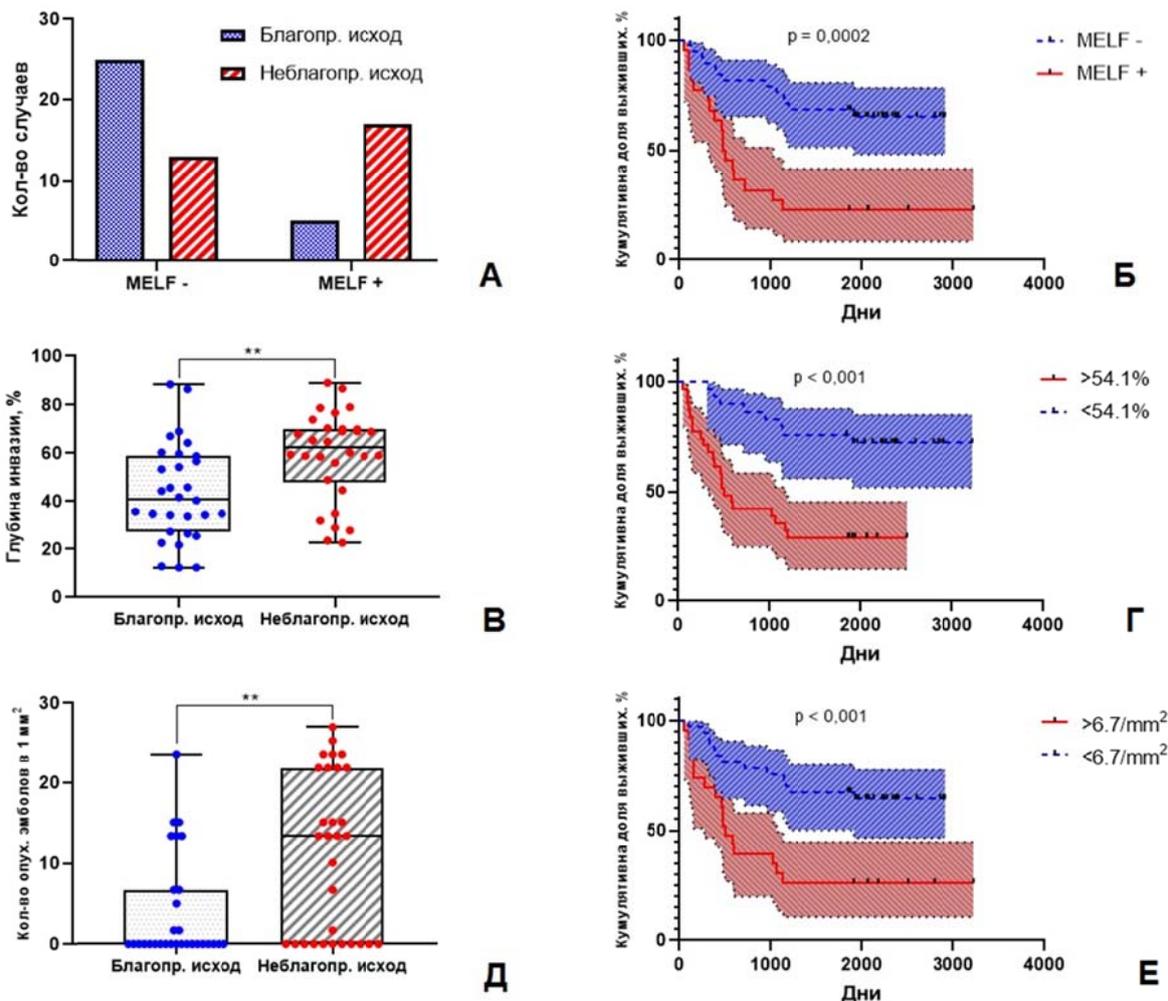


Рисунок 1 — Статистическая характеристика: А — групп в зависимости от наличия/отсутствия MELF-структур; Б — выживаемости пациенток в зависимости от наличия/отсутствия MELF-структур; В — групп в зависимости от глубины инвазии опухоли; Г — выживаемости пациенток в зависимости от порогового значения глубины инвазии; Д — групп в зависимости от количества опухолевых эмболов в 1 мм^2 стромы опухоли; Е — выживаемости пациенток в зависимости от порогового значения количества опухолевых эмболов в 1 мм^2 стромы опухоли

На рисунке 1Б представлена наблюдаемая выживаемость в зависимости от наличия MELF-реакции стромы.

У пациенток с MELF-структурами стромы отмечалась более низкая выживаемость ($p = 0,0002$), что подтверждается нашими предыдущими исследованиями [2, 8].

Инвазия в миометрий является независимым предиктором течения заболевания, при этом глубокое прорастание ЭА в миометрий связано с плохой 5-летней выживаемостью пациенток. В группе пациенток с неблагоприятным исходом медиана глубины инвазии ЭА составляла 62,2 (22,7–88,9) %, в группе с благоприятным исходом — 40,9 (12–88,2) %. При сравнении данных показателей в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами выявлялись статистически значимые различия ($p = 0,0002$). Сравнительный анализ данного показателя в различных группах представлен на рисунке 1В.

При проведении ROC-анализа данного показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 73,1 % (95% ДИ 60,1–83,7%; $p < 0,001$). Чувствительность составила 73,3 %

(95 % ДИ 54,1–87,7 %), специфичность — 70 % (95 % ДИ 50,6–85,3%), пороговое значение показателя — 54,1 %.

Полученное пороговое значение глубины инвазии позволило разделить всех пациенток на 2 группы. В первую вошли случаи заболевания, глубина инвазии в которых была больше порогового значения, во вторую — менее.

На рисунке 1Г представлена наблюдаемая выживаемость пациенток данных групп. На основании полученного порогового значения глубины инвазии (54,1 %) все пациентки были разделены на 2 группы. Наблюдаемая выживаемость у пациенток с ЭА была статистически значимой ($p = 0,0002$) в случаях инвазии в миометрий более представленного порогового значения.

Опухолевые эмболы представляли собой комплексы опухолевых клеток, расположенных в просвете сосудов (рисунок 2). В ряде случаев при микроскопии на увеличении $\times 400$ отмечались отложения фибрина вокруг опухолевых клеток с формированием крупных эмболов, заполняющих просвет сосудов микроциркуляторного русла опухоли. Раковые эмболы выявлялись достаточно редко в обеих группах.

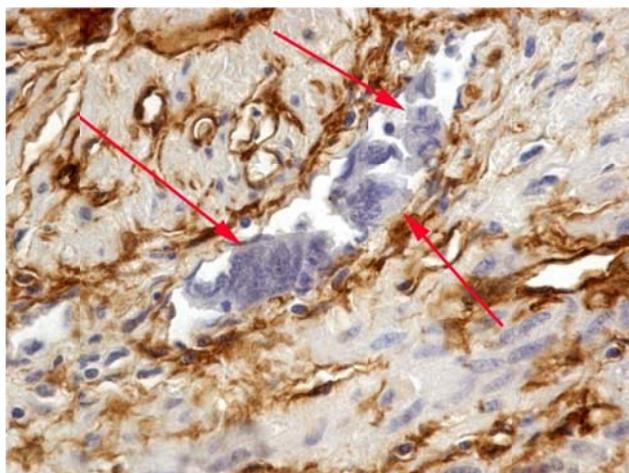


Рисунок 2 — Опухолевые эмболы в просвете сосуда (указаны стрелками). Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34. Хромоген — диаминобензидин. Контрокрасивание: гематоксилином Майера. Объектив $\times 40$

В группе пациенток с неблагоприятным исходом медиана количества опухолевых эмболов в 1 мм^2 ткани ЭА составляла 13,4 (0,0–21,9), в группе с благоприятным исходом — 0,0 (0,0–6,7). Сравнение данных показателей в группах с различными исходами выявило статистически значимую разницу ($p < 0,011$). Сравнительный анализ данного показателя в различных группах представлен на рисунке 1Д.

ROC-анализ количества опухолевых эмболов в 1 мм^2 показал, что площадь под ROC-кривой составила 69,1 % (95 % ДИ 55,9–80,4%; $p = 0,031$), чувствительность — 56,7 % (95 %

ДИ 37,4–74,5 %), специфичность — 80 % (95 % ДИ 61,4–92,3 %), пороговое значение показателя составило 6,7.

Анализ выживаемости пациенток с ЭА в зависимости от количества опухолевых эмболов в 1 мм^2 опухоли выявил, что у пациенток, в сосудах стромы ЭА которых пороговое значение было более 6,7 в 1 мм^2 , наблюдалась статистически значимая низкая выживаемость ($p < 0,001$) (рисунок 1Е).

Выводы

Анализ полученных результатов исследования показал, что при низкой общей наблюдаемой выживаемости пациенток с ЭА чаще

наблюдается наличие MELF-структур ($p = 0,0018$), глубина инвазии опухоли в миометрий составляет $> 54,5\%$ ($p < 0,001$), количество опухолевых эмболов — более 6,7 в 1 мм^2 ($p < 0,001$). Полученные нами пороговые значения параметров стромально-сосудистого компонента перитуморозной зоны ЭА могут быть использованы для дальнейшей разработки патогистологических факторов риска течения данного злокачественного новообразования.

Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработка и внедрение прогностической модели течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки на основании патоморфологических параметров опухолевого микроокружения», номер государственной регистрации 20190038 от 24.01.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;230:147-52.
2. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The potential roles of MELF-pattern, microvessel density, and VEGF expression in survival of patients with endometrioid endometrial carcinoma: a morphometrical and immunohistochemical analysis of 100 cases. *J of Pathology and Translational Medicine*. 2017;51(5):456-62.
3. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. *The American J of Surgical Pathology*. 2017;41(7):896-905.
4. Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010;27(4):226-40.
5. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Bilsky IYA, Zmushko VA. Tumor-associated t-lymphocytes and macrophages are decreased in endometrioid endometrial carcinoma with MELF-pattern stromal changes. *Cancer Microenvironment*. 2018;11(2-3):107-14.
6. Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-infiltrated lymphocytes, macrophages, and dendritic cells in endometrioid adenocarcinoma of corpus uteri as potential prognostic factors. *International J of Gynecological Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
7. Зиновкин ДА. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания. *Опухоли Женской Repродуктивной Системы*. 2016;12(1): 73-78.
8. Зиновкин ДА. Роль стромального компонента эндометриоидной аденокарциномы тела матки в прогнозе 5-летней выживаемости после радикального оперативного лечения. *Евразийский Онкологический Журн*. 2016;3(10):644-651.

REFERENCES

1. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;230:147-52.
2. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The potential roles of MELF-pattern, microvessel density, and VEGF expression in survival of patients with endometrioid endometrial carcinoma: a morphometrical and immunohistochemical analysis of 100 cases. *J of Pathology and Translational Medicine*. 2017;51(5):456-62.
3. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. *The American J of Surgical Pathology*. 2017;41(7):896-905.
4. Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010;27(4):226-40.
5. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Bilsky IYA, Zmushko VA. Tumor-associated t-lymphocytes and macrophages are decreased in endometrioid endometrial carcinoma with MELF-pattern stromal changes. *Cancer Microenvironment*. 2018;11(2-3):107-14.
6. Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-infiltrated lymphocytes, macrophages, and dendritic cells in endometrioid adenocarcinoma of corpus uteri as potential prognostic factors. *International J of Gynecological Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
7. Zinovkin DA. Rol' vospalitel'nogo komponenta opuholevogo mikrookruzenijaj endometrioidnoj adenokarcinomy tela матки pri razlichnyh ishodah zabolevanija. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoj Sistyemy*. 2016;12(1):73-78. (in Russ.)
8. Zinovkin DA. Rol' stromal'nogo komponenta jendometrioidnoj adenokarcinomy tela матки v prognoze 5-letnej vyzhivaemosti после radikal'nogo operativnogo lechenija. *Evrziskij Onkologicheskij Zhurn*. 2016;3(10):644-651. (in Russ.)

Поступила 07.02.2019

УДК 616.12-008.331.1-036.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА НЕЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А. А. Укла¹, В. П. Подпалов², А. И. Счастливец², С. М. Чубрик³

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь,

²Учреждение образования

«Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь,

³Поликлиника завода «Полимир» ОАО «Нафтан»

г. Новополоцк, Республика Беларусь

Цель: выявить распространенность артериальной гипертензии (АГ), а также оценить влияние факторов риска на частоту встречаемости данного заболевания в организованной популяции сотрудников завода «Полимир» ОАО «Нафтан».

Материалы и методы. В 2004–2014 гг. было проведено клинико-эпидемиологическое обследование сотрудников завода «Полимир» ОАО «Нафтан», которое включало 1431 человека, из них 460 работали без вредных условий труда, а 971 — с неблагоприятными производственными факторами.