Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему
П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян и др. **13**

Вопросы оперативного и консервативного лечения пациенток с патологией яичников
Обзор конференции
Н.И. Козуб, И.Б. Вовк **21**

Сучасний стан діагностики та лікування ерозії шийки матки
О.М. Кудлай, В.В. Соловей, О.В. Мошина **53**

АКУШЕРСТВО

Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии
Обзор конференции
В.Е. Радзинский, О.П. Танько **5**

Невынашивание беременности: инфекционные факторы
Ю.Э. Доброхотова **32**

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Тромботический риск при применении гормональных контрацептивов **66**

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Оперативная и консервативная терапия патологии матки
Обзор конференции
Н.Н. Волошина, Е.Ю. Глухов **28**

Скрининг рака шейки матки
Рекомендации ACS-2012 ..... **38**

Риск развития рака молочной железы в зависимости от типа гестагена, режима приема и длительности ЗГТ **50**

ГИГИЕНА ЖЕНЩИНЫ

БИОНА: с заботой о женщине **58**

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин
М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова **60**

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы мероприятий **37, 49, 52, 57-59, 71, 73**

Дайджесты **70**

Книжная полка **72**

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Мария Арефьева
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинские редакторы
Марина Малей
Ольга Жигунова
Инна Субботина

Литературные редакторы
Алла Яворская
Анастасия Классен

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 30.06.2013
Заказ № 30/06
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Материалы с пометкой [Р] публикуются на правах рекламы. Пометка [Р] используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой ⓘ содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Защищено авторским правом. Рукописи не возвращаются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел.: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Венцковский Борис Михайлович
член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич
к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Веропотвелян Николай Петрович
к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна
д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины

Гнатко Елена Петровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна
д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна
заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна
д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Лидия Денисовна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна
д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Медведь Владимир Исаакович
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смоланка Иван Иванович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

Шунько Елизавета Евгеньевна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бидер Давид
профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», Израиль

Гомель Виктор
профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University of British Columbia),Ванкувер, Канада

Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*

Обзор конференции

В мае 2013 г. в Судаке состоялась IX ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Организаторами мероприятия выступили МЗ Украины, МЗ АР Крым, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского». Участники конференции имели возможность ознакомиться с интересными докладами ведущих отечественных и зарубежных специалистов в данной области медицины, принять участие в заседаниях тематических секций, посетить мастер-классы и выставку производителей фармпрепаратов и медицинского оборудования.

С докладом **«Преждевременные роды – проблема мира»** выступил **В.Е. Радзинский, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.**

За последние годы частота преждевременных родов (ПР) не снизилась и в среднем остается на уровне 10%, несмотря на создание различных препаратов для их профилактики. Поэтому проблема рождения 15 млн недоношенных детей ежегодно является ведущей в мировой перинатологии, независимо от уровня развития той или иной страны. Среди этиологических факторов недоношенность – основная причина смерти среди новорожденных в неонатальном периоде и вторая (после пневмонии) – среди детей до 5 лет. ПР обусловливают 70-80% перинатальной смертности, при этом у выживших новорожденных в 10 раз повышается риск заболеваемости. Дети, рожденные преждевременно, имеют большую вероятность возникновения церебрального паралича, нарушений сенсорных органов, проблем обучения и респираторных заболеваний. Состояния, связанные с ПР, в дальнейшем часто отражаются на поведении, приводят к десоциализации недоношенных, заведомо больных, детей.

До настоящего времени в большинстве стран мира диагностика угрожающих ПР основывалась лишь на субъективных клинических данных (боль внизу живота и пояснице). Зачастую в таком случае пациентка подлежит госпитализации, ей проводят токолитическую терапию, назначают кортикостероиды. Так происходит увеличение количества бесполезных, потенциально опасных вмешательств, что является одним из элементов акушерской агрессии.

Профессор В.Е. Радзинский привел данные, согласно которым из 900 пациенток, направленных врачами женских консультаций на госпитализацию по причине угрозы ПР, только четырем потребовалось проведение сохраняющей терапии в условиях стационара. При этом у всех женщин измерялась длина шейки матки и pH влагалища, осуществлялся фетальный мониторинг и наблюдение. Таким образом, у 896 лиц отсутствовали объективные основания для госпитализации, т.е. они могли получить ненужную медикаментозную терапию, подвергаясь при этом риску инфицирования госпитальными штаммами микроорганизмов. Такой вид медикаментозной агрессии может привести к нежелательным последствиям.

Среди поздних репродуктивных потерь в пределах России доля перинатальной смертности при ПР составляет 9 тыс. случаев в год. Данные мировой статистики касательно смертности новорожденных в зависимости от массы тела при рождении остаются неизменными: недоношенные дети с массой 500-750 г умирают в 70,1% случаев, > 750 г – в 44,9%. Искаженная статистика, существовавшая в СССР, не давала возможности определить оптимальную тактику для решения проблемы ПР. Однако анализируя современные данные, становится очевидным тот факт, что в России и других странах мира показатели частоты ПР по сроку гестации и количество недоношенных детей с экстремально низкой массой тела сходны.

Достаточно хорошо известны факторы риска ПР, а именно:

- наличие ПР в анамнезе;
- курение;
- низкий социально-экономический уровень;
- инфекционные заболевания;
- бактериальный вагиноз;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- аномалии развития матки;
- воздействие вредных факторов окружающей среды.

*Продолжение. Начало в журнале «Медицинские аспекты здоровья женщины», 2013, № 4.

В структуре указанных факторов риска 30% приходится на наличие ПР в анамнезе. Такие пациентки должны находиться под постоянным врачебным наблюдением, начиная с периода реабилитации после произошедших ПР для потенциального выяснения причин невынашивания. Их количество среди рожавших женщин составляет 2%, что дает возможность проведения у них подготовки к следующей беременности и родам.

Прогностическими критериями ПР (относительный риск) являются:

- наличие фетального фибронектина (ФФН) (12,3%);
- укорочение шейки матки (7,5%);
- наличие ПР в анамнезе (7,0%);
- кровотечение (3,0%);
- бактериальный вагиноз (3,0%);
- индекс массы тела < 19,8 (2,5%);
- повышенный тонус матки (1,5%);
- инфекционно-воспалительный процесс органов малого таза (1,3%).

Нерешенными остаются вопросы этиологии, патогенеза, методов лечения и профилактики истмико-цервикальной недостаточности. Доказательных данных о целесообразности наложения циркулярного шва на шейку матки или использования пессария в мире пока не существует, поскольку измерение длины шейки матки до и после применения указанных методов лечения не проводили. В то же время данные цервикометрии до и после наложения шва или использования пессария совершенно разные, поэтому их унификация – одна из основных акушерских задач. Как оказалось, не форма, а именно длина шейки матки имеет принципиальное значение для прогнозирования ПР. С этой целью был разработан цервикометр (Cervilenz). Процедура проводится следующим образом: цилиндр данного устройства вводится в задний свод влагалища, а бегунок, расположенный на нем, фиксируется в области наружного зева на влагалищной части шейки матки. Через окуляр регистрируется длина шейки матки, при этом показатель < 2,5 см свидетельствует о наличии угрозы ПР.

Возникает вопрос касательно использования пессариев: какие, когда и кому, – а также относительно достоверности результатов исследований по их использованию и методов рандомизации полученных данных. Наложение циркулярного шва на шейку матки, оказывающее хороший клинический эффект, также требует наличия доказательной базы, поскольку зачастую эту процедуру проводят с профилактической целью, опасаясь повторных ПР.

Госпитализируя пациенток с угрозой ПР, следует учитывать состояние шейки матки, наличие ФФН, значение pH влагалищного содержимого, результаты определения биохимических и иммунологических маркеров, данные анамнеза и жалобы пациентки, а также выяснить необходимость профилактической госпитализации. В ведении ПР выделяют две основные задачи: профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) и проведение антенатального токолиза для дальнейшего перевода в учреждение соответствующего уровня.

Несмотря на наличие приказов МЗ и клинических протоколов в различных странах мира о тактике ведения ПР, они выполняются далеко не всегда. Данные по оказанию медицинской помощи весьма неутешительны: в 25,3% случаев алгоритм ведения ПР соблюдался полностью, в 44,2% – частично, в 25,2% – не выполнялся. Несоблюдение алгоритма заключалось в отсутствии профилактики РДС, отсутствии проведения токолиза и обезболивания родов (стремительные и быстрые роды). Токолитическая терапия может проводиться с использованием лицензионных препаратов: β-адреномиметиков – гексопреналина (гинипрал), атосибана (трактоцил); и нелицензионных, хотя и допустимых к использованию: блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), ингибиторов простагландинсинтетазы (нестероидные противовоспалительные средства), сульфата магния, прогестерона. Токолитическая терапия оказывает эффект при условии ее проведения по показаниям, т.е. при укорочении шейки матки < 2,5 см и положительном тесте на ФФН. Профилактическое назначение токолитиков, по мнению профессора В.Е. Радзинского, не имеет смысла.

Далее докладчик привел результаты токолиза при угрозе ПР и в первом периоде ПР: при проведении комбинированного анте- и интранатального токолиза частота быстрых и стремительных родов у первородящих снижается более чем в 6 раз – с 17,5 до 2,9%, у повторнородящих – с 9,5 до 0% соответственно. Частота неблагоприятного исхода родов снижается с 42,1% при отсутствии токолиза до 14,7% при проведении комбинированной анте- и интранатальной сохраняющей терапии.

Наиболее актуальной остается проблема обезболивания ПР. В 1971 г. Н.С. Бакшеев описал физиологическую денервацию матки, которая происходит в 37 нед беременности, вследствие чего у всех интерорецепторов, в т.ч. болевых, снижается возбудительная активность с целью защиты женщины от болевого шока во время родов. При ПР вышеописанный защитный механизм не реализуется, поэтому каждая схватка является стрессом для матери и «шоком» для плода. В связи с этим отказ от обезболивания ПР – это, по мнению докладчика, невыполнение врачебного долга.

С целью профилактики осложнений ПР проводят операцию кесарева сечения (КС) с извлечением недоношенного плода в целом плодном пузыре, что занимает несколько дополнительных минут в ходе операции, но не влияет на ее качество. Эту методику применяют для гидростатической защиты плода в момент извлечения, когда возможно нанесение ему тех или иных травм. Результативность такой операции проявляется в уменьшении продолжительности лечебных и

реабилитационных мероприятий: респираторной поддержки – почти на половину (с 6 до 4 дней), лечения на этапах выхаживания – в два раза (с 30 до 15 дней). Приведенные данные демонстрируют, что техника операции КС при ПР с извлечением плода в целом плодном пузыре имеет хороший клинический и практический эффект.

Затем была приведена статистика ранней неонатальной смертности в зависимости от уровня оказания медицинской помощи. Отношение показателей мертворождаемости к ранней неонатальной смертности на первом уровне составило 20:1, на втором – 10:1, на третьем – 2:1. Приведенные данные свидетельствуют не только о дефектах в оказании медицинской помощи, но и в искажении статистики, в связи с чем на третьем уровне специализированной помощи следует концентрировать основную часть всех случаев ПР.

Существующие проблемы в акушерско-гинекологической службе, по мнению профессора В.Е. Радзинского, остаются неизменными.

Среди них:

- полипрагмазия при лечении невынашивания беременности с применением препаратов, не имеющих доказательной базы;
- частое и бесконтрольное проведение УЗИ в I триместре беременности, что приводит к назначению лечения угрозы прерывания беременности только на основании повышенного тонуса миометрия;
- «лекарственная распущенность» врачей;
- применение своевременных методов диагностики с определением:

– ультразвуковых критериев;
– ФФН;
– преждевременного излития околоплодных вод (плацентарный α-l-микроглобулин);

- проведение токолиза;
- профилактика РДС;
- обезболивание ПР;
- разработка современных перинатальных технологий и реанимационных мероприятий.

К снижению частоты ПР приводят:

- уменьшение количества КС и индуцированных родов без показаний;
- отказ от курения;
- ограничение количества переносимых эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- применение прогестерона.

Также докладчик озвучил результаты метаанализа пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению вагинальной формы прогестерона у беременных с угрозой ПР (n = 775) (Romero R., 2012). Так, согласно последним данным, в группе женщин, использовавших вагинальный прогестерон, отмечено уменьшение числа ПР до 33 нед гестации в 1,8 раза (на 42%) по сравнению с плацебо, а также снижение частоты развития РДС новорожденных,

Health under the control*
Heaco
medical technology

Необходима комплектация фетальными мониторами?

от 7 954 грн**

Фетальный монитор HEACO:
- в базовой комплектации контроль ЧСС двух плодов;
- гарантия до 5 лет;
- сервисная поддержка, доступные расходные материалы и датчики.

Heaco. Профессионалы выбирают лучшее.
* Хико. Здоровье под контролем

Эксклюзивное сопровождение в Украине
zdravo
КОМПАНИЯ ФАРМАРКЕТИНГА

** Прайсовая цена на 10.06.2013

Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2
тел.: (044) 377-52-87
www.heaco.com.ua

неонатальной заболеваемости и смертности (на 43%) (уровень доказательности 1а).

A.M. Fuks (2012) предложил следующую методику сохранения беременности при угрозе ПР: при наличии пролабирующего во влагалище плодного пузыря он отодвигается на катетере Фолея, после чего накладывается циркулярный шов на шейку матки. В результате этого удается ненадолго (2,5-3 нед) пролонгировать беременность, а применение вагинальных форм прогестерона продлевает этот срок еще на 7-8 дней.

Таким образом, проблема ПР имеет мировой масштаб и является одной из важнейших задач современной медицины, не решенной до конца и в настоящее время.

Профессор В.Е. Радзинский в рамках конференции представил еще один доклад на тему **«Коррекция микробиоценоза урогенитального тракта»,** в котором осветил основные аспекты данной проблемы как наиболее частой причины обращения пациенток к гинекологу.

Согласно одному из законов Мерфи, сложные проблемы всегда имеют простые, легкие для понимания, неправильные решения. Очень часто коррекцию биоценоза влагалища проводят без учета данных, появившихся еще в 1993 г. Так, известно, что лактобактерии, заселяющие локусы в биоценозе влагалища девочки в период новорожденности и в дальнейшем, не выделяют молочной кислоты (как считалось ранее), а расщепляют гликоген слизистой оболочки влагалища до молочной кислоты и перекиси водорода (H_2O_2), что является чрезвычайно важным механизмом, позволяющим уничтожить до 90% инфекционных возбудителей (инфектов). Для достаточного количества гликогена – питательной среды лактобактерий – необходимо поддержание определенного соотношения эстрогены/прогестерон в организме женщины. К примеру, причиной сенильного кольпита является не воспалительный процесс, а эстроген-дефицитное состояние, для терапии которого требуется местное применение эстрогенсодержащего лекарственного средства и препарата с лактобактериями. Благодаря наличию в цервикальной слизи секреторного иммуноглобулина А происходит задержка до 70% инфектов, что предотвращает развитие воспалительных заболеваний внутренних половых органов.

Согласно Национальному руководству по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии Российской Федерации, во влагалищной среде, кроме лактобактерий, может содержаться минимальное количество других микроорганизмов: *Bacteroides* (10^4-10^5), *Candida* (10^4), *Clostridium* (10^2), *Enterococcus* (10^4-10^5), *Escherichia coli* (10^3-10^4), *Gardnerella* (10^5), *Mycoplasma* (10^3), *Staphylococcus* (10^3-10^4), *Streptococcus* (10^4-10^5) и др. У 50% беременных и у 25% небеременных женщин кольпит не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями, что обусловливает нецелесообразность лечения таких пациенток.

По мнению профессора В.Е. Радзинского, такие часто употребляемые термины, как «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», являются неправильными, поскольку отсутствуют в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Так как *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* – условно-патогенные микроорганизмы, встречающиеся у 10-50% практически здоровых лиц репродуктивного возраста, следует употреблять термин «микоплазменная/уреаплазменная инфекция» в случае их бессимптомного носительства или если они являются этиологическим фактором воспалительного заболевания. При определенных условиях указанные микроорганизмы могут вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов, нередко в ассоциации с другими возбудителями (например *Chlamydia trachomatis*). Проведение антибактериальной терапии показано при наличии клинических симптомов заболевания и выделении возбудителя в количестве > 10^4 КОЕ/мл.

Оценка состояния биоценоза влагалища не может осуществляться без проведения цитологического исследования влагалищных выделений (количество клеток эпителия, лейкоцитов), определения характера флоры (лактобактерий и др.) и измерения pH влагалищного содержимого.

Вагинальные инфекции – наиболее частая причина обращения женщин к гинекологу, а доминирование лактобактерий является одним из показателей здоровья в репродуктивном возрасте. При этом именно эстриол способствует накоплению гликогена в поверхностных клетках влагалищного эпителия для поддержания нормального микробиоценоза. В 20% случаев причинами нарушения биоценоза влагалища являются образ жизни женщины (курение, смена половых партнеров, нарушение питания, несоблюдение правил личной гигиены) и состояние ее здоровья (анемия, экстрагенитальные и генитальные инфекционно-воспалительные заболевания), а также наличие абортов и др. Однако в 80% случаев нарушения микроэкологии влагалища обусловлены ятрогенными факторами, в частности необоснованным назначением антибиотиков и развитием полирезистентности у патогенных микроорганизмов.

Одним из основных условий поддержания нормального микробиоценоза влагалища является восстановление естественной анатомии промежности с сомкнутой половой щелью, запирательная функция которой заключается в удержании влагалищного содержимого и поддержании кислой среды, необходимой для существования лактобактерий. При уменьшении количества молочнокислых бактерий происходит снижение продукции H_2O_2 и начинается рост ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов, после чего повышается pH – возникает

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

CITOLAB®

ДЛЯ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

CITOLAB® ВАГІНАЛЬНИЙ pH ТЕСТ

Діагностичні тест-смужки для визначення pH вагінального середовища

ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ*

- патологічні вагінальні виділення
- pH піхви > 4,5
- амінний тест
- виявлення «ключових» клітин

* R. Amsel et al. (1983 p.)

Свідоцтво про державну реєстрацію № 11916/2012 від 11.10.2012.

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи | тести для визначення інфекційних захворювань | тести для визначення наркотичних речовин | тести для визначення кардіомаркерів | тести для визначення онкомаркерів | тести для визначення ЗПСШ | біохімія сечі | аналітична система Turbox plus для визначення білків | портативні аналітичні системи HemoCue

ТОВ «ФАРМАСКО»
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
Тел /факс: +38(044) 537-08-04
contact@pharmasco.com

P

замкнутый порочный круг и, как следствие, дисбиоз влагалища. Бороться с таким состоянием чрезвычайно тяжело. Традиционный алгоритм лечения путем назначения антибактериальной терапии без восстановления эубиоза приводит к образованию «пустого места» в биоценозе влагалища. При этом происходит колонизация более вирулентными возбудителями, что в дальнейшем вызывает повышение частоты случаев родового травматизма и послеродовых инфекционных осложнений. Осложнения беременности и родов чаще наблюдаются у пациенток, ранее лечившихся по поводу вагинального кандидоза, рассечения и разрывов промежности и шейки матки.

В США с 1 января 2007 г. у беременных, которые не предъявляют жалоб на наличие патологических влагалищных выделений, их исследование не проводится ввиду низкой информативности и высокой стоимости. Кроме того, это часто влечет за собой назначение ненужной терапии, которая в дальнейшем приводит к тяжелым последствиям (ятрогении). Следует отметить, что даже без определения патологических возбудителей кольпита количество послеродовых инфекционных заболеваний в США не увеличилось. Широко используемая качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) эффективна для выявления возбудителей сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза, однако данный метод не заменяет бактериологического исследования.

Вопрос о назначении медикаментозной терапии, по мнению докладчика, должен решаться в зависимости от наличия жалоб у пациентки. Как правило, наличие клинических проявлений соответствует показателю 10^5 КОЕ по данным бактериологического исследования. Соответствующую терапию необходимо проводить при доказанном воспалительном процессе.

Алгоритм диагностики дисбиоза влагалища у женщин с клиническими проявлениями заболевания включает:

- оценку жалоб и клинических признаков (носительство, воспаление);
- проведение бактериоскопии влагалищных мазков;
- исследование на наличие трихомонад;
- проведение аминотеста;
- количественное бактериологическое исследование;
- определение pH влагалищного содержимого;
- при необходимости – количественную ПЦР (для выявления вирусной инфекции), иммунологические тесты в динамике.

Далее проводится лечение и восстановление нормобиоценоза влагалища, что предполагает:

- возобновление анатомо-функциональной полноценности промежности;
- ликвидацию запоров (применение дуфалака обеспечивает трехкратный прирост лактобактерий);
- соблюдение диеты (квашеная капуста, йогурт, биокефир);
- улучшение трофики слизистой оболочки влагалища (депантол, эпиген, гинофлор Э), использование комбинированных оральных контрацептивов;
- применение противомикробных препаратов (при необходимости);
- прием эубиотиков.

Нарушение анатомо-функциональной полноценности тазового дна в репродуктивном возрасте приводит к нарушению биоценоза влагалища, сексуальной, генеративной функции, мочеиспускания и дефекации, а также к патологии эпителия влагалища и шейки матки, возникновению воспалительных заболеваний половых органов, пролапсу гениталий. После восстановления анатомо-функциональной полноценности промежности возможно самостоятельное разрешение проблемы дисбиоза влагалищной микрофлоры без применения лекарственных препаратов.

Принципы лечения бактериального вагиноза во всем мире сходны. Среди антисептиков, применяемых с этой целью, наиболее часто используют бетадин, производные имидазола, клиндамицин, применение которых должно завершаться восстановлением эубиоза и коррекцией эстроген-дефицитных состояний. Для лечения вагинита и цервицита назначают антисептические противовоспалительные средства и антибактериальные препараты: бетадин, производные имидазола, флуомизин, клиндамицин, эпиген, эритромицин, что также должно привести к восстановлению эубиоза влагалищной микрофлоры и гормонального гомеостаза.

Также докладчик представил результаты одного из проектов многоцентрового рандомизированного исследования (Россия, 2010) с участием 640 небеременных женщин с жалобами на патологические выделения из половых путей, в ходе которого сравнивали действие различных медикаментозных средств. Методом случайной выборки назначали противоинфекционную терапию: антисептики – гексикон, бетадин; комбинированные препараты – нео-пенотран, клион-Д 100, тержинан; универсальный антисептик флуомизин, оказывающий действие на бактерии, трихомонады и дрожжеподобные грибы. Все используемые средства показали хорошую эффективность, не вызывая привыкания. Результаты противовоспалительной терапии вагинальных инфекций продемонстрировали необходимость восстановления микробиоценоза влагалища, поскольку сохранение лактобактерий после проведенного лечения наблюдалось только у 20% пациенток. На втором этапе указанного исследования назначали препараты, содержащие лактобактерии (вагинорм С, вагилак), а также их сочетание с эстриолом (гинофлор Э). Дотация лактобактерий и следовых количеств эстриола обеспечивает нормальный

биотоп влагалища у 94% женщин после противоинфекционной терапии.

Подводя итоги, профессор В.Е. Радзинский привел три основных принципа ведения пациенток с нарушениями микроэкологии влагалища:

- микробиологическое исследование должно проводиться по результатам оценки клинического статуса;
- противовоспалительную терапию назначают только после определения инфекционного агента путем применения дезинфектанта или антибактериальных/антимикотических средств с доказанной эффективностью (учитывая антибиотикорезистентность), сохраняющих кислую среду влагалищного содержимого;
- восстановление микроэкологии влагалища требует поддержания оптимального pH и проведения бактериологического контроля (количественное определение лактобактерий).

С докладом **«Позиции перинатального консилиума в ведении беременности и родов при сахарном диабете»**, подготовленным группой авторов (М.А. Балюк, И.Ю. Кондратова, М.В. Самойлова, О.П. Танько, А.Н. Чернявская), выступила **д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Харьковского национального медицинского университета О.П. Танько.**

По данным ВОЗ, распространенность сахарного диабета (СД) среди беременных в промышленно развитых странах составляет 4-6%. В Украине этот показатель равен 2-12%, и он постоянно повышается.

Согласно Сент-Винтсентской декларации, принятой государствами-членами Европейского региона ВОЗ и Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), первостепенной задачей в данном аспекте является достижение исходов беременности у женщин, страдающих СД, близких к таковым у здоровых лиц. В настоящее время эта цель, к сожалению, не достигнута.

Следует отметить, что Украина первой среди стран СНГ и, возможно, Европы создает государственный регистр беременных с СД и вводит мониторинг перинатальных потерь при этой патологии.

Главные вопросы, которые волнуют женщин с СД, таковы:

- повредит ли заболевание моему еще не родившемуся ребенку?
- есть ли у меня шанс родить ребенка без СД?
- принесут ли роды вред моему здоровью?

Без адекватной антенатальной помощи перинатальная смертность у женщин с СД может превышать 100‰, а число пороков развития плода может быть в десятки раз больше в сравнении с показателями у здоровых женщин.

Следует отметить, что у пациенток с СД 1-го типа беременность сопровождается аномалиями развития плода и акушерскими осложнениями в значительно большей степени, чем при СД 2-го типа.

Во время беременности значительно чаще выявляется гестационный СД (ГСД). ГСД патофизиологически подобен СД 2-го типа, при котором увеличение панкреатической секреции не компенсирует снижение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) материнских таргетных тканей. При этом гормоны беременности – эстрогены, прогестерон, кортизол, пролактин и плацентарный лактоген – оказывают контринсулярное действие.

К факторам риска развития ГСД относятся:

- избыточный вес (> 20% от идеального);
- наличие СД 2-го типа у близких родственников;
- ГСД в анамнезе;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности.

Частота фетальных и неонатальных осложнений значительно возрастает как при гестационном, так и при предгестационном СД, однако этот показатель гораздо выше при неадекватном гликемическом контроле на фоне предгестационного СД. Фетальные и неонатальные осложнения при СД во время беременности включают:

- прерывание беременности;
- множественные пороки внутриутробного развития плода;
- полигидрамнион;
- макросомию;
- синдром задержки развития плода;
- неонатальную гипогликемию;
- неонатальную гипербилирубинемию и желтуху новорожденных;
- РДС новорожденных.

По мнению исследователей, угрожающий аборт наблюдается у каждой третьей беременной с СД. При этом частота прерывания беременности коррелирует с неадекватным гликемическим контролем и уровнем гликозилированного гемоглобина. Гипергликемия у матери – основной фактор, способствующий появлению мальформаций плода. На его состояние также негативно влияют гипогликемия и гиперкетонемия. Наиболее частыми являются пороки развития сердечно-сосудистой системы плода, такие как: транспозиция магистральных сосудов, желудочковые и предсердные септальные дефекты, гипоплазия левого желудочка, аортальные аномалии, комплексные кардиальные аномалии. У новорожденных от матерей с СД в 10 раз повышается вероятность формирования пороков ЦНС – анэнцефалии, микроцефалии, spina bifida, менингомиелоцеле.

Полигидрамнион при СД встречается в 30 раз чаще, чем у здоровых женщин. Его развитию способствуют выраженные микроциркуляторные нарушения. При этом диабет-ассоциированная

патология нервной и пищеварительной систем плода еще более усугубляет ситуацию.

Диабетическая макросомия характеризуется увеличением окружности живота плода вследствие фетальной гиперинсулинемии и аномального распределения подкожно-жировой клетчатки. При макросомии плода на фоне СД отмечается высокий риск гипертрофической кардиомиопатии, сосудистого тромбоза, родовой травмы.

Синдром задержки развития плода у беременных с СД наблюдается при выраженных сосудистых плацентарных нарушениях. Неадекватный гликемический контроль приводит к гипербилирубинемии и желтухе новорожденных вследствие нарушения развития печени. РДС новорожденных обусловлен подавлением продукции и секреции сурфактанта, необходимого для нормального функционирования легких плода при рождении.

Более чем у половины женщин, страдающих СД, при отсутствии постоянного наблюдения со стороны акушера-гинеколога и эндокринолога беременность протекает с осложнениями (поздний гестоз, угроза ПР, полигидрамнион, инфекционные осложнения беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). По данным Межрегионального перинатального центра КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», эти осложнения у беременных с СД встречаются с такой частотой:

- поздний гестоз – 56,4%;
- многоводие – 48,4%;
- угроза ПР – 51,6%;
- инфекционные заболевания урогенитального тракта – 45,2%;
- аномалии расположения плода – 44,3%;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 6,5%;
- антенатальная гибель плода – 1,6%.

У беременных с СД отмечается статистически значимое (до 27%) снижение уровня гормонов фетоплацентарного комплекса – эстриола и плацентарного лактогена. Морфологическим субстратом нарушений фетоплацентарного кровообращения служат:

- выраженный фиброз стромы стволовых, промежуточных, якорных ворсин;
- распространенная пролиферация синцитиотрофобласта, утолщение базальной мембраны;
- значительные отложения фибрина в межворсинчатом пространстве с формированием зон псевдоинфарктов.

Проведенный иммуногистохимический анализ различных зон плаценты свидетельствовал о неравномерности распределения коллагенов I, III и IV типов. Так, у беременных с СД экспрессия коллагена I типа наблюдалась как среди фибробластов, окружающих стромальный каркас вокруг сосудов, так и в стенках артерий и вен различного диаметра, что указывало на развитие склеротических изменений. Изменение дифференциальной экспрессии в плаценте коллагена III типа, характерного для кожи плода и стенок кровеносных сосудов, косвенно свидетельствовало о развитии микроструктурной неполноценности плаценты. Экспрессия коллагена IV типа связана с дегенеративными изменениями в плаценте. При иммуногистохимическом исследовании плаценты у беременных с СД большое количество коллагена IV типа обнаружено в краевых очагах инволюции, межворсинчатом пространстве и периваскулярной соединительной строме.

Снижение концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса на фоне дегенеративно-дистрофических процессов в плаценте является основой всего симптомокомплекса осложнений, характерных для беременности на фоне СД.

Квалифицированный междисциплинарный мониторинг ведения беременности и родов у женщин с СД является важной задачей перинатальных центров. Так, на базе Межрегионального перинатального центра КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» при совместной работе акушера-гинеколога, эндокринолога, неонатолога, а также междисциплинарной команды специалистов многопрофильной областной клинической больницы (кардиолог, окулист, невропатолог, сосудистый хирург и др.) проводятся:

- преконцептуальная подготовка женщин с СД;
- динамическое наблюдение за беременными с мониторингом состояния плода и контролем уровня гликемии;
- родоразрешение, послеродовое наблюдение за состоянием матери и новорожденного;
- выбор метода контрацепции до следующей планируемой беременности.

Интенсивный контроль гликемии как до, так и во время беременности в значительной мере улучшает состояние здоровья матери и ребенка.

Клинико-лабораторные показатели, которые являются важными при подготовке женщин с СД к беременности для ее благоприятного исхода, таковы:

- концентрация гликозилированного гемоглобина < 6,5%;
- уровень глюкозы утром натощак не выше 5,2 ммоль/л, через 2 ч после еды – не выше 6,7 ммоль/л;
- ацетон в моче отрицательный;
- микроальбуминурия не более 30 мг/сут (белок в моче отсутствует);
- артериальное давление < 130/85 мм рт. ст.

Несмотря на многочисленные подводные камни, которые угрожают реализации репродуктивной функции женщин с СД, при грамотной подготовке и тщательной компенсации СД во время беременности вероятность рождения здорового ребенка у таких пациенток составляет 97-98% и не отличается от таковой у здоровых лиц.

Подготовили Инна Субботина и Анастасия Классен

Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему

[1]П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека, [2]И.В. Гужевская, к.мед.н., [1]Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач, [2]Л.А. Жабицкая

[1] ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

[2] Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Несмотря на многочисленные исследования и значительные успехи в изучении патогенеза гиперплазии эндометрия (ГЭ), многие вопросы лечения и профилактики этой патологии до настоящего времени окончательно не решены. Среди женщин моложе 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции железистая ГЭ наблюдается в 6,6% случаев, а у пациенток с поликистозом яичников риск развития ГЭ составляет 75-91%.

Эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов из-за присутствия в нем специфических рецепторов. Сбалансированное гормональное воздействие через цитоплазматические и ядерные рецепторы обеспечивает периодическое циклическое превращение слизистой оболочки матки. Нарушение гормонального статуса женщины может привести к изменению роста и дифференцировки клеточных элементов эндометрия с последующим развитием гиперпластических процессов.

Отсутствие тенденции к снижению частоты случаев ГЭ может быть обусловлено повышением гормонозависимой заболеваемости у женщин как в репродуктивном, так и в перименопаузальном периоде. Высокая частота рецидивирования ГЭ диктует необходимость совершенствования тактики ведения таких пациенток и оптимизации применения гормональной терапии. При этом практическим врачам необходимо помнить, что ГЭ может быть прогностическим фактором развития аденокарциномы эндометрия или сосуществовать с атипической гиперплазией и аденокарциномой.

Высокий онкологический риск отмечен при наличии очагов персистирующей гиперплазии, которые представляют собой вновь активирующиеся гиперпластические процессы. Исследованиями ряда авторов [1-3] доказано, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом определяется рецепторным фенотипом эндометрия. На данный период выделяют два типа эстрогенных рецепторов – ER-α и ER-β, а также две изоформы прогестероновых – PR-A и PR-B. ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия.

На протяжении нормального менструального цикла их содержание изменяется и претерпевает закономерные колебания: количество ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы; уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции. Как отмечают Г.Е. Чернуха и соавт. [3], концентрация ER и PR колеблется не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки. При этом данные литературы о содержании рецепторов к половым стероидным гормонам при ГЭ крайне разноречивы.

Г. Чернуха, J. Gupta, P. Chien [1, 4] отмечают наличие взаимосвязи рецепторного аппарата с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при простой ГЭ и на уменьшение – при сложной, особенно при атипичной. По мнению V. Chen, такая закономерность наблюдается в отношении PR [5]. В то же время, согласно результатам исследований T. Maruo et al. [6], не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа эндометрия при ГЭ, а также зависимости экспрессии рецепторов от ее формы. В настоящее время существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем снижения содержания ER и PR.

По мнению E. Akesson et al. [7], высокая экспрессия половых стероидных гормонов рассматривается как прогностический фактор адекватной

реакции на воздействие экзогенных гормонов. Снижение экспрессии сопряжено с дисфункцией сигнальных путей, регулирующих действие половых стероидов, и часто сочетается с возрастанием экспрессии факторов роста. Как считают A. Vereide et al., различные виды прогестагенов и схемы их назначения в разной степени ингибируют как экспрессию PR и ER в железах и строме эндометрия, так и пролиферативную активность [8].

Согласно имеющимся литературным данным, одной из основных причин развития пролиферативных заболеваний эндо- и миометрия считается дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза. Однако результаты исследований уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и proliferating cell nuclear antigen (PCNA) в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ различны. Так, в одних исследованиях обнаружено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии [9, 10], в то время как в других получены данные о низкой экспрессии Ki-67 и PCNA [11] и отсутствии существенных различий в их экспрессии при разных формах ГЭ.

В исследованиях M. Gomez et al. [13] установлено, что лечебное воздействие комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) на эутопический и эктопический эндометрий обусловлено снижением пролиферативной активности и активацией апоптоза. Аналогичный эффект имеет место и при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) с целью контрацепции, лечения эндометриоза и для защиты эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии.

Согласно данным литературы, ЛНГ с успехом применяют для лечения ГЭ, что обусловлено его эффективностью за счет специфичности воздействия, минимальными системными нежелательными эффектами, обратимостью действия и экономичностью. Однако, как указывают Г. Чернуха и соавт. [3], молекулярные механизмы действия ЛНГ-ВМС продолжают исследоваться, недостаточно изученными остаются вопросы влияния ЛНГ-ВМС на маркеры пролиферации и модуляцию экспрессии рецепторов при различных формах ГЭ. Ученые задались целью определить возможные механизмы реализации лечебного эффекта ЛНГ-ВМС при различных формах ГЭ путем исследования экспрессии рецепторов к половым стероидам и пролиферативной активности клеток эндометрия. Результаты проведенной работы показали, что внутриматочное воздействие ЛНГ сопровождается уменьшением пролиферативной активности железистых и особенно стромальных клеток эндометрия, о чем свидетельствует уровень экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA. Так, при простой и сложной ГЭ на фоне ЛНГ-ВМС экспрессия маркеров пролиферации снижается приблизительно в 2,5 раза, при атипичной – только в 1,5, и к концу курса терапии – почти в 2 раза ниже аналогичных показателей контрольной группы пациенток с простой и сложной ГЭ ($p < 0,05$). Это дает право авторам считать научно обоснованным внутриматочное применение ЛНГ в качестве высокоэффективного средства лечения простой и сложной ГЭ и альтернативного – при лечении атипичной ГЭ у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в беременности.

Нами проводилось исследование, цель которого состояла в изучении факторов риска развития ГЭ у женщин моложе 45 лет с хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов.

Было обследовано 97 пациенток в возрасте от 21 до 42 лет с ГЭ, хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Диагноз хронической дисфункции яичников устанавливали на основании нарушения менструального цикла в течение 6 мес и более.

Всем женщинам проводили традиционные клинические исследования, включая общий анализ крови и мочи, а также были взяты бактериологические посевы и проведены ПЦР-диагностика соскобов из цервикального канала на наличие инфекций, передающихся половым путем; кольпоскопия и УЗИ органов малого таза на аппарате Voluson 730-Pro GE с использованием 3D/4D трансвагинального датчика с частотой 6-9 МГц.

Кроме клинических данных, результатов инструментальных, гормональных исследований и функциональных тестов, ановуляторные циклы подтверждались на основании гистологического исследования соскоба слизистой тела матки при отсутствии секреторной трансформации эндометрия на фоне хронической дисфункции яичников. В исследование включали женщин, не получавших гормональную терапию в течение предшествующих 8-9 мес. Пациентки, страдающие гипо- и гонадотропной аменореей, гиперпролактинемией, врожденной гиперплазией коры надпочечников, с диагностированной миомой матки, эндометриозом, тубоовариальными образованиями, не входили в исследование.

У всех 97 пациенток исследовали функцию яичников. Определяли уровень лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола (E_2) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на 3-4-й день цикла от начала спонтанной менструации или при скудных менструациях – олигоменорее или менструальноподобной реакции у женщин с аменореей. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

В процессе исследования пациентки были распределены на четыре группы в зависимости от характера дисфункции яичников. Первую группу составила 41 (42,2%) женщина с

рецидивирующими функциональными кистами яичников или персистирующими фолликулами. Во вторую группу включили 31 (31,9%) пациентку с гиперандрогенией яичникового генеза, в третью – 12 (12,3%) женщин с гипоэстрогенией. В четвертую группу вошли 13 (13,4%) пациенток, у которых на фоне дисфункции яичников и воспалительных заболеваний внутренних половых органов гормональные показатели в сыворотке крови были в пределах нормативных значений.

Контрольную группу составили 20 женщин той же возрастной категории с нарушенной менструальной функцией, но не имеющих воспалительных заболеваний внутренних половых органов. С их согласия им проводили диагностическую гистероскопию с забором материала слизистой полости матки. При гистологическом исследовании ГЭ у этих пациенток не была установлена.

У женщин первой группы отмечалась характерная особенность – абсолютная гиперэстрогения на фоне воспалительного процесса, преимущественно придатков матки. Содержание эстрадиола в крови у них было выше (211-277 пг/мл), чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,01$). Индекс свободного E_2 (соотношение E_2/ГСПС) также был высоким. У 39 (95,1%) из них обнаружена ГЭ, а при УЗИ диагностированы фолликулярные кисты яичников или персистирующие фолликулы.

Результаты исследований у женщин второй группы показали следующее. Уровень ЛГ в сыворотке крови был в пределах верхней границы нормы или превышал ее, соотношение ЛГ/ФСГ было повышено – 2,7. Содержание общего тестостерона и индекс свободного тестостерона превышали аналогичные показатели в контрольной группе и у пациенток из других групп ($p < 0,01$). Во время проведения эхографии у 27 (87%) лиц выявлены признаки поликистоза яичников, у 29 (93,5%) – была диагностирована ГЭ, у 16 (55,1%) – обнаружена сложная ГЭ.

У представительниц третьей группы отмечалась гипоэстрогения, содержание общего E_2 равнялось $6,7 \pm 3,5$ пг/мл, индекс свободного E_2 был ниже по сравнению с женщинами контрольной и других групп ($p < 0,01$). ГЭ у этих пациенток не была обнаружена.

У женщин четвертой группы абсолютные величины гормонов находились в пределах референтных значений. Однако были нарушены их соотношения вследствие снижения концентрации ГСПС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У трех из 13 женщин диагностирована простая ГЭ.

Таким образом, ГЭ была выявлена преимущественно у лиц с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и отсутствовала у женщин с гипоэстрогенией яичников.

Эндометрий как ткань-мишень, испытывающий на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к эстрогенам, оказывающим специфическое действие на его структуру и функцию. В свою очередь, эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая в отсутствие достаточного влияния прогестерона трансформируется в железистую гиперплазию [14].

В 1975 г. была опубликована гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная группой экспертов ВОЗ, согласно которой выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. В дальнейшем она была несколько детализирована [15] и в настоящее время выглядит следующим образом.

Классификация гиперпластических процессов эндометрия (схема) [15]:

- простая неатипическая гиперплазия эндометрия;
- комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия;
- простая атипичная гиперплазия эндометрия;
- комплексная атипичная гиперплазия эндометрия;
- аденокарцинома

Согласно МКБ-10, ГЭ может быть классифицирована следующим образом:

N84 Полип женского полового органа

N84.0 Полип тела матки

Полип эндометрия

N85 Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полипоидная

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометри

Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

Следует отметить, что в последнее время в научных публикациях вновь появился широко используемый в прежние годы термин «аденоматоз эндометрия» с соответствующей характеристикой. При проведенном гистологическом исследовании соскобов преимущественно в первой и второй группах была выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и по пять случаев наличия железистого полипа эндометрия, а также у четырех пациенток – аденоматоз эндометрия без атипии и у трех женщин со сложной ГЭ – атипия.

При исследовании уровня E_2 в группах установлены наиболее высокие (277-284 пг/мл) его показатели у женщин с простой ГЭ: у 31 (75,6%) пациентки первой группы и у 25 (80,6%) – второй ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. При оценке уровня общего E_2, проведенной у пациенток с эндометрием в стадии пролиферации и у лиц со сложной ГЭ, существенных различий не выявлено (соответственно $211 \pm 17,2$ и $247,7 \pm 33,3$ пг/мл). По мнению Н.М. Побединского и соавт. [16], это вполне закономерно, когда уровень E_2 у пациенток, у которых эндометрий не имел признаков функциональной активности,

Схема. Классификация гиперпластических процессов эндометрия (ВОЗ, 1994)

был достоверно ниже, чем у женщин с эндометрием в стадии пролиферации или гиперпластически измененной слизистой полости матки. Авторы полагают, что полученные результаты согласуются с общеизвестными представлениями о стимулирующем действии E_2 на клеточную пролиферацию и о его значении в развитии ГЭ.

H. Niikura et al. [17] доказали, что E_2 обладает митогенным действием на эндометрий, способствует экспрессии рецепторов E_2, увеличивает локальную секрецию полипептидных факторов роста, что повышает чувствительность ткани к гормональному воздействию. При этом прямая зависимость между абсолютными показателями содержания E_2 в плазме крови и морфологической картиной гиперплазированного эндометрия отсутствует.

В литературных источниках [18] отмечается большое число случаев рецидивирования простой ГЭ (0,25-64,7%) (особенно у лиц с нарушением функции яичников и воспалительными заболеваниями придатков матки), наличие которого ввиду онконастороженности зачастую становится решающим в выборе гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Поэтому у таких пациенток более значимые отличия получены при анализе биодоступного E_2, рассчитанного по его отношению к ГСПС (индекс свободного E_2). Наиболее низкие его значения установлены у лиц без ГЭ по сравнению со всеми остальными пациентками ($6,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$), причем не обнаружено взаимосвязи со структурными особенностями эндометрия. Это может наблюдаться у женщин с гипоэстрогенией, которые в большинстве случаев не имеют факторов риска ГЭ.

Если же у пациенток с ГЭ были обнаружены достоверные отличия по уровню свободного E_2 в соответствии с видом гиперплазии, то этот показатель был самым высоким у больных со сложной ГЭ с атипией ($13,1 \pm 0,8$), несколько ниже при сложной ГЭ без атипии ($9,7 \pm 0,7$; $p < 0,05$) и еще ниже при ГЭ ($7,9 \pm 0,5$; $p < 0,01$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что выраженность эстрогенного воздействия является существенным фактором развития ГЭ. Необходимо обратить внимание, что при этом повышение уровня общего E_2 имеет значение в формировании простой ГЭ, а развитие сложной ГЭ происходит на фоне нормальной концентрации общего E_2, но при повышении его биодоступности. В таких случаях увеличение соотношения E_2/ГСПС свыше 8 приводит к росту относительного риска ГЭ в 2,1 раза, свыше 9-10 – относительного риска сложной ГЭ в 3,7 раза.

В конечном счете данные литературы [16, 17] и полученные результаты собственных

исследований нельзя трактовать с позиции патогенеза разных вариантов гиперплазии в зависимости от уровня эстрогенного влияния.

Несоответствие в уровне биодоступного E_2 при простой и сложной ГЭ нельзя считать основанием для утверждения роли этого фактора как главного в формировании выраженности гиперплазий, поскольку содержание свободных эстрогенов определяется не только уровнем общего E_2 в плазме крови, но и уровнем ГСПС, так как таковой регулируется многими факторами.

J.E. Nestler et al. [19], S. Toprak et al. [20] отмечают, что при нормальной массе тела эстрогены стимулируют выработку ГСПС печенью, однако при гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирении, т.е. при наличии метаболических нарушений, содержание в крови ГСПС снижается.

Научными изысканиями, выполненными в последние десятилетия, доказана зависимость метаболических процессов от содержания в организме стероидных гормонов. В то же время, как указывалось выше, сами стероиды имеют возможность метаболизироваться в различных тканях организма. Взаимодействие инсулинозависимых тканей организма (жировой, мышечной, печеночной) и стероидных гормонов представляет большой научно-практический интерес [14].

Следовательно, снижение уровня ГСПС является, с одной стороны, фактором, способствующим повышению биодоступности эстрадиола, с другой – показателем, отражающим наличие и тяжесть метаболических нарушений. Таким образом, для пациенток с яичниковой гиперандрогенией характерно снижение уровня ГСПС и повышение содержания свободных стероидов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при гиперинсулинемии отмечается подавление в печени синтеза ГСПС и, как следствие, повышение в плазме крови свободного эстрадиола. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации ГСПС. Кроме того, гиперинсулинемия у женщин с яичниковой гиперандрогенией может способствовать формированию ГЭ, непосредственно воздействуя на эндометрий.

L. Giudice (1994) в собственных исследованиях доказал прямое стимулирующее влияние на эндометрий инсулина и инсулиноподобного фактора роста [21], количество и биодоступность которого при гиперинсулинемии увеличены [22]. H. Watson et al. [23] сообщают, что гиперандрогения усиливает стимулирующее действие эпидермального фактора роста на пролиферацию эндометрия.

I. Konishi et al. [24] указывают на увеличение количества рецепторов ЛГ в гиперплазированном эндометрии, что также может свидетельствовать о непосредственном участии этого гипофизарного гормона в развитии ГЭ. Следовательно, у пациенток с гиперандрогенией и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, особенно во второй группе (выявлены наиболее низкие уровни провоспалительных цитокинов), в патогенезе тяжелых гиперплазий повышение биодоступности E_2 является одним из фактором комплексного воздействия на состояние эндометрия.

Тяжесть и длительность эстрогенного воздействия на слизистую полости матки нами оценивались по предполагаемой продолжительности нарушения функции яичников (гиперполименореи, альгодисменореи и ановуляторных циклов). Длительность нарушения функции яичников, особенно с гиперполименореей и ановуляторными циклами, у трех женщин составляла более чем 2,5 года со сложной ГЭ и атипией (9,1 ± 1,5 года; $p < 0,01$) по сравнению с другими вариантами строения эндометрия.

Независимо от типа нарушений менструальной функции, особенно при дисфункции яичников (с гиперполименореей и ановуляторным типом) риск развития сложной ГЭ возрастает в 2,5 раза при длительности данной патологии от 5 лет и более на фоне воспалительных процессов внутренних половых органов, особенно у пациенток старше 30 лет.

При проведенном клиническом анализе картины различных ГЭ было отмечено, что характер дисфункции яичников имел свои особенности в зависимости от строения эндометрия и практически не был связан с типом нарушения менструальной функции, например с гиперполименореей, ановуляцией.

У женщин с эндометрием без признаков функциональной активности чаще других типов нарушений отмечалась олигоменорея в сочетании с эпизодами вторичной аменореи ($p < 0,01$). У девяти (81,8%; $p < 0,01$) из 11 пациенток с простой ГЭ достоверно чаще наблюдалась олигоменорея, чередующаяся с эпизодами дисфункциональных маточных кровотечений.

У трех из 16 пациенток со сложной ГЭ с атипией (вторая группа) выявлена олигоменорея. Принимая во внимание литературные сообщения, что олигоменорея является самым легким нарушением менструального цикла, такие женщины в течение довольно продолжительного периода времени не обращались к врачам женских консультаций. В таких случаях, соответственно, и увеличивается длительность нарушений функции яичников, и, безусловно, повышается риск развития тяжелых видов гиперплазии [16, 20].

Анализ результатов определения противовоспалительных цитокинов показал, что у больных первой и третьей групп уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1β и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) достоверно снижены по сравнению с контрольной группой. И только у пациенток четвертой группы, у которых на фоне дисфункции яичников с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов отклонения

гормональных показателей не отмечались, эти уровни были в пределах нижней границы нормы.

Таким образом, данными литературы и результатами собственных исследований еще раз подтверждена роль гиперэстрогении в развитии ГЭ. Вместе с тем следует отметить, что в патогенезе и клинической картине простой и сложной ГЭ были обнаружены различия.

Итак, закономерным является то, что для развития простой ГЭ наличие гиперэстрогении становится необходимым и достаточным условием, в то время как для развития сложной ГЭ, в т.ч. с атипией, гиперэстрогения является необходимым, но при этом недостаточным условием [16].

Как указывают Chen Y. et al. [25], дополнительным фактором для развития сложной ГЭ на системном уровне следует считать гиперинсулинемию, которая опосредованно и прямо стимулирует пролиферацию и угнетает апоптоз. Однако не менее важную роль играют локальные изменения эндометрия, приводящие к извращенной реакции на ткани, на гормональное и паракринное воздействие [16].

И наконец, у лиц со сложной ГЭ, страдающих дисфункцией яичников с воспалительными заболеваниями половых органов, содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови было низким по сравнению с умеренно сниженными показателями у пациенток из других групп (особенно четвертой), у которых не выявлены отклонения гормональных показателей, и у женщин контрольной группы.

Следует отметить, что помимо гиперэстрогении активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста IGF-1, EGF, TGFα, а также (как уже упоминалось ранее) – факторы пролиферации PCNA, Ki-67, необходимые для репликации геномной ДНК. В литературных источниках имеются сведения о том, что при сложной ГЭ как с атипией, так и без нее отмечены высокая продукция и накопление сосудисто-эндотелиального фактора роста, что указывает на активные процессы ангиогенеза и высокий риск малигнизации [26].

При анализе молекулярных основ развития ГЭ большое внимание уделяется состоянию экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментам, участвующим в его модификации. В этой связи И. Макаров, Т. Овсянникова и соавт. [27] целью исследования поставили определение роли лизилоксидазы (LOX) в генезе ГЭ. LOX – это медьсодержащая аминооксидаза, принадлежащая к семейству, состоящему, по последним данным, из пяти членов: LOX и лизилоксидазоподобных протеинов – LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4. Наиболее изученной является сама LOX. Ее основной функцией является инициирование образования межмолекулярных кросс-сшивок в коллагене и эластине, что способствует повышению прочности и упругости волокон, а также формированию целостной структуры этих волокон. Следовательно, для нормальной жизнедеятельности организма необходима LOX. В ходе исследований доказано, что LOX участвует в контроле за внутриклеточной активностью. Экспрессия LOX значимо увеличивается при гипоксии, при этом установлена связь между экспрессией LOX и фактора, индуцирующего гипоксию (HIF).

Состояние кислородного голодания является характерным признаком клеточного метаболизма в очагах воспаления и травматического повреждения. Таким образом, ядерный фактор HIF-1 и LOX могут явиться еще одним связующим компонентом между гиперпластическими процессами в эндометрии и опухолеобразованием. Для изучения вышеизложенного было проведено исследование среди 66 пациенток [27]. Экспрессию LOX определяли с помощью иммуногистохимического исследования, которое проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием специфических поликлональных антител к LOX на парафиновых срезах. В результате авторы пришли к заключению, что иммуногистохимическими исследованиями не выявлено принципиального различия в продукции и накоплении LOX при простой и сложной морфологической форме ГЭ без атипии. Достоверно высокий уровень LOX у пациенток с атипичной ГЭ свидетельствует о наличии клеточной гипоксии и нарушении межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия в ткани эндометрия. Женщины со сложной и простой ГЭ с атипией относятся к группе высокого риска возможной малигнизации.

Раннее указывалось, что хроническое воспаление рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для последующего развития гиперпластических и неопластических заболеваний. При этом молекулярные механизмы, способствующие нарушению тканевого и клеточного гомеостаза с возникновением гиперпластических изменений при длительно текущей местной воспалительной реакции в эндометрии, изучены недостаточно. Согласно данным иммунобиохимического исследования, проводимого T. Nieminen et al., O. Bozdogan et al., установлено изменение экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез, ремоделирование межклеточного матрикса при ГЭ в зависимости от ее морфологического варианта, а также наличия сопутствующих гиперпластических заболеваний (миомы матки, аденомиоза) [28, 29].

И. Станоевич, В. Землякова и соавт. [30] проводили исследование, цель которого заключалась в определении участия аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста RASSFIA, CDH1, $P21^{wafl}$, CD44 в развитии ГЭ на фоне хронического эндометрита. Обследование проводили 52 пациенткам с морфологически

верифицированной ГЭ: с простой ГЭ без атипии – 41 женщине, со сложной ГЭ без атипии – девяти и двум пациенткам со сложной ГЭ с атипией. Средний возраст пациенток – 37,9 ± 3,8 года.

В зависимости от наличия гистологических признаков хронического эндометрита женщины были распределены на две группы: в первую вошли 27 пациенток с ГЭ без признаков хронического эндометрита; во вторую – 25 больных с сочетанием ГЭ и хронического эндометрита. Геномную ДНК выделяли из операционного материала (образцов эндометрия) методом фенолхлороформной экстракции. Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей исследуемых генов применяли метод метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). Авторы установили, что возможными механизмами развития ГЭ при хроническом эндометрите могут быть отсутствие остановки пролиферативного сигнала через гиперметилирование гена P21 и нарушение связи клеток эндометрия с межклеточным матриксом метилирования гена CD44.

Нами проведено исследование генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов CY1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у 34 женщин позднего репродуктивного возраста (37-45 лет). Первая группа состояла из 22 пациенток с гиперпластическими процессами. Во вторую группу вошли 12 женщин без патологии эндометрия. У представительниц первой группы по сравнению со второй достоверно чаще регистрировался мутантный аллель А гена CYP1A, а также выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1. Результаты исследования свидетельствуют о возможном вовлечении ферментов CYP1A2 и SULT1A1 в патогенез ГЭ [31].

По мнению Н. Артымук и соавт. [34], любое нарушение в одной из этих систем, вызванное изменением активности ферментов, приводит к изменению содержания эстрогенов, что может быть причиной возникновения пролиферативных процессов.

Г. Чернуха и соавт. определяли клиническую значимость экспрессии μРНК-генов, участвующих в процессах апоптоза, и гена-супрессора опухолевого роста PTEN при разных типах ГЭ и эндометриоидной карциноме. С этой целью было проведено клинико-лабораторное обследование и взятие образцов ткани эндометрия у 133 пациенток. В основную группу вошли 64 женщины с ГЭ (31 – с простой, 18 – со сложной, 15 – с атипичной); в группу сравнения – 22 пациентки с эндометриоидной карциномой; в группу контроля – 47 лиц с морфологически неизмененным эндометрием в стадии пролиферации (n = 26) или в стадии секреции (n = 21). Методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проводили изучение экспрессии μРНК-генов апоптоза: ингибиторов BCL2, BAG1, BIRC5 и индукторов BAX, NDRG1.

Экспрессию гена PTEN определяли двумя независимыми методами – ОТ-ПЦР и иммуногистохимическим. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты свидетельствуют о вероятной роли запрограммированной гибели клеток в развитии эндометриоидной карциномы эндометрия. Снижение экспрессии μРНК-гена NDRG1, PTEN, индекса NDRG1/BIRC5 предположительно можно рассматривать в качестве молекулярно-генетических предикторов риска злокачественной трансформации эндометрия [32].

О. Лысенко, С. Занько [33] изучали содержание цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при гиперпластических процессах и полипах эндометрия у 131 женщины в репродуктивном и пременопаузальном возрастных периодах. Пациентки были рандомизированы на шесть групп в зависимости от возраста и гистологического заключения. В аспирате из полости матки и сыворотке крови у них определяли концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-α, sFas-лиганда методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследования показали, что причиной дисфункции локального иммунитета и Fas-зависимого апоптоза при патологии эндометрия могут быть перенесенные воспалительные заболевания, внутриматочные вмешательства, применение внутриматочной контрацепции. Определение цитокинов и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки может стать полезным диагностическим маркером гиперплазии и полипов эндометрия.

Терапия гиперпластических процессов до настоящего времени остается актуальной проблемой и проводится с учетом возраста пациентки, структуры эндометрия, клинических симптомов, противопоказаний к тому или иному методу лечения, отсутствия аллергии к лечебным препаратам, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, наличия метаболического синдрома.

Достигнутые успехи в диагностике ГЭ определяют главную задачу обеспечения адекватного лечения.

Способность гормональной терапии (прогестагенов) вызывать регрессию ГЭ освещена многими исследователями. Среди возможных причин нарушения терапевтической эффективности прогестагенов следует отметить наличие очагов персистирующей гиперплазии, нарушение процессов апоптоза, снижение продукции и накопления трансформирующего фактора роста β. При наличии ГЭ применяются эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, производные андрогенов, аГнРГ. Эти препараты обратимо блокируют секрецию гонадотропинов, а также оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки

эндометрия за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. Однако прежде чем начать гормональную терапию, необходимо провести гистероскопию и получить результаты гистологического исследования.

При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта от консервативного гормонального лечения в течение 3 мес предусматривается хирургическое вмешательство – малоинвазивные трансцервикальные операции – термическая абляция и резекция эндометрия. Предпочтение следует отдавать лазерной абляции эндометрия как менее травматичной и более безопасной операции.

Окончательным методом лечения ГЭ при неэффективности вышеуказанных методов терапии в настоящее время считается гистерэктомия. На практике этот метод лечения используют у женщин перименопаузального возраста, особенно при сочетании ГЭ с миомой, аденомиозом на фоне дисфункциональных маточных кровотечений. Другие виды терапии возможны только в строго отобранных группах пациенток и приемлемы у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Наличие очагов персистирующей гиперплазии рассматривается как прогностический фактор развития рака эндометрия и поэтому в данном случае также необходима активная тактика – гистерэктомия.

По данным зарубежной литературы известны случаи развития аденокарциномы после трансцервикальной абляции эндометрия по поводу раннее существовавшей ГЭ [35].

Таким образом, из результатов обзора литературных источников и проведенных нами собственных исследований следует, что при изучении ГЭ необходимо не только уточнять некоторые клинические аспекты, но и найти системный патогенетический подход к этой проблеме, что является необходимым для выработки дифференцированного подхода к лечению данной патологии в каждом конкретном случае.

Список использованной литературы

1. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Слукина Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия // Проблемы репродукции. – 2002. – № 2. – С. 36-40.
2. Refn H., Kjaer A. et al. Clinical and hormonal effects of two contraceptives: correlation to serum concentrations of levonorgestrel and gestodene. Contraception. – 1990. –Vol. 41. – № 3. – P. 259-269.
3. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А. и др. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 64-69.
4. Gupta J.K., Chien P.F. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81. – № 9. – P. 799-816.
5. Chen Y.P., Shen M., Chen C. et al. Study on expression of PCNA and estrogen, progesterone receptors in endometrial carcinoma // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2001. – Vol. 26. – № 2. – P. 123-125.
6. Maruo T., Matsuo H. et al. Effects of the progesterone on uterine leiomyoma gtowth and apoptosis // Steroids. – 2000. – Vol. 65. – P. 585-592.
7. Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // Acta Obstetricia et Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89. – P. 393-398.
8. Vereide A.B., Kaino T., Sager G. et al. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol. – 2006. – Vol. 101. – № 2. – P. 214-223.
9. Макаров О.В., Сергеев П.В., Карева Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
10. Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 45-50.
11. Gorchev G., Milkov V., Popov I. et al. The formulation of the current management of patients with atypical hyperplasia. Akush Ginekol (Sofiia). – 1993. – Vol. 32. – № 3. – P. 30-31.
12. Hurskainen R., Teperi J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. J.A.M.A. – 2004. – Vol. 291. – № 2. – P. 1456-1463.
13. Gomez M.K.O., Rosa-e-Silva J.C, Garcia S.B. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 2736-2745.
14. Дубовина С.О., Скачков Н.Н., Берлим Ю.Д. и др. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 41-44.
15. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. – 2004. – № 5, 1. – С. 9-15.
16. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Тимолова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 30-34.
17. Niikura H., Sasana H., Kaga K. et al. Hum. Pathol. – 1996. – Vol. 27. – № 3. – P. 282-289.
18. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 34. – С. 16-20.
19. Nestler J.E., Jokubowiez D.I., N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 617-623.
20. Toprak S., Vonem A., Cokir B. et al. Horm. Res. – 2001. – Vol. 55. – № 2. – P. 65-70.
21. Giudice L.S. Fertil. And Sterill. – 1994. – Vol. 61. – P. 1-17.
22. Lin J., Li R., Zhou J. Clin. Med. J. – 2003. – Vol. 116. – № 2. – P. 301-304.
23. Watson H., Fraks S., Bonney R.C. Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – № 9. – P. 2585-2591.
24. Konishi I., Koshiyama M., Mandai M. et al. Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 65. – № 2. – P. 273-280.
25. Chen Y., Wang Y., Li M. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1999. – Vol. 34. – № 11. – P. 652-654.
26. Закаблукова С.В. Состояние эндометрия у больных с миомой матки: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
27. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 18-21.
28. Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. Clin Cancer Res. 2009; 15: 18: 5772-5783.
29. Bozdogan O., Atasoy P., Erekul S. et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. Int J Gynecol Pathol. 2002; 21: 4: 375-382.
30. Станоевич И.В., Землякова В.В., Фен И. и др. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 20-23.
31. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Яручик С.П. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці // ПАГ. – 2012. – № 5. – С. 73.
32. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Бурменская О.В. и др. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 63-69.
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 63-68.
34. Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Иленко Е.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 17-20.
35. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 18-22.

Вопросы оперативного и консервативного лечения пациенток с патологией яичников

Обзор конференции

Продолжая освещение проблем, которые обсуждались на ежегодной Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (7-9 мая 2013 г., Судак), предлагаем вам ознакомиться со следующими докладами, касающимися патологии яичников.

Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Харьковской медицинской академии последипломного образования Н.И. Козуб представил вниманию слушателей подготовленный группой авторов (М.Н. Козуб, Н.И. Козуб, М.П. Сокол) доклад на тему **«Оптимизация методики лечения пациенток с синдромом поликистоза яичников и его сочетанием с трубно-перитонеальным бесплодием».**

Бесплодием в браке страдают 8-18% супружеских пар. У 82% женщин выявляется сочетанное бесплодие, при котором на первом месте стоит трубно-перитонеальный фактор (43%), на втором – эндокринное бесплодие (30-40%), на третьем – эндометриоз (25%).

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) встречается у 70-75% пациенток с эндокринным бесплодием и составляет 11-16% от всех гинекологических заболеваний (Грищенко В.И., Козуб Н.И., 2009). СПКЯ наследуется как комплексное полигенное заболевание. У 65-75% лиц с данной патологией отмечается бесплодие (Запорожан В.М., Полякова Е.А., 2011).

Средний уровень эндотелина-1 в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ в 4 раза превышает таковой у здоровых женщин и коррелирует с гиперинсулинемией, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции (Чернуха Г.Е. и соавт., 2008). У лиц с СПКЯ и гиперандрогенией наблюдается снижение активности эндогенной антиоксидантной защиты (Манухин И.Б. и соавт., 2012).

У 15% женщин с СПКЯ отмечаются изменения склеротического характера в маточных трубах. Хронический воспалительный процесс обнаруживается у 26,1% больных, спаечный – у 32,7% (Радзинский В.Е. и соавт., 2008). Спайкообразование генетически детерминировано полиморфизмом по фенотипу фермента N-ацетилтрансферазы. Повышенное спайкообразование наблюдается у женщин с быстрым типом ацетилирования (Дубоссарская З.М. и соавт., 2012).

На состояние репродуктивной функции пациенток с СПКЯ влияет сопутствующий воспалительный процесс. Так, в 60-85% случаев трубно-перитонеальное бесплодие является следствием перенесенных воспалительных заболеваний (Никитин О.Д., Жабницкая Л.А., 2011). Воспалительный процесс часто распространяется на мышечную и серозную оболочки и приводит к поражению нервно-мышечных элементов, тем самым вызывая нарушение сократительной функции маточной трубы (Носенко Е.Н. и соавт., 2008). После одного эпизода острого воспаления бесплодными становятся 11% женщин, после двух – 25%, после трех и более – 43% (Кулаков В.И. и соавт., 1998). Нарушения моторики маточных труб в 32-35% случаев обусловлены функциональными дисгормональными изменениями – постоянными или эпизодически развивающимися патологическими состояниями, которые приводят к дисбалансу в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, неадекватной секреции эстрогенов и прогестерона и, соответственно, к нарушению сократительной функции маточных труб (Давыдов А.И. и соавт., 2003). Вследствие этого частота наступления беременности после хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия составляет всего 25-47% (Сусликова Л.В., 2011).

Наличие у пациенток с СПКЯ сопутствующего спаечного процесса и патологии маточных труб снижает эффективность восстановления их репродуктивной функции после лапароскопического лечения до 19,5% (Грищенко В.И., Козуб Н.И., 2009).

Ниже представлены клинические проявления СПКЯ и их частота:

- нарушения менструального цикла – 75-86% (олигоменорея – 67,3-71,4%, аменорея – 26,5-28,9%);
- гирсутизм – 65-69%;
- гиперандрогения яичникового или надпочечникового генеза (уровень тестостерона в крови > 2,6 нмоль/л) – 75%;
- гиперпролактинемия – 17-43%;
- метаболический синдром – 50-80%;

- инсулинорезистентность – 30-45% у пациенток с нормальной массой тела и 40-80% – с метаболическим синдромом:
  – инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией наблюдается у 50% лиц с СПКЯ;
  – синдром hyperandrogenism and insulin resistance (HAIR) – сочетание гиперандрогении с инсулинорезистентностью – встречается у 55-65% женщин с СПКЯ;
- бесплодие – 65-75% (Дедов И.И. и соавт., 2010; Семенина Г.Б., 2011).

К ультразвуковым критериям СПКЯ относятся:

- двустороннее увеличение яичников;
- площадь поверхности 7,1 ± 0,4 см^2;
- индекс окружности 61,1 ± 1,5;
- фолликулярный индекс 1,4 ± 0,05;
- объем яичников > 9 см^3;
- гиперплазированная строма не менее 25% объема яичников;
- > 10% атретичных фолликулов диаметром до 10 мм по периферии под утолщенной капсулой.

УЗД с цветовым допплеровским картированием позволяет выделить два типа поликистозных яичников: с диффузным (I тип) и периферическим (II тип) расположением атретичных фолликулов по отношению к гиперэхогенной строме (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2007).

Показаниями к проведению хирургического лечения пациенток с СПКЯ являются следующие:

- ановуляция > 10 лет;
- неэффективность консервативного лечения в течение 6-12 мес;
- сопутствующее трубно-перитонеальное бесплодие;
- наличие факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при проведении консервативного лечения:
  – повышенная концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста (> 240 пг/мл);
  – наличие СПКЯ I типа;
  – объем яичников > 20 см^3;
  – количество фолликулов > 15;
  – уровень лютеинизирующего гормона > 15 МЕ/л;
  – инсулинорезистентность (Манухин И.Б. и соавт., 2008).

При оперативном лечении пациенток с СПКЯ в сочетании с трубно-перитонеальным бесплодием отмечаются такие осложнения, как: развитие спаечного процесса – у 36,6-80,3% лиц; выраженная редукция фолликулярного резерва – у 9,6%; симптомы ослабления андрогенсекретирующей функции яичников у 30,8% женщин. Выявление у больных в послеоперационном периоде уровня тестостерона < 1 нмоль/л и ингибина < 40 пг/мл ассоциируется с 3-5-кратным возрастанием риска бесплодия (Кулаков В.И., 1998; Краснопольский В.И. и соавт., 2009; Краснопольский К.В. и соавт., 2009; Симрок В.В. и соавт., 2010).

Далее докладчик представил результаты проведенного исследования, целью которого было:

- определение в эксперименте на животных с моделью СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия эффективности противоспаечного препарата Intercoat при использовании радиоволновой энергии и лучевой аргоновой коагуляции во время оперативного вмешательства;
- определение частоты восстановления репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием после лапароскопического лечения с применением радиоволновой энергии, лучевой аргоновой коагуляции, противоспаечного препарата Intercoat и разработанного Н.И. Козуб и соавт. способа послеоперационной реабилитации (использование L-аргинина, импульсной стимуляции маточных труб по методике В.М. Стругацкого);
- сравнение полученных результатов с эффективностью лечения при применении радиоволновой энергии, проведении профилактики развития спаечного процесса и послеоперационного ведения пациенток с использованием общепринятых методик.

Следует отметить, что одним из путей достижения стойкой нормализации функции гипоталамо-гипофизарной системы в послеоперационном периоде является применение оксида азота (NO). NO является полифункциональным физиологическим регулятором, легко проникающим через биологические мембраны и участвующим в реализации большого количества физиологических процессов (Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., 2008-2010). Под его действием происходит повышение активности ферментов углеводного обмена – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с накоплением 2,3-дифосфогликозида, а также накопление никотин-аденин-динуклеотидфосфата-H_2. Последний является донором протонов для восстановления активности антиоксидантов и перекисного окисления липидов, что играет важную роль в процессах овуляции, дозревания ооцитов.

Для синтеза NO необходимо наличие субстратов (L-аргинина) и кофакторов (кислород, никотинамидадениндинуклеотидфосфат [NADPH], тетрагидробиоптерин [BH4], гем и флавин) (Hefferman K.S. et al., 2008). Гормональная активность L-аргинина обусловлена увеличением выделения инсулина, в результате чего повышается активность Pl- и Akt-киназ, эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), гормона роста. Последний также повышает активность eNOS, Pl- и Akt-киназ через субстрат инсулинового рецептора 1 (insulin receptor substrate, IRS-1), способствует уменьшению количества свободных радикалов наряду с повышением активности антиоксидантной системы, стимулирует продукцию пролактина, глюкагона,

ТИВОРТИН®
аспартат

Создан для физиологического
течения **беременности!**

Р. п. № UA/8954/01/01 від 18.09.2008
Р. п. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009

Физиологическое течение беременности –
ключ к рождению здорового ребенка.

Р

адреналина и норадреналина. При использовании L-аргинина отмечается регулирующее воздействие на иммунные факторы и уменьшение количества послеоперационных осложнений. L-аргинин в дозе 4 г/сут оказывает цитопротекторное действие у пациенток с эндотелиальной дисфункцией (Трещинская М.А., 2011, 2012).

Итак, первую группу составили 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была проведена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт, а также профилактика развития спаечного процесса интраоперационно с использованием общепринятых методик и применением в послеоперационном периоде суппозиториев биострепта.

Во вторую группу вошли 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием. У них была выполнена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт. Также была осуществлена профилактика развития спаечного процесса интраоперационно с использованием противоспаечного барьера Intercoat, применением в послеоперационном периоде L-аргинина (с 1-го дня послеоперационного периода Тивортин внутривенно капельно 4,2% раствор 100 мл в течение 5 дней, затем Тивортин аспартат, раствор для питья, по 5 мл 3 раза в сутки в течение до 40 дней) и стимуляции маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

Третья группа включала 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была выполнена лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников с гемостазом лучевой аргоновой коагуляцией мощностью 60 Вт. Также у них проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального фактора бесплодия, профилактика развития спаечного процесса с использованием барьера Intercoat, применением в послеоперационном периоде L-аргинина по той же схеме и стимуляция маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

Результаты лечения сравнивали с соответствующими показателями у 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Частота наступления беременности у исследуемых пациенток в зависимости от лечебной тактики представлена на рисунке 1.

Также был проведен еще один эксперимент, в котором на 56 половозрелых самках крыс линии Вистар в возрасте 5 мес массой 230 г с моделью СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия изучали эффективность противоспаечного препарата Intercoat при использовании радиоволновой энергии и лучевой аргоновой коагуляции во время оперативного вмешательства. Все животные

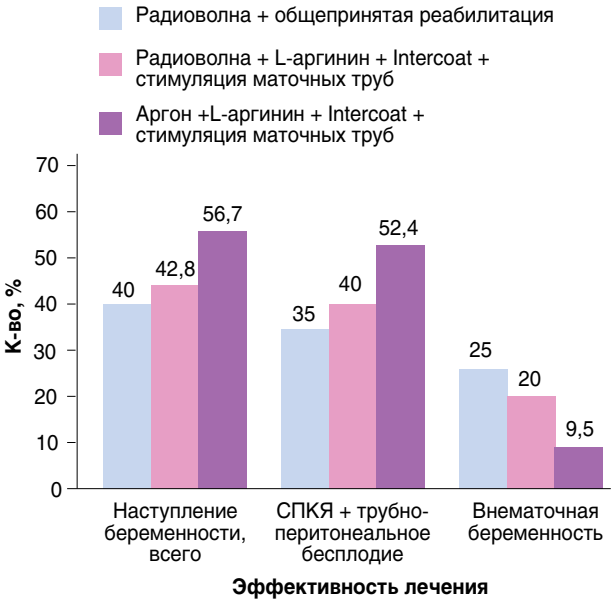


Рис. 1. Частота наступления беременности

были разделены на четыре группы по 14 крыс в каждой. У 42 крыс 2-й; 3-й; 4-й групп был смоделирован СПКЯ по методике A. Ruiz et al. (1996) и трубно-перитонеальное бесплодие по методике A.S. Durmus et al. (2011).

У 14 самок крыс первой (контрольной) группы СПКЯ и трубно-перитонеальное бесплодие не моделировались. Им выполняли «ложную» лапаротомию, и на 7-е сутки после нее семь самок были выведены из эксперимента с изучением развития у них спаечного процесса. Еще семь самок на 7-е сутки после «ложной» лапаротомии спаривались и на 18-е сутки после спаривания выводились из эксперимента с изучением у них количества желтых тел и эмбрионов.

Всем 14 самкам второй группы была произведена резекция яичников с лучевой аргоновой коагуляцией, а также профилактика развития послеоперационного спаечного процесса гелем Intercoat. В третьей группе проведена радиоволновая резекция яичников с профилактикой развития послеоперационного спаечного процесса гелем Intercoat. Самкам крыс четвертой группы выполнена радиоволновая резекция яичников с профилактикой развития послеоперационного спаечного процесса по общепринятой методике.

На 7-е сутки после лапаротомии из эксперимента выведены по семь самок 2-й; 3-й и 4-й групп с изучением развития у них послеоперационного спаечного процесса. Остальные самки были подсажены к самцам и выведены из эксперимента на 18-е сутки после спаривания с определением у них количества желтых тел и эмбрионов. Распространенность спаечного процесса в исследуемых группах представлена на рисунке 2. Выраженность спаечного процесса оценивали по балльной системе О.А. Мынбаева (1992).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

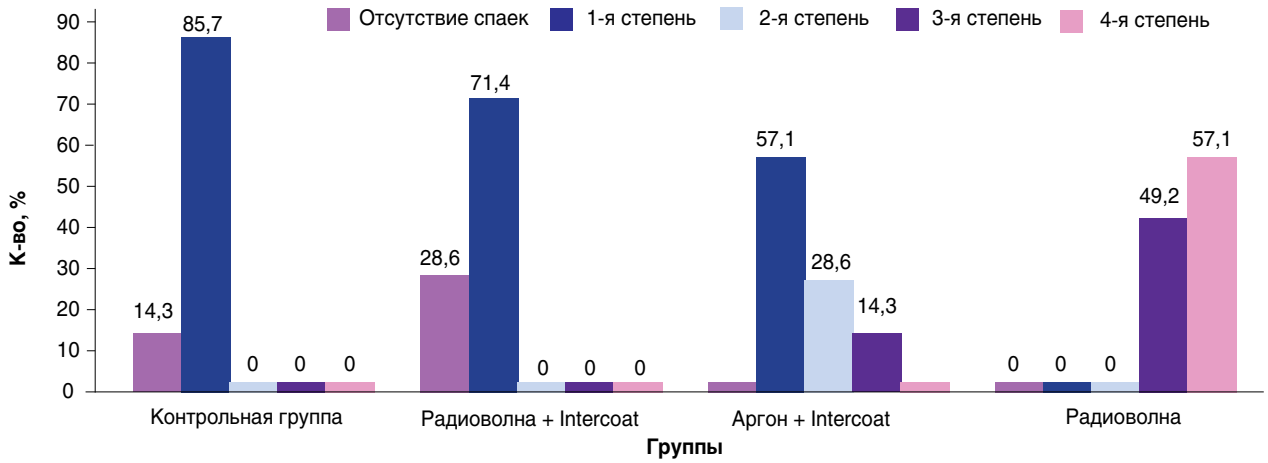


Рис. 2. Распространенность спаечного процесса (Мынбаев О.А., 1992)

- применение радиоволновой энергии при лечении самок крыс с моделью СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия с использованием общепринятых методик профилактики спаечного процесса приводит к развитию спаечного процесса III степени в 42,9% случаев, IV степени – в 57,1%;
- при проведении оперативного вмешательства на животных применение радиоволновой энергии и препарата Intercoat предупреждает развитие спаечного процесса IV степени и в 2,9 раза снижает частоту развития спаечного процесса III степени в сравнении с показателями при использовании общепринятой методики профилактики;
- по данным экспериментов, проведенных на животных, а также согласно результатам клинических исследований, применение лучевой аргоновой коагуляции и противоспаечного препарата Intercoat в 1,4-1,5 раза повышает эффективность лечения в сравнении с использованием радиоволновой энергии и Intercoat;
- включение в комплекс послеоперационной реабилитации L-аргинина (с 1-го дня послеоперационного периода Тивортин, 4,2% раствор для инфузий, внутривенно капельно 100 мл в течение 5 дней; затем Тивортин аспартат, раствор для перорального применения, по 5 мл 3 раза в сутки в течение до 40 дней) и стимуляции маточных труб способствует улучшению показателей уровня гормонов в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ и уменьшению количества больных с трубной беременностью, наступившей в послеоперационном периоде.

И.Б. Вовк, д.мед.н., профессор, руководитель отделения планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» выступила с докладом **«Вопросы патогенеза и тактики ведения женщин с кистозными поражениями яичников»,** подготовленным в соавторстве с к.мед.н. В.К. Кондратюк, к.мед.н. Л.В. Чубей, к.мед.н. Н.Е. Горбань.

К заболеваниям женской репродуктивной сферы с выраженным гиперпролиферативным компонентом относится лейомиома матки, эндометриоз различной локализации, кистозные поражения яичников, мастопатия. Ниже представлены основные патогенетические звенья гиперпластических процессов.

1. Патологическая клеточная пролиферация:
   - активация сигнальных путей клеточной пролиферации;
   - нарушения клеточного цикла.
2. Подавление апоптоза.
3. Патологический неоангиогенез.
4. Воспалительный процесс.

По данным профессора И.Б. Вовк, распределение обследованных женщин репродуктивного возраста по типу кистозного поражения яичников выглядит следующим образом: фолликулярные кисты – 46%, эндометриоидные – 30%, кисты желтого тела – 24%. Клинические проявления кистозного поражения яичников (боль внизу живота, дисменорея, нарушение менструальной функции) неспецифичны и не имеют диагностической значимости.

У пациенток данной категории проводят кольпоскопию, применяют микробиологические, ультразвуковые, иммунофлуоресцентные, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

У женщин с ретенционными кистами яичников на фоне вирусно-бактериального инфицирования гениталий трехкомпонентные ассоциации микроорганизмов выявлены в 24,4% случаев, двухкомпонентные – в 44,5%, монокомпонентные – в 31,1%. У 26% пациенток с кистозными поражениями яичников был обнаружен хламидиоз, у 22% – уреаплазмоз, у 20% – микоплазмоз, у 19% – кандидоз, у 35% – генитальный герпес, у 28% – цитомегаловирусная инфекция.

В 50% случаев в капсуле кисты желтого тела яичника определяется антиген вируса простого герпеса 2-го типа (прямой метод Кунса) (Вовк И.Б. и соавт., 2001). Это говорит о том, что данная вирусная инфекция является системным

заболеванием и играет важную роль в патологии репродуктивной системы женщины.

Были выявлены следующие иммуногистохимические особенности ретенционных кист яичников:

- стенка фолликулярной кисты с очагово сохраненными гранулезными клетками;
- очаговая слабоположительная экспрессия рецепторов к прогестерону в ядрах клеток эпителия стенки фолликулярной кисты и высокая – в ядрах клеток стромы яичника.

Выделяют гормональный (эстрогены) и негормональный (факторы роста, цитокины) пути патологической пролиферации клеток. Биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях является соотношение метаболитов эстрадиола 2-OHE1/16α-OHE1. Многофакторность патогенеза развития опухолевидных образований яичников обусловлена их морфологическими особенностями, неоднородностью рецепторного аппарата, что влияет на темп, характер роста новообразования и, соответственно, на клинические проявления.

Следует отметить, что воспалительные заболевания приводят к запуску цепной реакции с развитием патологических состояний, среди которых особое место занимают гиперпластические процессы. В связи с этим весомую роль играет комплексное лечение воспалительных заболеваний гениталий вирусно-бактериальной этиологии, которое включает противовоспалительную терапию с учетом вида возбудителя, противовирусную, гепатопротекторную, десенсибилизирующую, иммуно-, энзимотерапию.

Схема противовирусной терапии у пациенток с ретенционными кистами яичников включает:

- применение антивирусных препаратов: ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- системное противовирусное лечение: альфарекин 1-3 млн МЕ в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней;
- использование местных противовирусных средств (генферон).

Докладчик отметила, что предложенный подход к тактике лечения ретенционных кист яичников на фоне хронических воспалительных заболеваний гениталий с применением антибактериальных препаратов и противовирусной терапии позволил достичь регресса кистозных образований в яичниках у 32% пациенток уже после первого месяца лечения.

Алгоритм лечения фолликулярных, эндометриоидных кист, кист желтого тела яичников представлен на схемах 1-3.

Схема 1. Алгоритм лечения фолликулярных кист яичников

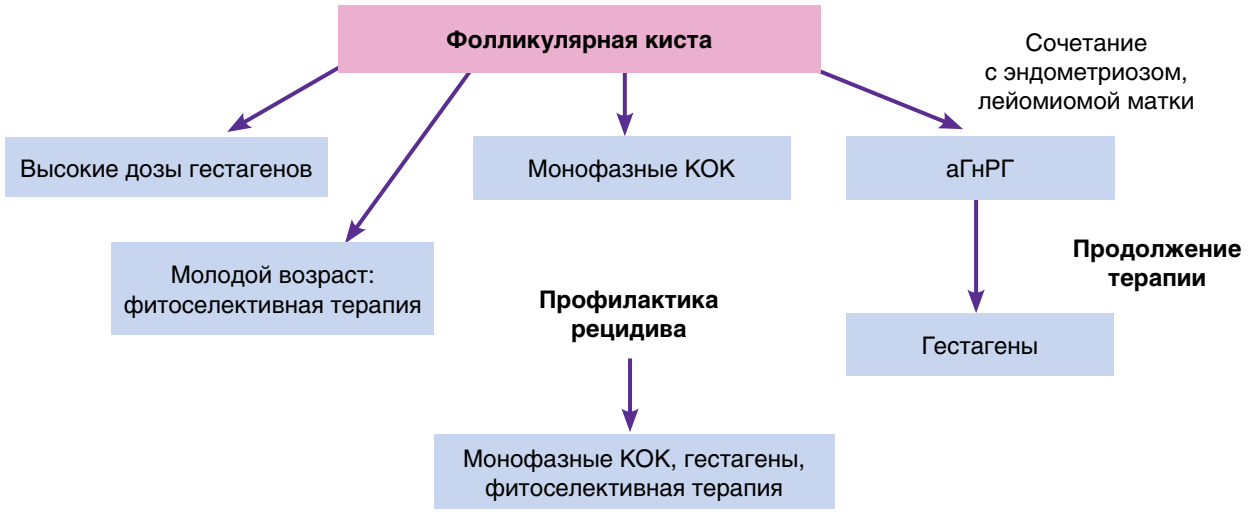


Схема 2. Алгоритм лечения кист желтого тела яичников

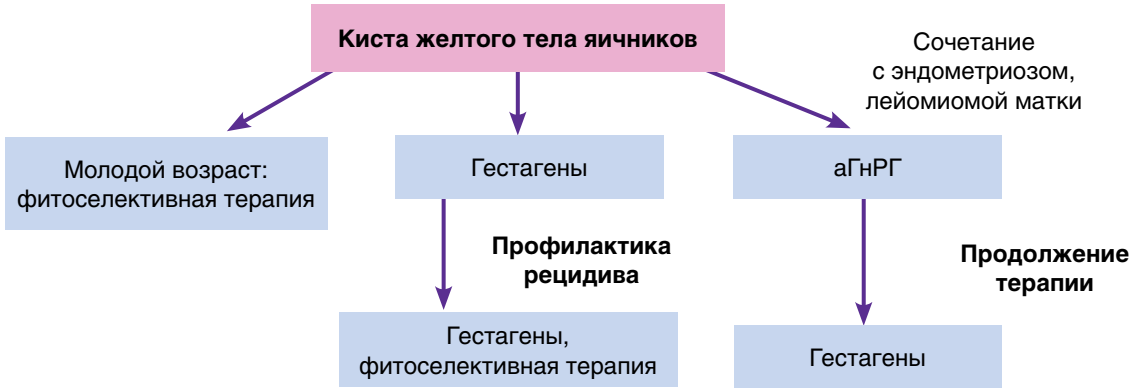
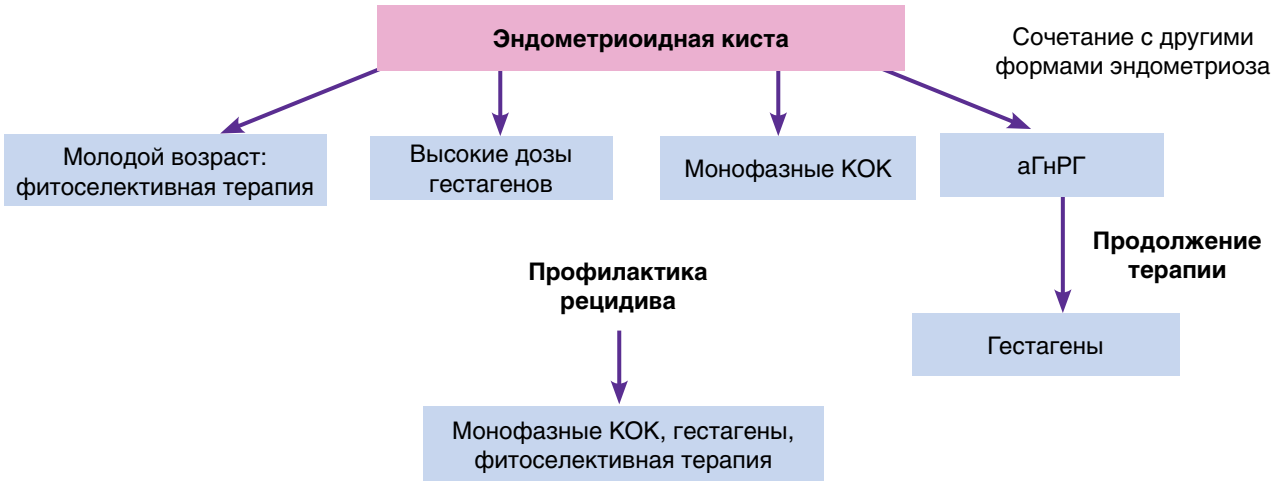


Схема 3. Алгоритм лечения эндометриоидных кист



Альтернативой гормональной терапии является применение комбинированного растительного препарата комплексного действия тазалок. В его состав входят селективные фитомолекулы (флавоноиды, торпеноиды, антрахиноны, гликозиды), фитостероиды (растительные гормоны), эфирные масла, органические кислоты (салицилаты), витамины B_1, B_2, K, PP, C, фолиевая кислота и макроэлементы. Препарат оказывает комплексное антиэстрогенное (прогестерон-моделирующее), антипролиферативное, противоопухолевое, противовоспалительное, резорбтивное, противоотечное, седативное действие.

Выраженный противовоспалительный эффект тазалока обусловлен наличием в его составе производных салициловой кислоты, что способствует снижению синтеза простагландина E_2, интерлейкина (IL) 2, спленоцитов и провоспалительных цитокинов. Таким образом, препарат подавляет воспалительные процессы в органах малого таза.

Тазалок является природным антиэстрогеном. Так, флавоноиды обладают сродством к эстрогенным рецепторам, однако не проявляют эстрогенной активности. Препарат таргетно блокирует эстрогенные рецепторы в молочных железах, яичниках и матке, нормализует эстроген-прогестиновое равновесие (восстанавливает гормональный баланс) (Резник О.Г. и соавт., 2012).

Тазалок также оказывает противоопухолевое действие. Входящий в его состав флавонол Diosmetin (подмаренник) ингибирует факторы роста опухоли, способствует значительному снижению уровня фактора некроза опухоли α, трансформирующего фактора роста β1, IL-10. Флавонол Cvercetin (подмаренник) предотвращает негативное воздействие свободных радикалов на организм, восстанавливает мембраны поврежденных клеток, а Myristicin (петрушка) проявляет антиканцерогенную активность за счет усиления активности индуктора ферментов детоксикации (глутатион-S-трансферазы) в печени. Тазалок препятствует опухолевой трансформации клеток, снижает риск малигнизации (Zhao R. et al., 2011).

По данным И.Б. Вовк, частота регресса кистозных поражений яичников через 3 мес после лечения препаратом тазалок при наличии фолликулярных кист составила 83,3%, эндометриоидных – 28,6%, кист желтого тела – 66,6%.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что гиперпролиферативные процессы играют важную роль в возникновении патологии репродуктивной системы – медицинской проблемы, значимость которой в настоящее время трудно переоценить. При этом выжидательная тактика врачей в отношении опухолевидных образований не соответствует современному уровню понимания проблемы. В связи с этим ведение пациенток с кистозными образованиями яичников, возникшими на фоне вирусно-бактериального инфицирования, должно включать в первую очередь противовоспалительную и иммунотерапию, а также коррекцию гормонального гомеостаза на начальном этапе с включением препаратов фитоселективного действия как в качестве монотерапии, так и в комплексной схеме лечения.

Подготовила Анастасия Классен

Оперативная и консервативная терапия патологии матки

Обзор конференции

Мы продолжаем освещать на страницах нашего журнала доклады, прозвучавшие в рамках ежегодной Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», которая состоялась 7-9 мая 2013 г. в г. Судаке. В данном обзоре будут рассмотрены вопросы ведения пациенток с патологией шейки матки, актуальные проблемы оперативного лечения генитального эндометриоза.

С докладом **«Дифференцированные подходы к лечению предопухолевых заболеваний шейки матки»**, подготовленным группой авторов (Н.А. Волошин, Т.П. Кузнецова, А.Н. Рябошапка, Ю.А. Шатовский), выступила **Н.Н. Волошина, к.мед.н., доцент кафедры онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».**

Злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия наблюдается почти у 30-40% больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). При этом своевременная диагностика и адекватное лечение предопухолевых заболеваний является эффективной профилактикой инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – основная причина возникновения РШМ. Количественное определение вирусной нагрузки в эпителии шейки матки может служить прогностическим критерием развития CIN. Проведение ВПЧ-теста рекомендовано для определения тактики ведения пациенток при неясных данных цитологии, а также в качестве контроля после лечения. ВПЧ-тест также используют для скрининга РШМ у женщин в возрасте старше 35 лет.

У больных с персистирующей ВПЧ-инфекцией риск возникновения РШМ в 300-400 раз выше, чем при транзиторной инфекции (Belders, 2006). При этом тестирование на ВПЧ без определения его типа не позволяет дифференцировать персистенцию от реинфицирования. Наиболее эффективным методом выявления персистенции ВПЧ является генотипирование вируса.

За последние десятилетия существенным образом менялись взгляды на тактику ведения женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и CIN. Так, в конце XX в. применялась в основном агрессивная, деструктивная тактика, однако в начале XXI в., с накоплением опыта, появлением новых, более эффективных методов обследования, она стала более щадящей, наблюдательной. Появившиеся научные данные доказали, что наличие ВПЧ не приводит к моментальной злокачественной трансформации. Тактика ведения пациенток с CIN может предполагать наблюдение или лечение, что зависит от возраста, мотивации, соматического состояния женщины, возможностей врача.

Современная тактика ведения больных с патологией шейки матки должна базироваться на данных доказательной медицины и быть обоснованной. Необходимо придерживаться новой международной классификации кольпоскопических терминов (Рио-де-Жанейро, 2011), которая отражает современные научные достижения и позволяет обеспечить преемственность между специалистами. При CIN I в связи с высокой частотой спонтанной регрессии и низким (12-13%) уровнем прогрессии (Минкина Г.Н., 2012) рекомендуется тщательный цитологический контроль и последующее кольпоскопическое наблюдение через 6 и 12 мес без активного лечения; при CIN II – деструктивная терапия (зона трансформации [ЗТ] I типа) или эксцизия (ЗТ II-III типа); при CIN III пациентку следует направить к онкологу.

Показания для проведения эксцизии таковы:

- неудовлетворительные результаты кольпоскопии;
- аномальная ЗТ с наличием аномальных цитологических мазков, по результатам которых определяется плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести (high grade squamous intraepitelial lesion, HSIL);
- возраст > 35 лет.

Следует отметить, что при лечении эктоцервикального поражения ткань должна быть удалена на глубину не менее 6 мм. В гистологическом заключении необходимо указать информацию о размере образца и статусе его краев. При CIN III рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования.

По мнению С.И. Роговской, неудачи при использовании методов локальной деструкции и рецидивирование CIN, а также тот факт, что иммунодефициты являются постоянными элементами вирусных инфекций, которые влияют на тяжесть течения и исход заболевания, доказывают целесообразность применения иммунотерапии. Как отмечает С.Н. Мельникова, недостаточная эффективность противовирусной терапии интерферонами связана с действием белка E_7, который нейтрализует их активность за счет блока генов, индуцируемых интерферонами.

В настоящее время ввиду отсутствия возможностей избирательного воздействия на ВПЧ лечебная тактика направлена на активизацию иммунной защиты организма. Иммунопрепараты повышают вероятность самоэлиминации ВПЧ и способствуют регрессии плоскоклеточного интраэпителиального поражения

(squamous intraepitelial lesion, SIL). При этом они не элиминируют ВПЧ полностью, однако помогают снизить вирусную нагрузку. При персистенции SIL низкой степени тяжести через 1-2 года рекомендуется проведение абляции или эксцизии. Таким образом, динамическое наблюдение является необходимым.

Н.Н. Волошина сообщила результаты проведенного исследования, цель которого состояла в изучении эффективности лечения CIN и определении вирусной нагрузки ВПЧ после деструктивной и комплексной терапии. В исследовании приняли участие 78 женщин, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 45 пациенток с впервые установленным диагнозом CIN. После обследования они получали Аллокин-альфа по 1 мг 6 раз подкожно через день. Во вторую группу вошли 33 пациентки, которым было проведено деструктивное лечение без иммуномодулирующего лечения Аллокином-альфа. Группы были сопоставимы по возрасту и клиническим данным.

Аллокин-альфа – современный противовирусный препарат с локальным иммуномодулирующим действием, практически не имеющий побочных эффектов. Уникальный патентованный цитокиноподобный пептид аллоферон представляет собой синтетический аналог пептида, полученного из насекомых C. vicina (Diptera, Calliphoridae), обладающий выраженной антивирусной, иммунокорригирующей и противоопухолевой активностью. Действие Аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Применение Аллокина-альфа способствует повышению функциональной активности NK-клеток уже в первые часы после инъекции. Повышенная активность этих клеток сохраняется на протяжении 6 мес после окончания курса лечения. Также под действием препарата повышается уровень противовоспалительных цитокинов локально в очаге инфекции. Аллокин-альфа обладает разносторонним иммунонаправленным эффектом: селективно стимулирует активность NK-клеток, усиливает продукцию γ-интерферона NK-клетками в ответ на стимуляцию интерлейкина-12; улучшает распознавание чужеродных антигенов и способствует подавлению очагов репликации вируса; нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета. Все эти механизмы позволяют восстановить и поддержать на стабильно высоком уровне наиболее важные звенья противовирусной и антибактериальной защиты организма, достичь элиминации инфекции и предупредить ее рецидивирование. При лечении ПВИ рекомендуется проведение шести инъекций препарата через день, при наличии внешних проявлений ВПЧ – в комплексе с деструктивными методами.

Пациенткам обеих групп были проведены цитологическое, кольпоскопическое исследование, а также качественный и количественный анализ на присутствие ВПЧ высокого онкогенного риска. По показаниям выполняли биопсию с патогистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В результате было верифицировано 35 случаев CIN I, 28 – CIN II, 15 – CIN III. Женщинам с CIN II, CIN III после подготовительной санации проведена эксцизия патологических участков шейки матки в пределах здоровой ткани.

Результаты исследования были таковы:

- через 3 мес после проведения санации шейки матки и противовирусного лечения (без деструкции эпителия) нормализация кольпоскопической и цитологической картины наблюдалась у девяти (20%) пациенток первой группы с CIN I;
- у 40% лиц первой группы отмечено снижение вирусной нагрузки;
- при цитологическом исследовании признаки SIL и койлоциты, маркеры ПВИ, выявлены у 11 (24%) пациенток первой группы и у 20 (60,6%) – второй;
- через 6 мес после окончательного исследования обнаружено ВПЧ у 11% пациенток первой группы вирусная нагрузка – 3 lg, у 27% пациенток второй группы от 3 lg до 5 lg и у 10% – выше 5 lg;
- после метода качественной ПЦР-диагностики ВПЧ был обнаружен у пяти (11%) лиц первой и у 12 (36%) – второй группы;
- при количественном определении ВПЧ клинически значимая (до 5 lg) вирусная нагрузка была отмечена у 10% женщин второй группы, тогда как у пациенток первой группы таковая не выявлена;
- рецидивы CIN наблюдались у семи (21%) лиц второй группы через 12 мес. После проведения деструктивного лечения и использования иммуномодулирующего препарата Аллокин-альфа случаи рецидивов не были зафиксированы у пациенток первой группы.

По данным M. Cruickshank, частота рецидивов после лечения CIN составляет 10-15%, большинство из них проявляется в течение первых двух лет. В связи с этим наблюдение после лечения является обязательным. При этом чувствительность ВПЧ-теста в идентификации остаточных и рецидивных CIN II-III превосходит аналогичный показатель для цитологического исследования.

Таким образом, количественное определение ВПЧ повышает специфичность исследования и определяет тактику ведения данной категории пациенток. Использование противовирусного и иммуномодулирующего препарата Аллокин-альфа в комплексном лечении CIN значительно улучшает его результаты.

Е.Ю. Глухов, к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург, РФ, представил вниманию слушателей доклад на тему **«Хирургическое лечение тяжелых форм генитального эндометриоза с использованием радиоволновой хирургии и аргоноплазменной коагуляции».**

Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости. Его частота в общей популяции составляет 7-10%, среди пациенток с бесплодием – 30-50%, с тазовой болью – 75-80%.

Эндометриозом болеют 176 млн женщин в возрасте 15-49 лет, 117 млн – до 30 лет, 35 млн – до 19 лет. Средний возраст начала заболевания и установления диагноза составляет 20,1 ± 6,8 и 27,2 ± 7,5 года соответственно. Таким образом, от начала заболевания до момента установления диагноза проходит, как правило, 7 лет. Частота гистерэктомий при эндометриозе достигает 25%, из них 10% производится у лиц в возрасте до 30 лет, 57% – до 37 лет.

В результате обследования 359 пациенток данной категории в МБУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга с 1998 по 2008 г. выявлено, что генитальный эндометриоз I стадии встречается у 11% женщин, II – у 24%, III – у 24%, IV стадии – у 41% лиц. В зависимости от локализации эндометриоидного процесса распределение больных выглядело следующим образом:

- яичники – 229 (64%), двухсторонние кисты – 58 (25%);
- брюшина – 198 (55%), глубокий эндометриоз – 115 (58%), с вовлечением мочеточника – 28 (24,3%);
- крестцово-маточные связки – 204 (57%);
- ретроцервикальный эндометриоз – 65 (18%);
- кишечник – 106 (29,5%): прямая кишка – 95 (89,6%), сигмовидная – 8 (7,5%), тонкая кишка – 3 (2,9%);
- мочевой пузырь – 3 (0,8%).

При этом сочетание двух и более локализаций эндометриоидных очагов встречалось в 68% случаев, трех и более – в 57,5%.

В анамнезе пациенток имели место альгодисменорея с момента наступления менархе, часто рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза с незначительным и кратковременным эффектом от лечения, частые острые респираторные вирусные заболевания, депрессия, раздражительность, плаксивость. У 10% женщин с эндометриозом был отмечен отягощенный семейный анамнез. Больные предъявляли жалобы на циклическую боль, бесплодие, диспареунию, менометроррагию.

При инфильтративном эндометриозе в первую очередь следует проводить влагалищное и ректальное исследование. Дополнительные методы диагностики включают УЗД, ректороманоскопию, колоноскопию, экскреторную урографию, цистоскопию, МРТ. Следует отметить, что ультрасонография (особенно трансвагинальная) в диагностике эндометрием обладает высокой чувствительностью (84-90%) и специфичностью (до 100%) (Somigliana E. et al., 2006). При подозрении на глубокий эндометриоз позадишеечного пространства с целью определения размеров инфильтрата и глубины инвазии проводят трансректальное УЗИ.

Ниже представлены последовательные этапы лечения эндометриоза.

1. Интенсивный этап: хирургическое удаление очагов эндометриоза.

2. Достижение атрофии гетеротопий эндометрия: применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), прогестагенов, гормональных контрацептивов.

3. Реабилитационный этап: контрацепция, восстановление фертильности.

Целью хирургического лечения является удаление эндометриоидных очагов для ликвидации боли и восстановления фертильности. Эффективность лечения эндометриоза зависит от хирургического мастерства врача (SOGS clinical practice guidelines, 2011).

К основным критериям эффективности лечения эндометриоза относят:

- отсутствие клинических проявлений заболевания (боль, диспареуния, менометроррагия);
- данные гистероскопии, цистоскопии, контрольной лапароскопии;
- результаты определения уровня СА-125 в динамике (достоверность всего 40-60%);
- данные УЗИ в динамике;
- наступление беременности, завершившейся родами.

Необходимо отметить, что диссекция мочеточника является необходимой превентивной процедурой при иссечении ретроцервикального и инфильтративного эндометриоза крестцово-маточных связок при подозрении на близкое расположение мочеточника к зоне хирургического воздействия.

Основные принципы лечебной тактики наружно-внутреннего эндометриоза таковы (SOGC clinical practice guidelines, 2011):

- проведение гормональной терапии длительными курсами в течение продолжительного периода времени не оказывает эффекта и приводит к запущенным распространенным формам эндометриоза;
- назначение длительного курса гормонотерапии при изначально тяжелых формах эндометриоза без последующего хирургического лечения является неэффективным;
- оперативное вмешательство – основной метод лечения эндометриоза;
- основой профилактики рецидивирования является ранняя диагностика легкой и среднетяжелой форм эндометриоза и применение активной комбинированной тактики (хирургическое лечение и медикаментозная терапия).

При выборе противорецидивной терапии, которая может предполагать использование аГнРГ, диеногеста, комбинированных оральных контрацептивов (КОК), дидрогестерона или же отказ от применения лекарственных средств, важно руководствоваться принципом индивидуального подхода.

Эндометриомы яичников рецидивируют у 30% пациенток после лапароскопической эксцизии. Частота рецидива эндометриоза после хирургического лечения составляет 40-50% в течение 5 лет (Koga K. et al., 2006). Причинами рецидива данного заболевания являются: проведение нерадикальной операции, неполноценная противорецидивная и реабилитационная терапия, неясность патогенеза эндометриоза.

Выполнение нерадикальной операции может быть связано с неполноценной дооперационной диагностикой локализации и тяжести эндометриоидного процесса, недостатком знаний и технических навыков врача, недостаточным оснащением операционной (низкое

качество и узкий спектр оборудования и инструментария), неготовностью хирургической бригады.

Докладчик привел результаты исследований, согласно которым у 14 пациенток с тяжелым эндометриозом через 5-12 мес после операции (на фоне терапии аГнРГ) была проведена контрольная лапароскопия. При этом в семи (50%) случаях были найдены и удалены очаги эндометриоза.

Существуют следующие пути улучшения результатов хирургического лечения тяжелого эндометриоза:

- тщательное предоперационное обследование пациентки;
- специальная подготовка оперирующего врача и хирургической бригады;
- проведение только радикальной операции;
- обязательная диссекция мочеточников при подозрении на их вовлечение в эндометриоидный инфильтрат;
- широкое использование аргоноплазменной коагуляции (АПК);
- выполнение контрольной лапароскопии при тяжелых формах эндометриоза и нерадикальной операции;
- полноценная послеоперационная терапия.

С 2007 по 2012 г. в гинекологическом отделении МБУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга прооперировано 143 пациентки с генитальным эндометриозом с использованием АПК. Е.Ю. Глухов привел данные собственного проспективного исследования, в котором изучали результаты хирургического лечения у 59 женщин с эндометриозом, средний возраст которых составил 32,3 ± 1 год. У 43 (72,9%) лиц было диагностировано бесплодие, из них у 30 (70%) – первичное. Выраженный болевой синдром послужил причиной операции в 16 (27,1%) случаях. Сопутствующий спаечный процесс III-IV степени тяжести отмечен у 49 (89%) пациенток, рецидивирующий эндометриоз (одна-пять операций в анамнезе) – у 22 (37,3%). АПК при проведении операции была выполнена в 42 (71,2%) случаях. Локализация процесса выглядела следующим образом: ретроцервикальный инфильтрат – 26 (44,2%) случаев, инфильтрат крестцово-маточных связок – 23 (39%), эндометриоидные кисты – 24 (40,7%), узловой аденомиоз – 2 (3,4%), эндометриоз брюшины – 44 (74,5%) .

Согласно классификации Американского общества фертильности, при оценке степени тяжести заболевания среди 59 пациенток не выявлено ни одного случая эндометриоза I степени; II степень тяжести процесса отмечена у девяти (15,2%), III – у 21 (35,6%), IV – у 29 (49,2%) лиц. По классификации ретроцервикального эндометриоза В.Н. Куликова, Л.В. Адамян у 10 из 49 женщин (20,3%) наблюдался эндометриоз II степени тяжести, у 18 (36,7) – III, у 22 (45%) – IV степени; наличие эндометриоза I степени тяжести не зафиксировано.

У 13 из 49 больных тяжелым инфильтративным эндометриозом, у которых применяли АПК, через 5-11 мес на фоне терапии аГнРГ (восемь женщин) и диеногестом (пять пациенток) проведена повторная лапароскопия. Так, эндометриоз был обнаружен и удален у одной (7,7%) женщины с наличием кисты на фоне терапии препаратом диеногеста. Прогрессирование эндометриоза через 3 мес после контрольной лапароскопии выявлено у одной (7,7%) больной после проведения нерадикальной операции.

Следует отметить, что до операции у всех 13 (100%) пациенток имел место спаечный процесс III-IV степени тяжести, при контрольной лапароскопии он отмечен лишь у четверых (31%) лиц.

Из 17 пациенток, у которых не проводили АПК, беременность наступила у четырех (28,6%), при этом у одной женщины имела место замершая беременность, еще у одной – самопроизвольный выкидыш, у двух – беременность закончилась родами. При выполнении АПК беременность наступила у 10 (34,5%) из 42 пациенток, из них у четырех – с применением ЭКО. Замершая беременность зафиксирована у трех лиц (при ЭКО – у двух), самопроизвольный выкидыш – у одной, у четырех женщин беременность закончилась родами. В настоящее время беременность прогрессирует у двух пациенток, в стадии подготовки находятся шесть женщин.

Болевой синдром через 5 мес-2 года после операции без применения АПК полностью отсутствовал у семи (50%) лиц, был незначительно выражен у четырех (28,6%), остался без изменений у трех (21,4%) пациенток; при использовании АПК – у 21 (72,4%), семи (24,2%), двух (6,9%) женщин соответственно.

Использование АПК при хирургическом лечении эндометриоза сопровождается следующими эффектами:

- надежным гемостазом;
- активизацией репаративных процессов в тканях (быстрая мезотелизация, состоятельный рубец);
- антимикробным действием;
- повышением абластичности оперативного вмешательства;
- эффективным и быстрым удалением поверхностного эндометриоза брюшины и кишечника, маточных труб;
- минимизацией спаечного процесса.

Повторная (контрольная) лапароскопия является целесообразным мероприятием, поскольку при ее проведении существует возможность:

- улучшить репродуктивный прогноз пациентки путем выполнения адгезиолизиса (сальпинго-овариолизиса);
- оценить состояние маточных труб (восстановление проходимости, удаление);
- выявить рецидив заболевания при наличии болевого синдрома;
- снизить вероятность рецидива при инфильтративном эндометриозе;
- объективно оценить эффективность комплексного лечения.

Пациентки с инвазивными формами эндометриоза, при котором в патологический процесс вовлечен кишечник или мочевой пузырь, должны быть прооперированы врачами, имеющими соответствующий опыт или прошедшими специальное обучение касательно ведения таких случаев на основе междисциплинарного подхода (Singh S.S. et al., 2009).

Подготовила Анастасия Классен

Невынашивание беременности: инфекционные факторы

Ю.Э. Доброхотова, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Невынашивание беременности является одной из важнейших проблем акушерства и гинекологии. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о множестве причин, способных нарушить нормальное течение беременности. Одной из наиболее частых причин прерывания беременности является инфекция.

Невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности до 37 нед. Прерывание беременности до 22 нед называется самопроизвольным абортом, прерывание на сроках 28-37 нед – преждевременными родами. Если происходит прерывание беременности на сроках 22-28 нед, то согласно номенклатуре ВОЗ, это относят к очень ранним преждевременным родам. По рекомендациям ВОЗ, учет перинатальной смертности осуществляется с 22-й недели беременности с массой плода 500 г. В России при прерывании беременности на этих сроках (22-28 нед) учет перинатальной смертности проводится, если новорожденный погибает по истечении 7 дней после рождения.

Этиопатогенез. Среди причин преждевременного прерывания беременности одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания. Невынашивание может быть следствием воспалительных заболеваний органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы, а также непосредственно инфекции генитального тракта.

Гормональные сдвиги во время беременности, изменения иммунологической реактивности могут активировать инфекцию, оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, а также на плод и адаптацию новорожденного ребенка.

Учение о нормальной микрофлоре организма человека в настоящее время находится в центре внимания клинических микробиологов. Это связано с тем, что на фоне урбанизации человеческого общества и с нарастанием экологических проблем, в эру антибиотиков и в условиях действия других факторов, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в сложившихся биоценозах организма.

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового составов нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав нормального микроценоза.

Результаты современных исследований позволяют характеризовать вагинальную экосистему как весьма динамическую и многокомпонентную по видовому составу. Строгая эстрогензависимость является ее отличительной особенностью и объясняет динамическую изменчивость в разные периоды жизни женщины, а также на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте.

У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 6-8,5 КОЕ/мл и состоит из разнообразных видов, число которых может достигать 40 и более. Доминирующими бактериями влагалищной среды являются *Lactobacillus spp.* (45-98%), в основном микроаэрофилы. Значительно меньшую часть составляют облигатно-анаэробные виды лактобацилл.

Ацидофильная флора является микроэкологическим барьером на пути проникновения экзогенных микроорганизмов во влагалище. Лактобактерии играют важную роль в поддержании нормального сбалансированного состояния в экосистеме. Они значительно преобладают над другими микроорганизмами в течение всей беременности, обеспечивая защитный механизм путем конкуренции с патогенными микроорганизмами и поддержания кислой среды во влагалище. Существует мнение, что защитные

свойства лактобактерий осуществляются за счет продуцирования ими так называемых эндобиотиков – веществ, действие которых подобно антибиотикам. Кроме лактобактерий, у беременных с нормальным биоценозом влагалища выделяют сапрофитные и УПМ: бифидобактерии, коринебактерии и пропионобактерии. Сопутствующая микрофлора представлена в основном аэробными, факультативно-анаэробными и строгими анаэробными микроорганизмами. Они являются синергистами основной влагалищной микрофлоры. Их удельный вес в сумме не превышает 15%.

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела эпителий влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается. Создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. В связи с постоянно низкими показателями pH (3,8-4,2) создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзиторной группы, таких как микоплазмы и грибы.

У пациенток с угрозой прерывания беременности общее количество микроорганизмов увеличивалось на несколько порядков и составляло 10^{10}-10^{12} КОЕ/мл. Анализ видовой структуры показал, что в микрофлоре влагалища при невынашивании беременности преобладал анаэробный компонент. Строгие анаэробы в этой группе беременных обнаруживались в 100% случаев в титре 10^{7} КОЕ/мл. Соотношение анаэробов к аэробам составляло 2,5:1,0. Противоположные результаты отмечены для лактобацилл (Цвелев Ю.В. и соавт., 1995; Сидельникова В.М. и соавт., 2004).

Классификация. Несмотря на наличие колонизационной резистентности, влагалищная микрофлора чрезвычайно чувствительна к эндогенным и экзогенным факторам. Любое изменение экосистемы влагалища сопряжено с развитием четырех инфекций нижнего полового тракта: бактериального вагиноза (БВ), микотического, неспецифического и протозойного вагинита. В 2001 г. G.G. Donders et al. предложили термин «аэробный вагинит», чтобы идентифицировать новое патологическое состояние, которое, по мнению авторов, не является ни БВ, ни неспецифическим вагинитом. При аэробном вагините значительно повышается частота выделения грамположительных кокков: *Streptococcus agalactiae* (особенно стрептококки группы В), *Staphylococcus aureus, Enterococcus spp.* и грамотрицательных микробов семейства *Enterobacteriaceae,* особенно *Escherichia coli.*

Для аэробного вагинита характерны гиперемия влагалища и зуд. При лабораторных анализах диагностируются дефицит лактобактерий и повышение лейкоцитов. Таким образом, аэробный вагинит обусловлен действием исключительно аэробных УПМ. Считается, что аэробный вагинит может стать более значимым фактором риска в отношении акушерских осложнений, таких как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды. Однако четкой грани между аэробным вагинитом и неспецифическим вагинитом не существует.

Дисбиоз влагалища обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции (ВУИ).

Многими исследователями отмечена связь между дисбиозом влагалища и неблагоприятным исходом беременности. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ возрастает в 2,6-3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5-5,8 раза чаще.

На фоне БВ резко повышается риск заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), а также происходит манифестация латентной вирусной инфекции. Это объясняется низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей при БВ, а также высокими показателями pH влагалищного содержимого.

Особое место занимают осложнения, связанные с общностью многих антигенов УПМ и тканевых антигенов организма хозяина. В частности, УПМ вырабатывают фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниональных эпителия, которые являются триггерами родовой деятельности. Поэтому при восходящем инфицировании плода, когда бактерии проникают из влагалища в околоплодные воды (часто через неповрежденные оболочки) и размножаются в них, развивается синдром инфекции околоплодных вод. В большом количестве накапливаются микробные фосфолипазы, которые запускают синтез простагландинов P_2 и E_2 из тканевых фосфолипидов амниональных эпителия. Это приводит к развитию родовой деятельности на любом сроке беременности. Одновременно происходит внутриутробное заражение плода при аспирации и заглатывании им околоплодных вод. Бактериальные фосфолипазы разрушают сурфактант легочной ткани плода, в результате чего ребенок рождается с клиническими проявлениями респираторного дистресс-синдрома, генез которого связан не с гипоксией, а отражает патогенетические этапы дисбиоза гениталий.

Диагноз БВ ставится на основании не менее трех основных признаков:

- наличие гомогенных обильных выделений с характерным запахом;
- повышение pH влагалищного содержимого > 4,5;
- наличие ключевых клеток в мазках;
- отсутствие или резкое уменьшение количества лактобацилл.

Для диагноза урогенитального кандидоза (УГК) необходим качественный учет выросших колоний гриба при бактериологическом исследовании, чтобы определить диагностически значимые

цифры – 10^4-10^6 КОЕ/л. У 20% здоровых женщин в мазках находят единичные клетки дрожжеподобного гриба.

Характерными признаками УГК являются:

- образование серо-белых налетов небольших размеров на слизистой;
- выделения в виде серозного экссудата, гноевидные, творожистые, густые, сливкообразные;
- зуд, жжение;
- болезненность в области расчесов;
- болезненность при мочеиспускании.

Диагноз неспецифического вагинита и/или аэробного вагинита ставится на основании увеличения количества микрофлоры, повышения ее аэробного компонента, увеличения числа лейкоцитов. При этом заболевании влагалища отмечаются, как правило, характерные симптомы, такие как гиперемия, зуд, увеличение влагалищных выделений.

Смешанные инфекции или заболевания, связанные с выраженным дисбалансом в составе микроценоза влагалища, имеют место в 25-30% случаев клинически выраженных проявлений. Около 50% нарушений состава микроценоза влагалища протекают без клинических проявлений, хотя бессимптомные формы заболевания влияют на репродуктивное здоровье женщин едва ли не более значимо, чем симптоматические, так как остаются невыявленными и, следовательно, нелеченными.

С учетом вышеизложенного диагностика инфекционной патологии влагалища наряду с выявлением абсолютных патогенов (возбудителей ИППП) должна включать характеристику состава вагинального микроценоза. При обнаружении патологии результаты комплексного микробиологического обследования должны служить обоснованием для проведения целенаправленного этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормоценоза влагалища.

При беременности БВ встречается в 39,7%, УГК – в 32,2%, а неспецифический (аэробный) вагинит – в 20% случаев. Эти патологические состояния влагалища могут стать причиной осложнения беременности сами по себе, а также благоприятным фоном для развития ИППП (Липова, 2001).

Пути инфицирования плодного яйца

Возможны следующие пути инфицирования:

- восходящий;
- гематогенный;
- трансдецидуальный;
- нисходящий;
- смешанный.

Восходящая инфекция характерна для УПМ родовых путей. Гематогенный путь инфицирования наблюдается при наличии воспалительного очага, расположенного экстрагенитально или в миометрии. При трансдецидуальном пути очаг инфекции расположен под эндометрием. При нисходящем пути инфекция проникает через маточные трубы при острой хирургической патологии.

Патогенез инфицирования плодного яйца

Нарушение микроценоза родовых путей приводит не только к резкому повышению риска контаминации условно-патогенными возбудителями, но и повреждает биологический барьер секрета влагалища и канала шейки матки.

На фоне любого изменения биохимического и микробного состава вагинального секрета на первых этапах происходят компенсаторные изменения: в секрете цервикального канала увеличивается число полиморфноклеточных лейкоцитов и повышается их макрофагальная активность, выделяется больше секреторного IgA, увеличивается количество слизи.

Следующим этапом интраканаликулярного распространения инфекции является преимущественно развитие эктопий шейки матки (60-70%) (Стрижаков, 2001).

Клиническим проявлением дальнейшего восходящего инфицирования следует рассматривать появление угрозы прерывания беременности.

При дальнейшем распространении инфекции в процесс вовлекаются околоплодные оболочки. Плодные оболочки проницаемы для многих УПМ, поэтому заражение плода может произойти и при целом плодном пузыре. Возбудитель проникает в околоплодные воды, происходит его интенсивное размножение и накопление, формируется очаг инфекции, и плод оказывается в инфицированной среде. Бактериостатический эффект околоплодных вод длится от 3 до 12 ч.

Помимо воздействия фосфолипаз (при взаимодействии их с амниональными фосфолипидами запускается арахидоновый каскад), некоторые бактерии вырабатывают эндотоксины и повреждающие субстанции, что вызывает реакцию местного воспаления также с повышением концентрации простагландинов. Развивается родовая деятельность и/или разрыв оболочек.

Кроме того, возникает *синдром инфекции околоплодных вод,* к проявлениям которого относятся заражение плода, хориодецидуит, хорионит, плацентит, многоводие.

Васкулиты в децидуальной оболочке, стволовых и терминальных ворсинах приводят к облитерации сосудов, тромбозам, нарушению созревания ворсин, появлению инфарктов, кальцинатов, отложений фибриноида, что проявляется в форме преждевременного созревания плаценты; вызывают развитие гипоксии плода. Плацентарная недостаточность (ПН) наблюдается у 60-70% беременных с генитальной инфекцией. Морфологические и функциональные изменения в плаценте приводят к задержке роста плода (ЗРП).

Влияние урогенитальной инфекции (УГИ) на течение беременности

Частыми *осложнениями беременности* при УГИ являются: самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, неразвивающаяся беременность, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование. ВУИ является значимой причиной репродуктивных потерь. Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности колеблется от 5,7 до 27,4%, мертворождаемость достигает 16,8%.

Возможными *осложнениями послеродового периода* при УГИ являются метроэндометрит, перитонит, сепсис.

Существующие эхографические признаки ВУИ подразделяются на следующие группы: патология амниона и хориона, полостные и подкожные отеки, кальцификаты во внутренних органах плода, изменения эхогенности внутренних органов плода.

При гестозе первые гемодинамические нарушения выявляются в маточно-плацентарном звене. Допплерометрическим критерием ПН на фоне ВУИ является первичное повышение сосудистой резистентности в плодовом звене кровообращения (терминальные ветви артерии пуповины), что, вероятно, связано с васкулитами и тромбозом сосудов плодовой части плаценты на фоне хорионита (плацентита).

Клинические проявления и тяжесть течения ВУИ зависят от вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения, уровня иммунной активности организма, стадии инфекционного процесса у беременной, срока гестации в момент инфицирования и путей проникновения возбудителя в организм беременной.

При ВУИ, возникающих в первые три месяца беременности, характерны инфицированные эмбриопатии, к которым относятся истинные пороки развития, первичная ПН, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш.

При возникновении ВУИ после трех месяцев гестации развиваются инфекционные фетопатии: внутриутробная ЗРП, вторичная ПН, структурные аномалии, собственно инфекционное поражение плода.

Лечение

Среди **вагинитов** чаще выявляются полимикробные процессы. Сами по себе вагиниты не представляют угрозы здоровью, но осложнения, связанные с ними, могут вызывать угрозу здоровью и жизни пациенток. В связи с этим, по мнению Е.Ф. Кира, рациональное и эффективное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов представляет непростую, но чрезвычайно важную задачу. Принципы лечения вагинитов со временем менялись. Ранее применяли местное спринцевание антисептиками, затем использовали системные антибиотики. В настоящее время предпочтение отдают местному применению антибактериальных средств. Для лечения вагинитов наиболее предпочтительно местное применение препаратов с широким спектром антимикробного действия.

Преимущества местной терапии при лечении вагинитов:

- создание высокой концентрации лекарства в очаге воспаления;
- отсутствие системных эффектов;
- снижение дозы лекарства;
- снижение риска развития резистентности к действующим компонентам;
- отсутствие системного воздействия.

Таким образом, для лечения неспецифических воспалительных процессов урогенитального тракта целесообразно применение комбинированных местнодействующих препаратов широкого спектра действия. Препараты местного действия значительно повышают эффективность лечения, непосредственно доставляя лекарство к очагу воспаления. Они также снижают риск развития резистентных форм микроорганизмов и вероятность перехода воспалительного процесса в хроническую форму. При применении препаратов местного действия отсутствуют нежелательные системные эффекты.

Хламидиоз – одно из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем. В последние годы наблюдается рост заболеваемости, что связывают с медленным развитием симптомов заболевания и поздней обращаемостью к врачу. Клиническими формами генитального хламидиоза у беременных чаще всего являются цервицит, гипертрофический эктропион; отмечается кровоточивость слизистой цервикального канала, часто присоединяется кольпит (трихомонадный, кандидозный).

Для лечения хламидиоза у беременных женщин используют следующие схемы антибактериальной терапии:

- эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7-10 дней;
- ровамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- вильпрафен 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- азитромицин 1 г однократно.

Антибактериальные препараты системного действия можно применять после 14-й недели беременности, когда завершается процесс органогенеза.

Микоплазменная и уреаплазменная инфекции. Лечение микоплазменной и уреаплазменной инфекций проводится по одной из следующих схем:

- азитромицин (сумамед) 1 г однократно (если свежий процесс); 1 г/сут и по 500 мг/сут в течение 4 сут, если процесс хронический;

- эритромицин 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7-10 дней;
- вильпрафен 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Герпетическая инфекция. При хронической герпетической инфекции риск заражения у плода равен примерно 1%, при остром процессе или обострении хронического – 40%. Летальность новорожденных составляет 50%. При первичном инфицировании на ранних сроках показано прерывание беременности.

Лечение беременных при герпетической инфекции:

- ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5-10 дней, конец II и III триместры;
- валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-10 дней, III триместр;
- фамцикловир 125 мг 3 раза в день в течение 5-10 сут, III триместр;
- иммуноглобулин нижегородский по 25 мг через день № 3;
- габриглобин по 25 мг внутривенно через день № 3;
- октагам по 2,5 г через день № 2; при активации – 5,0 г через день № 3;
- другие препараты иммуноглобулинов (пентаглобин, гамимун, интраглобин);
- интерфероны – полудан, виферон, генферон, кипферон в течение 5-10 дней;
- иммуномодуляторы: имунофан, деринат;
- метаболическая терапия.

Цитомегаловирусной инфекции:

- валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-10 дней, III триместр;
- иммунотерапия (как при герпетической инфекции).

Бактериального вагиноза:

- нео-пенотран, далацин, гексикон, тантум роза и др.;
- метронидазол местно, перорально; тинидазол.

Кандидоза:

- Полижинакс, нео-пенотран, гино-певарил, пимафуцин, гексикон, тантум роза и др.;
- клотримазол, пимафуцин перорально.

Неспецифический (и/или аэробный) вагинит

Вагиниты целесообразно лечить современными антибактериальными средствами широкого спектра действия. К таким препаратам относится Полижинакс. В состав препарата Полижинакс входит неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ. Неомицина сульфат оказывает широкое антибактериальное действие на грамположительные (*S. aureus,* коринебактерии) и несколько меньше на грамотрицательные микроорганизмы. Полимиксин В сульфат высокоэффективен в отношении грамотрицательной палочковой флоры (*E. coli, Enterococcus faecium, Proteus vulgaris, Klebsiella*, синегнойная палочка, *Ureaplasma*). Нистатин обладает фунгистатическим и фунгицидным действием в отношении *Candida albicans, Cryptococcus, Histoplasma.*

Таким образом, комбинированный состав Полижинакса позволяет воздействовать на самые распространенные инфекции, встречающиеся в акушерстве и гинекологии. Основные показания к применению препарата: неспецифические бактериальные вульвовагиниты, кандидозные вульвовагиниты, смешанные вульвовагиниты.

В состав Полижинакса входят диметикон, гидрогенизированное соевое масло. Диметикон обеспечивает быстрое и равномерное распределение лекарства во всех складках влагалища, улучшает взаимодействие антибиотиков с воспаленной стенкой влагалища, обладает успокаивающим противозудным действием, способствует репарационному эффекту, блокирует абсорбцию лекарственных веществ, исключая системный эффект антибиотиков. Масло сои содержит витамины А, D, Е, соевый лецитин, аминокислоты, фосфолипиды и обладает противовоспалительным действием, уменьшая зуд, отек, боль, а также имеет выраженный репарационный эффект.

Полижинакс возможно использовать у беременных во II и III триместрах при смешанных бактериальных, бактериально-кандидозных, кандидозных вульвовагинитах.

Полижинакс обладает выгодным сочетанием высокой эффективности в отношении неспецифической бактериальной, кандидозной, смешанной микрофлоры и активного лечебного противовоспалительного действия в отношении слизистой влагалища, которое проявляется быстро благодаря диметикону и лечебным компонентам масла сои. Немаловажным является возможность быстрого достижения противовоспалительного клинического эффекта без применения гормона, что имеет особое значение при всех вирусных инфекциях.

Данный препарат также используют с профилактической целью при подготовке к естественному родоразрешению и перед операцией кесарева сечения.

Полижинакс применяют по 1 капсуле на ночь, вводя во влагалище, в течение 12 дней. В целях профилактики перед родами или перед операцией кесарева сечения – по 1 капсуле на ночь в течение 6 дней.

Токсоплазмоз

Антитела IgG к токсоплазме выявляются у 37-55% женщин. Для плода крайне опасна первичная инфекция в I триместре беременности. Латентный токсоплазмоз в лечении не нуждается. Выявление острой фазы токсоплазмоза – определение IgM и одновременно IgG и IgM – требует проведения лечения. Лечение возможно во II и III триместрах беременности.

Лечение токсоплазмоза у беременных:

- эритромицин 0,5 г 4 раза в сутки в течение 10-14 сут;

- ровамицин 3 млн МЕ 3 раза в сутки в течение 14-21 сут.

Лечение проводят по 2-3 курса во II и III триместрах.

Инфекции мочевыводящих путей:

- ампициллин 1,0 г 4 раза в день в течение 14 дней; при асимптомном течении – 250 мг 4 раза в день в течение 14 дней;
- цефуроксим 250 мг 2 раза в день в течение 14 сут;
- аугментин, амоксиклав, тиментин по схеме;
- монурал (фосфомицина трометамол) однократно.

После проведения курсов антибактериального лечения обязательным является пробиотическая терапия при отсутствии кандидоза: лактогин перорально, жлемик, лактобактерин свечи и др.

Тактика ведения беременных с угрозой прерывания беременности инфекционного генеза представлена ниже.

- *Иммунотерапия*: габриглобин по 25 мг через день № 3; октагам по 2,5 г через день № 2.
- *Нормализация гемостазиограммы* (антиагреганты, низкомолекулярный гепарин, реополиглюкин, пиявит).
- *Профилактика и лечение ПН* (хофитол, лимонтар, элькар, актовегин, троксевазин, антианемическая терапия).
- *Спазмолитическая терапия* – магнерот, магне B_6.
- *Химиотерапия*: герпетическая инфекция – ацикловир, валацикловир.
- *Антибактериальная терапия* – вильпрафен, эритромицин, ровамицин.
- *Гормонотерапия* (по показаниям) – утрожестан, дексаметазон, метипред.
- *Гепатопротекторы, антиоксиданты* – хофитол, фолиевая кислота, карсил, витамин Е.
- *Метаболическая терапия.*
- *Профилактика дисбиоза влагалища.*

Таким образом, можно сделать вывод, что именно инфекция играет преимущественную роль в генезе невынашивания беременности, запуская и другие механизмы: антифосфолипидный синдром, иммунные и иммунологические факторы. В то же время своевременное выявление и обоснованная, эффективная терапия позволяют сохранить и пролонгировать беременность, с положительным исходом для матери и новорожденного.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Українська асоціація остеопорозу
Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України
Науково-дослідний інститут травматології та ортопедії
Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Кістково-м'язова система: від дитинства до старості»,** що буде проходити **28-29 листопада 2013 р.** в м. Донецьку. Учасники конференції – педіатри, ревматологи, терапевти, ортопеди-травматологи, рентгенологи, геріатри, неврологи, сімейні лікарі.

Основні питання конференції:

- фізіологія кістково-м'язової системи;
- особливості морфогенезу кісткової та хрящової тканини;
- прискорене старіння кістково-м'язової системи;
- епідеміологія захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку;
- механізми розвитку захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку;
- остеопороз, остеоартроз, менопауза та андропауза;
- захворювання кістково-м'язової системи у дітей;
- роль екологічних чинників у формуванні піку кісткової маси та в прискореному старінні кістково-м'язової системи;
- клініко-рентгенологічні особливості остеопорозу та остеоартрозу;
- діагностика захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку;
- профілактика та лікування захворювань кістково-м'язової системи в осіб різного віку.

Конференція буде проходити у вигляді пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів (лекцій, усних і стендових доповідей), круглих столів.

Друковані матеріали, реєстраційну картку та копію квитанції про сплату (30 грн – одна сторінка тексту) надсилати на e-mail: okfpodac@ukr.net до 1 вересня 2013 р. Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі «Проблеми остеології».

Контактні дані:

- ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова» НАМН України, вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114;
- тел.: (044) 431-05-50; факс: (044) 430-41-74 – Дзерович Наталія Іванівна (відповідальний секретар).

Оргкомітет

Скрининг рака шейки матки
Рекомендации ACS-2012

В данной статье представлен обзор обновленных рекомендаций Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS) по скринингу и раннему выявлению предраковых состояний и рака шейки матки (РШМ). При их создании были использованы материалы недавно состоявшегося симпозиума, участниками которого стали ACS, Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP), Американское общество клинической патологии (American Society for Clinical Pathology, ASCP) и еще 25 других организаций. Новый документ касается лиц соответствующих возрастных категорий, подлежащих скринингу, и включает рекомендации относительно проведения цитологического исследования, тестирования на наличие высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), наблюдения женщин по окончании скрининга, а также определения возраста, при котором следует прекратить его выполнение. Кроме того, рассматриваются данные относительно ВПЧ-тестирования в качестве основного скринингового метода в будущем и принципы обследования женщин, вакцинированных против ВПЧ 16-го и 18-го типов.

Последний раз рекомендации ACS по раннему выявлению РШМ пересматривались в 2002 г., когда впервые была внедрена технология ДНК-тестирования на наличие ВПЧ. С тех пор опубликованы данные многочисленных исследований в поддержку внесения изменений в рекомендации, касающиеся проведения скрининга в разном возрасте, а также неудовлетворительных результатов обследования.

Основополагающие сведения

Проведение высококачественного скрининга с применением цитологического исследования (мазок по Папаниколау, Пап-тест) способствовало значительному снижению смертности от плоскоклеточного РШМ, встречающегося в 80-90% случаев цервикального рака. РШМ как наиболее частая причина смерти женщин от онкопатологии в настоящее время занимает 14-е место в структуре онкологической смертности.

Снижение смертности благодаря скрининговому обследованию связано с:

- повышением выявляемости инвазивного РШМ на ранних стадиях, когда 5-летняя выживаемость составляет около 92%;
- обнаружением и лечением преинвазивных поражений, что снижает общую заболеваемость инвазивным раком.

Сегодня очевидным является тот факт, что наличие персистирующей инфекции, вызванной высокоонкогенными генотипами ВПЧ, является необходимым условием для возникновения РШМ и его непосредственных предшественников – предраковых состояний (цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени, CIN3). Ряд эпидемиологических исследований показал, что почти в 100% случаев при РШМ результат ВПЧ-теста положительный. ВПЧ 16-го типа является наиболее канцерогенным и становится причиной примерно 55-60% всех случаев РШМ; 18-й тип – также один из наиболее канцерогенных генотипов ВПЧ – обусловливает от 10 до 15% всех случаев РШМ. На долю остальных 10 генотипов ВПЧ приходится 25-35% случаев РШМ. ВПЧ вызывает все распространенные и наиболее редкие гистологические формы цервикального рака. ВПЧ 18-го типа приводит в большей степени к развитию аденокарцином, железистого и железисто-плоскоклеточного рака по сравнению с плоскоклеточным раком (32 против 8% соответственно). Установление причинно-следственной связи между ВПЧ и РШМ, наряду с пониманием эпидемиологии и естественного течения ВПЧ-инфекции, привело к появлению новой модели цервикального канцерогенеза: инфицирование ВПЧ, персистенция ВПЧ, прогрессирование предраковых состояний, инвазивный процесс. Понимание указанного патогенетического механизма способствует проведению мероприятий по предотвращению развития РШМ у женщин соответствующих возрастных категорий.

Передача генитальной папилломавирусной инфекции происходит в результате полового контакта. В большинстве случаев пик распространенности ВПЧ приходится на период, длящийся несколько лет после сексуального дебюта, средний возраст которого в США составляет 17 лет. В большинстве (около 90%) случаев ВПЧ-инфекция является транзиторной и не выявляется на протяжении 1-2 лет. Женщины с длительно персистирующей инфекцией относятся к группе риска по развитию предраковых поражений шейки матки. Одно- и двухлетняя персистенция ВПЧ, особенно 16-го типа, является серьезным фактором риска возникновения CIN3 или более тяжелого поражения в дальнейшем. Так,

например, риск развития CIN3 через 5 и более лет стойкого носительства ВПЧ 16-го типа составляет 20-30%. При отсутствии лечения CIN3 вероятность развития инвазивного рака в течение более чем 30-летнего периода достигает 30%. При этом только в 1% случаев после проведенного лечения CIN3 возникнет инвазивный РШМ.

Основная цель скрининга РШМ – предупреждение заболеваемости и снижение смертности от данной патологии. Оптимальная стратегия скрининга предполагает выявление предраковых заболеваний шейки матки, для которых характерна наиболее высокая вероятность прогрессии в инвазивный рак, а также избежание ненужного лечения транзиторной ВПЧ-инфекции и связанных с ней доброкачественных поражений, которые не трансформируются в злокачественные.

Цитологический скрининг (Пап-тест) продемонстрировал высокую эффективность в снижении заболеваемости и смертности от РШМ в тех странах, где доступно качественное медицинское обследование. Достаточно распространенными остаются ложноположительные результаты кольпоцитологии, поскольку большинство цитологических заключений о наличии атипии (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного типа [atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US] или более тяжелое поражение) не связаны с одновременным наличием CIN3 или РШМ. Установление связи между ВПЧ и риском развития РШМ привело к созданию молекулярных тестов для выявления высокоонкогенных типов ВПЧ. Другие типы ВПЧ не ассоциированы с риском развития РШМ, поэтому их определение не следует включать в программу скрининга. Тестирование на наличие низкоонкогенных типов ВПЧ не имеет клинического значения в скрининге РШМ, а также не информативно для оценки риска у женщин, у которых при цитологическом исследовании обнаруживаются патологические изменения.

ВПЧ-тестирование обладает высокой чувствительностью, хотя и более низкой специфичностью. По результатам данного исследования, в сравнении с цитологическим методом, можно определить вероятность развития CIN3+ в течение ближайших 5-15 лет. Включение ВПЧ-тестирования в программу скрининга РШМ улучшит диагностику, увеличит межскрининговые интервалы и таким образом снизит риск возможных нежелательных последствий для женщин (негативное психологическое воздействие обследования, необходимость дополнительных визитов к специалисту, проведение неоправданных диагностических и лечебных процедур).

Следует отметить, что около половины случаев РШМ в США диагностируется у лиц, ранее не проходивших скрининг, а около 10% – у пациенток, которым не проводили обследование в течение последних 5 лет. В настоящее время скрининг РШМ в США не охватывает популяцию женщин, живущих в условиях ограниченных ресурсов, в регионах с недостаточным медицинским обслуживанием. Инвазивный РШМ является одним из тех заболеваний, которые тесно связаны с социально-экономическими, географическими и/или расовыми различиями. Годовые показатели заболеваемости и смертности от РШМ в указанных социальных группах, а также в некоторых странах с низким уровнем дохода в несколько раз выше, чем в общей популяции населения США. Технологические достижения скрининга не окажут существенного влияния на уровень смертности, если им не будет охвачена данная категория населения. Несмотря на внедрение молекулярных скрининг-тестов, возможно, наиболее значимое снижение заболеваемости и смертности от РШМ будет достигнуто при расширении доступа к скрининговой программе (независимо от используемого теста) для тех женщин, которые в настоящее время не обследуются или обследуются недостаточно. Внедрение ВПЧ-тестирования может иметь преимущества по сравнению с теми методами, которые уже успешно используются в качестве скрининга (например кольпоцитология). Так, ВПЧ-тестирование обеспечивает более длительный «безопасный» промежуток времени при отрицательном результате по сравнению с цитологией, а также является целесообразным методом исследования для женщин, которые редко обследуются.

Скрининг: вопросы пользы и вреда

Скрининговые тесты призваны эффективно и точно идентифицировать женщин с предраковыми состояниями и пациенток с высоким риском возникновения РШМ с целью предотвращения прогрессирования данного заболевания путем проведения соответствующего вмешательства. Наличие CIN3 использовалось в качестве критерия чувствительности скрининг-теста для выявления предраковых заболеваний. Это обусловлено тем, что у значительной части женщин с CIN3 существует высокая вероятность развития инвазивного РШМ при отсутствии лечения.

Интервал между скрининговыми исследованиями для каждого конкретного метода должен определяться таким образом, чтобы возникновение инвазивного рака до следующего обследования было наименее вероятным. Поскольку лишь в немногих исследованиях имеется достаточное количество случаев заболеваний РШМ для оценки риска развития рака напрямую, был рассмотрен абсолютный риск возникновения CIN3 до или во время следующего визита как наиболее вероятного фактора развития рака. В определенных случаях также был определен риск инвазивного рака в зависимости от интервалов скрининга после отрицательного результата обследования.

Недостатки скрининга

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция, CIN1 и CIN2 проходят бесследно, не трансформируясь в CIN3 или РШМ. Потенциальный вред обнаружения в ходе скрининга таких поражений, как CIN1 и CIN2, связан с возможной стигматизацией в диагностике инфекций, передающихся половым путем, с дискомфортом от проведения дополнительных диагностических и лечебных процедур, возникновением кровотечения вследствие лечения и в долгосрочной перспективе – с повышением риска осложнений беременности (преждевременные роды и др.). Хотя любой ложноположительный результат обследования вызывает беспокойство или другое психологическое расстройство у пациентки, критерий качества жизни редко оценивается в контролируемых клинических исследованиях по скринингу.

Стратегии, основанные на оценке риска

Предотвращение всех случаев РШМ является невозможным. Не существует скрининг-теста, имеющего идеальную чувствительность и, следовательно, после любого обследования существует минимальный риск развития рака. Быстропрогрессирующий РШМ, встречающийся у девочек в подростковом периоде и в 20-летнем возрасте, иногда невозможно предотвратить с помощью скрининговых программ.

Степень риска определяется путем оценки цитологического исследования только в качестве ориентира. Цитология как скрининговый метод, применяющийся каждые 2-3 года, включена в действующие протоколы обследования в большинстве развитых стран мира и является стандартным методом исследования в США.

Оптимальный баланс пользы и вреда должен быть установлен таким образом, чтобы достигалось равновесие между частотой проведения скрининга и выявлением основных доброкачественных проявлений ВПЧ-инфекции или их аналогов (т.к. LSIL – низкая степень внутриэпителиального поражения, low-grade squamous intraepithelial lesion). В то же время длительный интервал между обследованиями, превышающий рациональный период времени, повышает риск развития рака.

Женщины, имеющие повышенный риск развития рака, независимо от метода его определения, направляются на кольпоскопическое исследование или лечение. В зависимости от возрастного периода у женщин отмечается разная вероятность положительных и отрицательных последствий скрининга. Эти различия рассматриваются в рамках специальных возрастных рекомендаций.

При разработке рекомендаций учитывались результаты исследований, в которых для выявления CIN2 или более тяжелой степени CIN применяли методики обычной или жидкостной цитологии.

НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПАРТНЕР

сінево
медична лабораторія

Пап-тест на основе жидкостной цитологии

Пап-тест был разработан греческим ученым Георгиосом Папаниколау в 1943 г. и на сегодняшний день входит в систему скрининга рака шейки матки во всех развитых странах мира.

Пап-тест следует проводить всем живущим половой жизнью женщинам в возрасте от 21 до 64 лет. Регулярное прохождение Пап-теста является необходимым даже при отсутствии сексуальной активности. Впервые данное исследование рекомендуют выполнять в 21 год или через 3 года от начала половой жизни. Согласно рекомендациям ВОЗ, Пап-тест следует проводить 1 раз в год при ежегодном визите к гинекологу; при трехкратном отрицательном результате – каждые 2-3 года до достижения возраста 65 лет. При положительном результате Пап- или ВПЧ-теста требуется лечение и проведение контроля через 6-12 мес.

Рекомендации по подготовке к Пап-тесту таковы:

- идеальное время для взятия материала – с 10-го по 20-й день менструального цикла;
- следует избегать проведения Пап-теста во время менструации и при воспалительных заболеваниях органов малого таза;
- в течение 24 ч перед исследованием необходимо прекратить спринцевание, использование влагалищных контрацептивов и лекарственных средств для вагинального применения, а также исключить половую жизнь.

Применение жидкостной цитологии позволяет устранить недостатки рутинного мазка, при этом:

- сохраняется весь образец, полученный из шейки матки;
- можно получить тонкий репрезентативный монослойный препарат;
- влажная фиксация усиливает четкость клеточных структур, исключает появление артефактов при высушивании на воздухе;
- метод жидкостной цитологии дает возможность готовить дополнительные препараты, если первый оказался неудовлетворительным;
- образец может быть использован для проведения вспомогательных исследований.

Жидкостная цитология обеспечивает стандартизованный забор материала, получение качественных цитологических препаратов, возможность одновременного проведения ПАП-теста, ВПЧ-скрининга (ПЦР), иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16 (из одного образца материала может быть сделано до 5-6 «серийных» мазков).

Взятие материала производится щеткой Валлаха, что позволяет провести забор из всей зоны трансформации, в которой возникает более 90% цервикальных неоплазий. Зона трансформации, или Т-зона, – это область наружного маточного зева, которая является границей между эндоцервиксом (канал шейки матки, покрытый однослойным цилиндрическим эпителием, имеющим множество желез) и экзоцервиксом (влагалищная часть шейки матки, покрытая многослойным плоским неороговевающим эпителием).

Лаборатория «Синэво» предлагает Пап-тест на основе новой технологии – жидкостной тонкослойной цитологии. Р

Отличительным признаком ВПЧ-теста является большая чувствительность, но меньшая специфичность для CIN2 и CIN3, при этом он имеет лучшую воспроизводимость по сравнению с цитологическим методом исследования.

Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) утверждено, что тест-системы, определяющие ВПЧ, являются коммерчески пригодными, хотя ни одна из них еще не одобрена для первичного, независимого скрининга. Они имеют разные эксплуатационные характеристики, что затрудняет их сравнение.

Принципы данного руководства были разработаны для скрининга РШМ среди населения в целом. Эти рекомендации не касаются отдельных категорий лиц с повышенным риском, которым могут понадобиться более интенсивные или альтернативные методы обследования. К ним относятся женщины с РШМ в анамнезе, пациентки, которые подверглись воздействию диэтилстильбестрола в период внутриутробного развития, а также лица с ослабленным иммунитетом (ВИЧ-инфицированные).

Возраст начала скрининга

Скрининг РШМ следует начинать у лиц в возрасте 21 года; более молодые пациентки скринингу не подлежат, независимо от возраста начала половой жизни или других факторов.

РШМ – редкое явление среди подростков и молодых женщин, которое невозможно предотвратить путем проведения цитологического скрининга. Частота выявления РШМ согласно результатам скрининга в этой возрастной группе не изменилась даже после увеличения охвата населения обследованием в течение последних 40 лет.

Скрининг у подростков может привести к неоправданному лечению преинвазивных поражений шейки матки, имеющих высокую вероятность спонтанного регресса, в то время как существенный риск формирования инвазивной формы рака может возникнуть через много лет. Чрезмерное лечение и повышение риска репродуктивных осложнений в дальнейшем причиняют значительный вред здоровью женщины. Программы профилактики РШМ у подростков должны быть направлены на вакцинацию против ВПЧ, что является безопасным, высокоэффективным и экономически выгодным мероприятием при его проведении в юном возрасте до начала сексуальной активности. Между тем очень важно, чтобы таким пациенткам было доступно надлежащее медицинское обслуживание и консультирование по вопросам планирования семьи, контрацепции, а также профилактики, диагностики и лечения венерических заболеваний.

С увеличением объема доказательных сведений и совершенствованием понимания механизмов развития РШМ формируется однозначно негативное отношение к ежегодным обследованиям ввиду увеличения количества нежелательных последствий. Сегодня имеется незначительное количество данных в поддержку проведения ежегодного скрининга, который обеспечивает небольшой прирост впервые выявленных случаев РШМ, но в то же время приводит к избытку ненужных процедур, проведению нецелесообразного лечения. Это связано с высокой распространенностью транзиторных, доброкачественных форм ВПЧ-инфекции и сочетанных с ними поражений, большинство из которых регрессирует в течение 1-2 лет. При отсутствии регрессии для трансформации предраковых состояний в инвазивный рак нужны многие годы. В любом возрасте женщинам не следует ежегодно проходить скрининговое обследование, предпочтительнее придерживаться рекомендованных интервалов в зависимости от возраста и данных анамнеза.

Для пациенток в возрасте от 21 до 29 лет рекомендуемым методом скрининга является цитологическое исследование, которое следует проходить один раз в 3 года. У женщин с двумя или более последовательными нормальными результатами кольпоцитологии нет оснований для увеличения интервала (> 3 лет) обследования. ВПЧ-тест в этой возрастной группе не должен использоваться в качестве скрининга ни как отдельный метод исследования, ни в сочетании с цитологией.

Существует несколько исследований, подтверждающих выбор оптимального интервала цитологического скрининга для женщин в возрасте моложе 30 лет. Эти исследования соответствовали критериям отбора и были в основном моделируемыми. Так, отмечено, что ежегодный скрининг приводил к незначительному снижению риска развития РШМ, однако сопровождался двукратным повышением частоты проведения кольпоскопии по сравнению со скрининговым обследованием с интервалом 3 года. Только в одном исследовании установлена связь между случаями выявления РШМ и кольпоскопическим обследованием при скрининге каждые 2 и 3 года в этой возрастной группе. Результаты исследований обоих интервалов регистрировались в течение 10-летнего периода и свидетельствовали о их одинаковой эффективности в снижении заболеваемости РШМ. При объединении этих результатов с другими данными, которые не показали каких-либо существенных различий между двух- и трехлетним интервалом, было выяснено, что скрининговое обследование, проводимое каждые 3 года, обеспечивает лучший баланс пользы и вреда в возрастном периоде 21-29 лет. Ввиду широкой распространенности папилломавирусной инфекции среди женщин моложе 30 лет ВПЧ-тест не следует использовать в этой возрастной группе в связи с потенциальным вредом, как описано выше.

Скрининг пациенток в возрасте 30-65 лет должен осуществляться путем проведения цитологического исследования в сочетании с ВПЧ-тестом каждые 5 лет (предпочтительно) или только с помощью цитологии один раз в 3 года (приемлемо). Отсутствует достаточное количество данных относительно изменения интервала в этой возрастной группе после ряда отрицательных результатов скринингового обследования.

Применение только цитологии

При применении только цитологического исследования у женщин в возрасте от 30 до 65 лет даже после ряда отрицательных цитологических результатов скрининг следует проводить не реже чем один раз в 3 года, поскольку при увеличении интервала повышается риск развития РШМ. Результаты моделируемых исследований показали ступенчатое повышение риска возникновения РШМ с увеличением интервала от 1 до 3 и 5 лет. Таким образом, был сделан вывод о том, что трехлетний интервал для цитологического скрининга является наиболее оптимальным.

Сочетание ВПЧ-теста и цитологии

В большинстве рассмотренных исследований добавление ВПЧ-теста к цитологическому исследованию привело к повышению выявляемости CIN3 с сопутствующим снижением частоты более тяжелых поражений шейки матки и РШМ, обнаруженных на последующих этапах скрининга. Сочетание этих двух методов при увеличении диагностического интервала ассоциируется с низким риском возникновения РШМ после отрицательного результата обследования, что позволяет применять более длительный интервал между исследованиями со схожей или более низкой вероятностью развития заболевания, как при цитологическом скрининге с короткими интервалами. Таким образом, сочетание цитологического исследования и ВПЧ-теста при пятилетнем скрининговом интервале обеспечивает аналогичный или даже более низкий уровень риска в сравнении с применением только цитологического скрининга каждые 3 года.

Добавление ВПЧ-теста к цитологии также повышает вероятность выявления аденокарциномы шейки матки и предшествующих изменений. Цитологическое исследование является относительно неэффективным в отношении снижения заболеваемости инвазивной аденокарциномой шейки матки по сравнению с плоскоклеточным раком. В связи с ростом заболеваемости аденокарциномой стратегия применения комбинации ВПЧ-тест + цитология может стать чрезвычайно важной, что уже наблюдается в ряде европейских стран и США, где ранее использовали цитологическое исследование как единственный метод скрининга. Применение данной методики каждые 3 года, как это было рекомендовано в предыдущем руководстве с 2002 по 2004 г., привело к значительному уменьшению диагностической ценности CIN3 на втором этапе обследования после предварительного отрицательного результата ВПЧ-теста + цитологии, что подтверждает рациональность использования более длительных интервалов скрининга. Результаты исследований показали, что сочетание цитологического исследования с определением ВПЧ у женщин в возрасте 40 лет при трехлетнем интервале (в течение последующих 10 лет) лишь незначительно снижает риск развития РШМ по сравнению со скрининговым обследованием с интервалом 5 лет (0,39 против 0,61% соответственно). В то же время при трехлетнем интервале наблюдается значительное увеличение количества дополнительных кольпоскопических обследований. При оценке риска РШМ у женщин в возрасте 40 лет, которые обследуются с применением цитологического метода каждые 3 года, были получены данные, сопоставимые с таковыми для комбинации цитология + ВПЧ-тест при пятилетнем интервале (также в течение десятилетнего периода) – 0,69 против 0,61% соответственно. По прогнозам, при использовании методики, предполагающей сочетание цитологии и ВПЧ-теста, вред проводимого скрининга усугубится в связи с увеличением количества направлений на кольпоскопию и применением агрессивной лечебной тактики еще больше, чем при трехлетнем интервале, а особенно при проведении ежегодного скрининга. Отсутствие явного преимущества и увеличение потенциального вреда, связанного со скринингом, все чаще подтверждает предположение о целесообразности применения метода обследования женщин, включающего проведение цитологического исследования и ВПЧ-теста каждые 5 лет.

Учитывая значительное повышение выявляемости CIN3 или более тяжелого поражения на первом этапе скрининга, а также снижение вероятности инвазивного РШМ на втором этапе, в исследовании Ronco et al. пришли к выводу, что сочетание цитологического исследования с ВПЧ-тестом действительно имеет большее преимущество. Основные недостатки, связанные с добавлением ВПЧ-теста (увеличение количества направлений на кольпоскопию и случаев выявления CIN2, при котором возможна регрессия без проведения вмешательства), могут быть смягчены за счет увеличения интервала скрининга до 5 лет. Тем самым снижается выявляемость транзиторных форм ВПЧ-инфекции и связанных с ними изменений, что должно являться стимулом к осуществлению клинического наблюдения за женщинами группы низкого риска РШМ.

Что касается основной цели скрининга, а именно профилактики РШМ, то принцип

цитологического обследования у лиц в возрасте старше 30 лет остается приемлемым. При этом более частое применение цитологического исследования влечет за собой частое проведение кольпоскопии и увеличение количества других нежелательных последствий, в т.ч. потенциальную необходимость в укорочении интервалов скрининга из-за сомнительных результатов цитологии, отражающих минимальный риск РШМ.

Обоснование и безопасность увеличения интервала скрининга

При сочетании цитологии и ВПЧ-теста повышается чувствительность исследования в выявлении CIN3 или более тяжелого поражения по сравнению с одной только цитологией. Следовательно, это позволяет увеличить интервалы скрининга. Пациентки с отрицательным результатом ВПЧ-теста + цитологии при первоначальном обследовании, а в дальнейшем (через 3 года) – с положительным результатом ВПЧ-теста и/или цитологии, имеют более низкую вероятность возникновения CIN3 или РШМ, чем те женщины, у которых результат ВПЧ-теста и/или цитологического исследования был положительным изначально. Невысокая вероятность развития РШМ при ранее отрицательном результате скрининга предположительно связана с длительным периодом бессимптомного носительства ВПЧ (персистенция инфекции), что является необходимым условием для развития инвазивного рака.

Учитывая высокую прогностическую ценность ВПЧ-теста, отрицательный результат комбинированного тестирования (ВПЧ-тест + цитология) у пациенток позволяет отнести их к группе низкого риска развития CIN3 и РШМ, по крайней мере в ближайшие 5 лет.

Выявление аденокарциномы шейки матки и предшествующих изменений

Результаты исследования случай-контроль в Австралии и Италии показали, что цитологический скрининг обеспечивает лишь незначительный уровень защиты от аденокарциномы. Не так давно специалисты Международного сообщества эпидемиологических исследований рака шейки матки объединили результаты 12 скрининговых исследований с участием 1374 женщин с диагнозом аденокарциномы и пришли к выводу, что проведение цитологического исследования снижает вероятность развития плоскоклеточного рака в большей степени, чем аденокарциномы.

В исследовании Castellsague et al. ВПЧ был обнаружен в 93% из 167 случаев аденокарциномы шейки матки (в т.ч. 55 случаев плоскоклеточной аденокарциномы). Положительный результат ВПЧ-теста был тесно связан (отношение шансов 81,3) с диагнозом аденокарциномы шейки матки. Согласно данным Katki et al., в 63% случаев аденокарцинома была диагностирована в течение пятилетнего периода после получения положительного результата ВПЧ-теста и отрицательной цитологии.

Тактика ведения пациенток при положительном ВПЧ-тесте и отрицательном результате цитологии

Женщинам с указанными результатами исследований рекомендовано:

- повторить обследование (ВПЧ-тест + цитология) в течение 12 мес или
- в ближайшее время пройти ВПЧ-тест с определением 16-го или 16-го и 18-го типов вируса.

Если при проведении повторного исследования через 12 мес у пациентки отмечен положительный результат ВПЧ-теста или цитологическое заключение LSIL либо более серьезное поражение эпителия шейки матки, ее следует направить на кольпоскопию. Женщины с отрицательным результатом обоих исследований (ВПЧ-тест отрицательный и ASC-US или цитология в норме) подлежат рутинному скринингу.

Если при генотипировании выявлен ВПЧ 16-го или 16-го и 18-го типов, то пациентку направляют на кольпоскопию. При отсутствии указанных генотипов ВПЧ женщине необходимо в течение следующих 12 мес провести цитологическое исследование и ВПЧ-тест с оценкой результатов, как описано выше.

При наличии положительного результата ВПЧ-теста и отрицательных данных цитологии кольпоскопия не проводится. Также таким пациенткам не следует определять другие генотипы ВПЧ, кроме 16-го и 18-го. В настоящее время доказательств в пользу использования других биомаркеров, помимо ВПЧ, недостаточно.

На сегодняшний день не существует рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых бы сравнивали тактику ведения пациенток с положительными результатами ВПЧ-теста и отрицательной цитологией. По данным проспективных наблюдений, краткосрочный риск CIN3 в этой группе значительно ниже, чем у ВПЧ-положительных женщин с цитологическим заключением ASC-US или LSIL, которые направляются на кольпоскопию. По этой причине проведение кольпоскопии в качестве тактики ведения всех ВПЧ-положительных пациенток, в т.ч. с отрицательной цитологией, нецелесообразно. В таком случае рекомендуется повторить ВПЧ-тест и цитологию через 12 мес, что подтверждают результаты некоторых исследований, демонстрирующие в большинстве случаев исчезновение транзиторной инфекции через 12 мес.

При положительном ВПЧ-тесте и отрицательных результатах цитологии по возможности следует провести генотипирование ВПЧ на наличие 16-го или 16-го и 18-го типов. По данным многих исследований, наличие ВПЧ 16-го и 18-го

типов связано с клинически значимым риском CIN3 или РШМ у таких женщин, что подтверждает необходимость немедленного их направления на кольпоскопию. Также доказано, что ВПЧ 16-го типа ассоциирован со значительно более высоким абсолютным риском возникновения РШМ, чем любые другие высокоонкогенные типы вируса. ВПЧ 18-го типа считается вторым по значимости после 16-го типа высокоонкогенным типом. Другие генотипы, такие как 31-й и 58-й, также были связаны с краткосрочным риском, сходным с таковым для ВПЧ 18-го типа в некоторых популяциях. Тем не менее результаты крупных международных серийных исследований РШМ показали, что этиологическая доля ВПЧ 18-го типа и его роль в возникновении аденокарциномы гораздо больше, чем у любого другого типа вируса, кроме 16-го. Таким образом, определение ВПЧ 18-го типа в генотип-специфических анализах является оправданным.

Тактика ведения женщин при отрицательном ВПЧ-месте и цитологическом заключении ASC-US

Женщины с указанными клиническими данными подлежат рутинному скринингу в соответствии с их возрастной категорией.

Цитологическая интерпретация ASC-US представляет собой категорию морфологической неопределенности. Понятие ASC-US включает как недостаточные для анализа образцы и слабо представленные фрагменты LSIL, так и множество морфологически сходных с LSIL признаков. Заключение ASC-US не является конкретной цитологической интерпретацией.

Текущие рекомендации ASCCP при цитологическом заключении ASC-US касаются проведения ВПЧ-теста, позволяющего использовать ВПЧ-статус как более объективный критерий для уточнения риска возникновения предраковых заболеваний шейки матки. Внедрение ВПЧ-теста у женщин с ASC-US, а также его сочетание с цитологией для первичного скрининга в течение последнего десятилетия привело к увеличению числа женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста и цитологическим заключением ASC-US. Рационализация данной рекомендации заключается в ответе на ключевой вопрос: оправдывает ли риск предраковых состояний у женщин с вышеописанными результатами обследований усиленное наблюдение по сравнению с пациентками, у которых отмечается отрицательный ВПЧ-тест и нормальная цитологическая картина?

Опубликованные результаты исследований показали, что риск развития предраковых поражений при отрицательном ВПЧ-тесте и цитологическом заключении ASC-US является очень низким и качественно не отличается от такового при отрицательных результатах скрининга, включающего цитологическое исследование и ВПЧ-тест. В связи с этим для данной группы населения целесообразным является продолжение рутинного скрининга:

- с трехлетним интервалом для цитологического исследования у женщин в возрасте от 21 до 29 лет или от 30 до 65 лет;
- с пятилетним – для проведения цитологии и ВПЧ-теста у лиц в возрасте от 30 до 65 лет.

Женщины с ВИЧ-позитивным тестом, а также пациентки с ASC-US или наличием патологических клеток в цитологическом мазке (LSIL или более тяжелые поражения) независимо от ВПЧ-статуса должны быть направлены на кольпоскопическое исследование. Риск возникновения CIN3 и РШМ при цитологическом заключении LSIL или более тяжелой патологии слишком высок, поэтому возвращение к рутинному скринингу является неоправданным.

Скрининг с использованием только ВПЧ-теста

Женщинам в возрасте от 30 до 65 лет не рекомендуется проведение только одного ВПЧ-теста в качестве альтернативы сочетанию цитология + ВПЧ-тест (каждые 5 лет) или только цитологическому методу исследования (каждые 3 года).

Первичное ВПЧ-тестирование в перспективе рассматривалось как замена существующих в настоящее время методик скрининга РШМ. Результаты РКИ по использованию только ВПЧ-теста показали, что по сравнению со стандартным цитологическим скринингом он обладает более высокой чувствительностью в выявлении CIN3+ и CIN2+ после однократного обследования. Высокая чувствительность означает также большую отрицательную прогностическую ценность в течение более длительного периода времени, поскольку отсутствие положительных результатов ВПЧ-теста является показателем низкого риска развития CIN3. РКИ были менее успешны в определении специфичности ВПЧ-тестирования и, следовательно, потенциального вреда от первичного ВПЧ-теста.

Хотя подходы к скринингу с определением только ВПЧ-статуса кажутся многообещающими, отсутствие четко определенной стратегии ведения женщин с положительными результатами ВПЧ-тестов в настоящее время исключает их практическое использование в большинстве медицинских учреждений в США.

Недостаток внутренних стандартов касательно взятых образцов для ВПЧ-тестирования может давать ложную уверенность некоторым женщинам, чьи отрицательные результаты скрининга являются примером неадекватного тестирования, а не истинным отсутствием болезни. Такая ситуация намного реже встречается при проведении цитологии, поскольку оценка адекватности цитологического образца является обычным компонентом исследования. Таким образом, сочетание

цитологии с ВПЧ-тестом обеспечивает некоторую дополнительную уверенность в предотвращении ошибки тестирования, связанной с некачественным образцом.

Проведение ВПЧ-теста в качестве первичного скрининга

Проведение ВПЧ-теста с целью первичного скрининга – перспективный метод исследования у женщин в возрасте 30 лет и старше, поскольку эта возрастная группа подвергается наиболее высокому риску развития CIN3. ВПЧ-тестирование является более чувствительным методом в выявлении CIN2 и CIN3 в сравнении с только цитологическим исследованием и обладает почти такой же чувствительностью, как и комбинация цитология + ВПЧ-тест (2-5% случаев дополнительного обнаружения CIN3 у пациенток с отрицательным ВПЧ-тестом и положительным результатом цитологии, прежде всего LSIL). Кроме того, отрицательный ВПЧ-тест обеспечивает уверенность в отсутствии CIN3 в течение следующих 5-7 лет по сравнению с одной только цитологией и является почти столь же обнадеживающим, как и отрицательный результат скрининга, включающего цитологию и ВПЧ-тест.

Таким образом, интервал скрининга с использованием только ВПЧ-теста должен быть сопоставим с таковым при проведении цитологии и ВПЧ-теста.

Опубликованные данные относительно использования ВПЧ-теста в качестве первичного скрининга ограничены ввиду отсутствия долгосрочного наблюдения. В ходе исследования направление всех ВПЧ-положительных женщин на кольпоскопию привело к уменьшению количества случаев РШМ на втором этапе обследования спустя 4 года по сравнению с цитологическим скринингом. Вместе с тем необходимы дополнительные сведения о долгосрочных последствиях использования только ВПЧ-теста для скрининга РШМ.

ВПЧ-статус может идентифицировать клинически незначимые формы заболевания, которые в дальнейшем спонтанно регрессируют. Таким образом, стратегия безотлагательного кольпоскопического обследования всех ВПЧ-положительных женщин может привести к проведению ненужных диагностических процедур или нецелесообразного лечения, что может перевесить пользу, связанную с высокой чувствительностью данного метода исследования.

В настоящее время отсутствуют опубликованные результаты крупномасштабных или популяционных исследований, в которых бы оценивали стратегии менеджмента ВПЧ-положительных пациенток при первичном скрининге. Недавний систематический обзор опубликованных фактических данных показал, что ВПЧ-тестирование само по себе является весьма перспективным методом для первичного скрининга женщин в возрасте 30 лет и старше, особенно в сочетании с цитологическим исследованием при положительном ВПЧ-тесте. Такая комбинация может способствовать уменьшению количества ложноположительных результатов (и связанных с ними отрицательных последствий), которые могут возникать в результате проведения только ВПЧ-теста. Согласно рекомендациям по ведению женщин с ВПЧ-положительным статусом и отрицательными результатами цитологического скрининга, рациональное клиническое наблюдение таких пациенток имеет решающее значение в реализации преимуществ использования ВПЧ-теста.

Скрининг у женщин в возрасте старше 65 лет

Лицам в возрасте старше 65 лет при наличии адекватных отрицательных результатов предыдущего скрининга и отсутствии CIN2 в анамнезе в течение последних 20 лет не показано обследование на РШМ любым из методов. Адекватность отрицательных результатов предыдущего скрининга определяется наличием трех последовательных отрицательных результатов цитологического исследования или двух последовательных отрицательных результатов цитологии + ВПЧ-теста в течение 10 лет до прекращения скрининга, если со времени последнего обследования прошло не более 5 лет. Нет необходимости в возобновлении скрининга после его прекращения по любой из причин, даже если женщина сообщает о наличии нового сексуального партнера.

Скрининг у пациенток в возрасте старше 65 лет с CIN2, CIN3 или аденокарциномой in situ в анамнезе

После спонтанной регрессии или соответствующего лечения CIN2, CIN3 или аденокарциномы *in situ* рутинный скрининг следует продолжать в течение не менее 20 лет (даже если пациентка достигла возраста более 65 лет).

В США у хорошо обследованных женщин в возрасте старше 65 лет распространенность CIN2 достаточно низкая, РШМ выявляется редко, чаще всего при недостаточном обследовании или его отсутствии. К тому же потенциальный вред от скрининга у данной категории пациенток определяется дискомфортом при взятии цитологического мазка и ложноположительными результатами скрининг-теста. Учитывая известные механизмы возникновения болезни, маловероятно, что обнаруженные ВПЧ-инфекция и CIN3 в возрасте после 65 лет трансформируются в инвазивный РШМ.

Выбор возраста, в котором следует прекратить скрининг, основан на мнении экспертов и членов комиссии и обусловлен необходимостью достижения баланса преимуществ и недостатков проведения скрининга у женщин пожилого возраста. У пациенток с достоверным отрицательным результатом предварительного скрининга риск

возникновения РШМ очень низок. Среди лиц, которым за последние 20 лет было проведено лечение по поводу CIN2 (или при самостоятельной регрессии поражения), риск развития РШМ в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Таким пациенткам следует продолжить регулярное скрининговое обследование в течение 20 лет после окончания периода интенсивного наблюдения, даже если возраст женщины составляет более 65 лет. Понятие «регулярный скрининг» предполагает проведение обследования каждые 5 лет с использованием цитологии и ВПЧ-теста (предпочтительно) или выполнение только цитологического исследования каждые 3 года (приемлемо).

Течение ВПЧ-инфекции не зависит от возраста, в котором произошло инфицирование.

Новый эпизод ВПЧ-инфекции у женщин в возрасте 65 лет и старше проходит незаметно, в большинстве случаев – с самостоятельным излечением, и только у небольшой части пациенток развивается хроническая инфекция. Поскольку зона трансформации шейки матки у пожилых женщин меньше в размерах и менее доступна для визуального осмотра, скрининг данной группы населения может обеспечить выявление небольшого количества новых случаев CIN2, предотвратить минимальное число случаев РШМ и еще меньше смертей от рака.

Математическое моделирование демонстрирует, что среди пациенток, проходивших цитологическое исследование каждые 3 года до 65 лет, продолжение скрининга даже в возрасте 90 лет препятствует возникновению лишь 1,6 случаев РШМ и 0,5 смертей от РШМ на 1000 лиц женского населения. Продление скрининга увеличивает продолжительность жизни всего лишь на 1 год и в то же время приводит к 58 дополнительным ложноположительным результатам кольпоцитологии, 127 дополнительно проведенным кольпоскопиям и 13 дополнительным диагнозам нуждающихся в лечении CIN2, CIN3 на 1000 женщин.

Риск нанесения вреда здоровью пожилых пациенток, связанный с активным лечением, превышает преимущества проведенной терапии.

Скрининг у женщин после гистерэктомии при отсутствии в анамнезе CIN2+

Пациенткам после операции гистерэктомии с удалением шейки матки, у которых отсутствуют данные о наличии в анамнезе CIN2+, можно не проводить скрининг на выявление рака влагалища. После окончания скрининга его не следует возобновлять при любых обстоятельствах, в т.ч. при наличии у женщины нового сексуального партнера.

У лиц, которые подверглись гистерэктомии с удалением шейки матки не по причине наличия CIN2 или более тяжелого поражения, вагинальная цитология проводится для выявления первичного рака влагалища. Вагинальный рак является редким злокачественным гинекологическим заболеванием. Вероятность его возникновения аналогична или даже ниже, чем для других видов рака, скрининг которых не проводится (например рак грудной железы у мужчин). Отклонения от нормы в результатах вагинального цитологического исследования редко бывают клинически значимыми. Таким образом, в настоящее время не существует оснований для продолжения скрининга на наличие злокачественных новообразований нижних половых путей у женщин после гистерэктомии с удалением шейки матки.

У пациенток после гистерэктомии по поводу поражения эпителия шейки матки вероятность развития рака влагалища может быть повышенной, однако такие данные ограничены. Даже если до операции женщина находилась в группе повышенного риска рака влагалища, достоверно эффективного способа предупреждения его возникновения пока не существует.

Скрининг после вакцинации: взгляд в будущее

Независимо от проведения вакцинации против ВПЧ, принципы скринингового обследования не должны меняться.

В США были лицензированы две вакцины против ВПЧ, весьма эффективные в предотвращении инфицирования двумя наиболее канцерогенными типами ВПЧ – 16-м и 18-м, являющимися причиной около 70% всех случаев РШМ. Результаты РКИ также показали, что вакцинация является достаточно эффективной в предупреждении CIN2 и CIN3 среди женщин, ранее не подвергающихся воздействию ВПЧ 16-го и 18-го типов. Вакцинированные пациентки могут проходить менее интенсивное обследование, а также начать скрининг в более позднем возрасте, поскольку риск РШМ в будущем у данной категории населения более низкий. Тем не менее целый ряд аргументов исключает такой либеральный подход к скринингу среди вакцинированных женщин в США. Около 30% случаев РШМ будут обусловлены тем, что первое поколение вакцин покрывает только ВПЧ 16-го и 18-го типов. Поскольку рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации включают вакцинацию лиц в возрасте до 26 лет, многие женщины могут быть вакцинированы после произошедшего эпизода ВПЧ-инфицирования, когда эффективность данного профилактического мероприятия снижается. Кроме того, охват населения вакцинацией против ВПЧ в США еще не достиг уровня, сопоставимого с таковым в странах, где внедрено государственное финансирование, функционируют школьные программы, обеспечивающие высокий охват подростков и молодых девушек вакцинацией (Австралия и Великобритания). При низком охвате населения данным профилактическим мероприятием не возникает массовый иммунитет и,

следовательно, частота возникновения CIN3 существенно не снижается.

В настоящее время сведения относительно изменения возраста начала скрининга или интервала между обследованиями у привитых пациенток в США отсутствуют. Это же относится и к женщинам, которые планируют вакцинацию. Общие рекомендации, приведенные в данном руководстве по тактике скрининга в общей популяции, следует применять и для категории привитых женщин (табл.).

Хотя математические модели показывают, что текущие рекомендации по скринингу РШМ могут быть изменены после проведения вакцинации против ВПЧ, единого мнения о тактике ведения когорты таких пациенток пока не существует. Предполагается, что проведение анализа влияния вакцинации на результаты скрининга займет более десяти лет. В конечном счете изменения в скрининговых программах в эпоху вакцинации против ВПЧ хотя и привлекательны, но вряд ли будут внедрены в ближайшем будущем.

Проведение вакцинации не должно сопровождаться сокращением охвата населения скринингом. Кроме того, отсутствуют эмпирические данные относительно трактовки результатов скрининг-тестов среди вакцинированной когорты населения. Результаты математического анализа демонстрируют, что вакцинация со временем приведет к снижению распространенности поражений шейки матки. Ключевой позицией в рекомендациях является необходимость проведения менее интенсивного обследования, создание условий для снижения вреда, связанного с неправильной оценкой результатов скрининговых тестов.

Главный вопрос заключается в определении продолжительности иммунитета после вакцинации против ВПЧ, особенно у девочек в возрасте 11-12 лет, а также ее влияния на возрастные риски возникновения рака. Кроме того, необходимым является наличие достоверного документа о статусе вакцинации в возрасте, когда воздействие ВПЧ будет наиболее вероятным. Необходимо также оценить влияние вакцинации на:

- распределение генотипов ВПЧ;
- результаты цитологического исследования и ВПЧ-тестирования;
- приверженность к скринингу.

Ожидается, что эпидемиологические наблюдения по установлению взаимосвязи между реестром вакцинаций и базой данных о ВПЧ-тестировании, а также сбор и предоставление данных скрининга позволят проводить сравнение распределения типов ВПЧ и распространенности поражения у привитых и непривитых лиц. Наличие таких источников даст возможность составить рекомендации по скринингу для женщин, вакцинированных против ВПЧ.

Рекомендации для будущих исследований

Создание обновленных рекомендаций было основано на более глубоком понимании естественного течения ВПЧ-инфекции и механизмов цервикального канцерогенеза, а также на расширении знаний о эффективности различных скрининговых тестов.

Наиболее приоритетным исследованием в будущем является определение стратегий по увеличению охвата скринингом необследованных или недообследованных женщин, имеющих значительный риск возникновения инвазивного рака. Должны быть изучены новые стратегии использования ВПЧ-теста, а также других молекулярных подходов. В частности, самостоятельное взятие цервиковагинальных образцов в сочетании с ВПЧ-тестом может иметь уровень чувствительности, сравнимый или даже превышающий таковой для цитологического скрининга. В дальнейшем в исследованиях должны быть определены масштабы деятельности, пути реализации и приемлемость скрининговых программ, нацеленных на необследованные группы населения.

Другим приоритетным направлением должен стать менеджмент ВПЧ-положительных пациенток. Необходимо оценить относительную эффективность ВПЧ-типирования для наиболее канцерогенных генотипов при следующем скрининге, включающем цитологию и ВПЧ-тест, в разные промежутки времени. Также актуальными являются исследования по использованию новых биомаркеров.

В результате проведенных исследований выявлено, что ВПЧ-тест обладает более высокой чувствительностью, чем цитологическое исследование. Возможно, в будущем потребуется проведение только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода, особенно если будет доказано, что более длительные интервалы между обследованиями могут компенсировать потенциальный вред использования тестов с меньшей специфичностью, но большей чувствительностью.

У лиц старшей возрастной группы необходимо установить оптимальный возраст, при котором следует прекратить проведение скрининга. Частота новых случаев инфицирования с возрастом резко снижается. Персистенция ВПЧ, вызывающая канцерогенез, от момента инфицирования до развития РШМ, как правило, длится десятилетиями. Подавляющее большинство случаев данного заболевания связано с наличием ВПЧ-инфекции, которая сохраняется с момента инфицирования в молодом возрасте. Таким образом, для женщин с последовательными отрицательными результатами ВПЧ-теста прекращение скрининга РШМ в возрасте до 65 лет (как указано в данном руководстве) может быть безопасным.

Вакцинация против ВПЧ снижает эффективность современных методов скрининга РШМ, однако внесение изменений в программу

Таблица. Рекомендации по раннему выявлению предраковых состояний и РШМ

Категория женщин	Рекомендованный метод скрининга*	Результаты скрининга	Комментарии
< 21 года	Не подлежат скринингу		ВПЧ-тест не рекомендуется использовать в качестве скрининга или с целью выяснения причин ASC-US в этой возрастной группе
21-29 лет	Цитологическое исследование один раз в 3 года	При положительном ВПЧ-тесте в сочетании с цитологическим заключением ASC-US, LSIL или поражением более тяжелой степени следует руководствоваться рекомендациями ASCCP При нормальной кольпоцитологической картине/отрицательном ВПЧ-тесте при ASC-US – повторное цитологическое исследование через 3 года	ВПЧ-тест не следует использовать в качестве скринингового метода у лиц данной категории
30-65 лет	ВПЧ-тест + цитология каждые 5 лет (предпочтительно)	При положительном ВПЧ-тесте в сочетании с цитологическим заключением ASC-US, LSIL или поражением более тяжелой степени следует руководствоваться рекомендациями ASCCP	В большинстве клинических случаев не рекомендуется использовать ВПЧ-тест в качестве самостоятельного скринингового метода в данной возрастной группе
		При положительном ВПЧ-тесте и нормальной кольпоцитологической картине: • повторить ВПЧ-тест и цитологическое исследование через 12 мес или • провести тест на наличие 18-го и 16-го генотипов ВПЧ; при положительном результате повторить кольпоскопию, при отрицательном – провести ВПЧ-тест и цитологическое исследование через 12 мес	
		В случае отрицательного ВПЧ-теста и нормальной цитологической картины, а также при отрицательном ВПЧ-тесте и ASC-US – повторный скрининг через 5 лет	
	Цитология один раз в 3 года (приемлемо)	При положительном ВПЧ-тесте в сочетании с цитологическим заключением ASC-US, LSIL или поражением более тяжелой степени следует руководствоваться рекомендациями ASCCP	
		Нормальная цитология или отрицательный ВПЧ-тест при ASC-US – повторный скрининг через 3 года	
> 65 лет	Скрининг не проводится при наличии отрицательных результатов адекватного скрининга в прошлом		Женщинам с CIN2 или более тяжелым диагнозом в анамнезе следует продолжать рутинный скрининг на протяжении не менее 20 лет
Гистерэктомия в анамнезе	Скрининг не нужен		Применимо к женщинам с удаленной шейкой матки, у которых за последние 20 лет не выявлено CIN2 (или более тяжелого поражения) и никогда не ставился диагноз РШМ
Вакцинация против ВПЧ	Следует руководствоваться возрастными рекомендациями (такие же, как и для непривитых женщин)		

* Женщине в любом возрасте не рекомендуется ежегодное проведение скрининга.

скрининга является преждевременным. К примеру, имеет смысл начать обследование у когорты вакцинированных женщин в более позднем возрасте (старше 21 года) ввиду более низкого риска возникновения РШМ. Для правильной интеграции скрининга и проведения профилактики следует изучить способы модифицирования скрининга у правильно вакцинированных женщин. Для этого необходимо внедрение системы эпидемиологического надзора над вакцинацией и скрининговых реестров, по данным которых можно будет проводить оценку влияния этого профилактического мероприятия на снижение заболеваемости и эффективность скрининга. Также возможно использование электронных данных медицинских записей из управления организаций медицинского обеспечения.

Существует постоянная необходимость в проверке ВПЧ-тестов. Исследователи должны установить, какие тесты являются приемлемо воспроизводимыми и точными. Необходимо убедиться, что ВПЧ-тесты, используемые в клинической практике при длительных интервалах, и те, которые применяются в научных исследованиях, обеспечивают аналогичную защиту от РШМ.

Увеличение интервалов скрининга требует изменения мышления у женщин, их врачей и страховых компаний.

Обзор подготовила Инна Субботина

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація акушерів-гінекологів України
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Управління охорони здоров'я Тернопільської облдержадміністрації

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас на Всеукраїнську науково-практичну конференцію **«Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології»**, яка відбудеться **12-13 вересня 2013 р.** у конгрес-центрі медичного університету поблизу м. Тернополя.

Конференція внесена до «Реєстру з'їздів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2013 р.».

Основні тематичні напрямки конференції

- Акушерсько-гінекологічна патологія при серцево-судинних, легеневих та ревматичних захворюваннях.
- Акушерсько-гінекологічна патологія при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, нирок та системи крові.
- Патологія вагітності, пологів та післяпологового періоду при ендокринних захворюваннях та порушеннях обміну речовин.
- Патологія вагітності, пологів та післяпологового періоду при нервових та психічних захворюваннях.
- Імунологічні аспекти акушерської та гінекологічної патології.

Розмір організаційного внеску становить 200 грн.

Контактні дані:

- тел.: (050) 377-43-17 – завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Геряк Світлана Миколаївна;
- e-mail: geryak_svitlana@rambler.ru;
- тел.: (050) 978-31-35 – завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Швед Микола Іванович;
- тел/факс: (0352) 52-04-79 – інспектор наукового відділу Максимів Наталія;
- e-mail: vonf_tdmu@ukr.net;
- веб-сайт: www.tdmu.edu.te.ua.

Оргкомітет

Риск развития рака молочной железы в зависимости от типа гестагена, режима приема и длительности ЗГТ

Предлагаем вашему вниманию реферативный обзор статьи ведущих специалистов кафедры акушерства и гинекологии центральной больницы Университета Хельсинки, Института статистических и эпидемиологических онкологических исследований (Хельсинки, Финляндия) H. Lyytinen, E. Pukkala, O. Ylikorkala, касающейся оценки риска развития рака молочной железы (РМЖ) среди финских женщин, получающих в постменопаузе комплексную заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Совокупный анализ результатов 51 эпидемиологического исследования показал наличие связи между использованием ЗГТ в постменопаузе и повышением риска развития РМЖ (Breast cancer and hormone replacement therapy... Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1997). Этот риск четко повышался после 5 лет применения как монотерапии эстрогенами, так и комбинированной эстроген-гестагенной терапии. Хотя и установлено, что комбинированная ЗГТ связана с более высоким риском развития РМЖ, чем монотерапия, существует необходимость в получении новых данных в отношении гестагенов, их доз и режимов назначения, которые зачастую являются решающими факторами при выборе конкретного препарата ЗГТ. В Финляндии препараты для ЗГТ отпускаются только по рецепту, и их стоимость частично возмещается через систему национального социального страхования. Таким образом, в регистре национального социального страхования ведется учет всех женщин, которые используют любую системную гормональную терапию. Авторы исследования проанализировали связь между применением различных вариантов эстроген-гестагенной ЗГТ и риском развития РМЖ.

Материалы и методы исследования

За период с 1994 по 2005 г. были собраны данные о всех женщинах старше 50 лет, которые по меньшей мере один раз приобретали препараты ЗГТ. Из этой когорты были исключены лица, получавшие данное лечение в течение менее 6 мес. В окончательную выборку вошла 221 551 пациентка. В дальнейшем исследователи разделили всех участниц на две группы. Первую группу составили женщины, которые четко соблюдали режим приема:

- начали принимать ЗГТ через год с момента открытия регистра;
- получали ЗГТ в течение не менее 10 лет с момента включения в регистр.

Во вторую группу были включены пациентки, которые начали прием ЗГТ еще до открытия регистра. Учитывая отсутствие точных и полных данных о приеме ими ЗГТ, эту группу обозначили как «лица, неточно соблюдавшие режим приема».

В Финляндии состав препаратов ЗГТ унифицирован в отношении эстрогенного компонента, каковым всегда является эстрадиол. Доза эстрадиола для перорального приема составляла 1 или 2 мг/сут, а для трансдермальной формы – 50 или 65 мкг/сут в составе фиксированной коммерческой комбинации препаратов для ЗГТ. Некоторые женщины сочетали использование эстрадиола в таблетированной (1-2 мг/сут) или трансдермальной (25-100 мкг/сут в виде пластыря или 0,5-1,5 мг в виде геля) форме с курсовым приемом прогестагена в течение 10-14 дней с последующим 1-3-месячным интервалом.

Последовательным режимом ЗГТ считали прием прогестагена курсами длительностью 10-14 дней в дополнение к эстрадиолу с последующим перерывом в течение 1-3 мес. Ежедневное использование гестагенов было определено как непрерывный режим ЗГТ.

Пероральным режимом приема ЗГТ считали назначение обоих компонентов (эстрадиол и гестаген) *per os*, тогда как термин «трансдермальный режим ЗГТ» использовали в случае, когда эстрадиол вводили в организм через кожу в сочетании с пероральным или трансдермальным применением гестагена.

Результаты влияния ЗГТ анализировали с момента приобретения женщиной препарата до обнаружения у нее РМЖ, смерти, выбывания из исследования или по его окончании.

Результаты исследования

Всего были проанализированы результаты приема препаратов ЗГТ у 221 551 женщины, у 6211 из которых в течение периода наблюдения был диагностирован РМЖ. Кроме того, были отмечены 404 случая неинвазивного РМЖ – карциномы *in situ*.

У пациенток с инвазивным РМЖ в 75% случаев отмечался протоковый рак, в 21% – дольковый и в 4% – другие гистологические формы.

В первой группе исследуемых первоначальный режим применения ЗГТ чаще был последовательным (77%) по сравнению с непрерывным (23%) и чаще пероральным (92%), чем трансдермальным (8%).

Норэтистерона ацетат как в пероральной, так и в трансдермальной форме был самым популярным (43%) гестагеном в Финляндии. Другими часто используемыми гестагенами, доступными только для перорального применения, были медроксипрогестерона ацетат (МПА) (30%) и дидрогестерон (12%). Значительно реже для ЗГТ использовали остальные прогестины: левоноргестрел, мегестрола ацетат, норэтистерон, прогестерон, линестренол, тримегестон и дроспиренон.

Согласно результатам исследования, 94% женщин, которые начинали с перорального режима приема ЗГТ, продолжали его в течение не менее 5 лет, в то время как всего 37% лиц начали с трансдермального пути введения препаратов ЗГТ, так же используя его на протяжении этого же периода времени. Из различных гестагенов наибольшая приверженность к лечению была отмечена при приеме норэтистерона ацетата.

В ходе исследования также выявлено, что 94% его участниц начинали ЗГТ в непрерывном режиме и придерживались его на протяжении 5 лет. При этом только 30% женщин начали ЗГТ с последовательного режима и продолжали его использовать в течение 5-летнего периода лечения.

При общем анализе применение ЗГТ длительностью до 3 лет не сопровождалось повышением риска развития РМЖ. Однако ученые отметили повышение риска долькового рака уже в течение первых 3 лет использования ЗГТ (стандартизированный показатель заболеваемости [СПЗ] 1,35; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,18 -1,53). Было установлено, что проведение ЗГТ в течение 3-5 лет приводит к увеличению числа случаев развития всех форм РМЖ (СПЗ 1,31; ДИ: 1,20-1,42) по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции. При этом частота РМЖ возрастала по мере увеличения продолжительности использования ЗГТ, и СПЗ достигал 2,07 (ДИ: 1,84 -2,30) у пациенток, применяющих ЗГТ в течение минимум 10 лет. Следует отметить, что даже у лиц, неточно соблюдавших режим использования ЗГТ, риск развития РМЖ также повышался.

Последовательный или непрерывный прием гестагена в составе ЗГТ в течение 3 и более лет в обоих случаях ассоциировался с повышением риска развития РМЖ. Если длительность приема гестагена составляла более 5 лет, риск РМЖ был значительно выше при непрерывном режиме использования. Пероральный и трансдермальный путь применения гестагена сопровождался практически одинаковым повышением риска в течение 5 лет его использования.

Использование норэтистерона ацетата в составе ЗГТ, как правило, сопровождалось более высоким риском развития рака, чем прием МПА. Эти различия становились статистически значимыми после 5 лет применения ЗГТ. **Следует отметить, что у женщин, получавших в составе ЗГТ дидрогестерон в течение 5 лет, не выявлено статистически значимого повышения риска развития РМЖ (СПЗ 1,22; ДИ: 0,83-1,72).** Поочередное применение различных гестагенов в составе ЗГТ в течение 5 лет и более также ассоциировалось с повышенным риском развития РМЖ.

Проводимая ЗГТ ассоциировалась с повышением риска развития как протокового, так и долькового РМЖ. Однако возрастание частоты случаев долькового РМЖ было заметным уже в течение первых 3 лет использования ЗГТ.

Также ЗГТ сопровождалась сопоставимым повышением риска, как локализованного, так и распространенного, в региональные лимфоузлы РМЖ. Повышение частоты выявления карциномы *in situ* становилось статистически значимым через 5 лет применения ЗГТ.

Обсуждение результатов исследования

РМЖ – наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин в промышленно развитых странах, при этом ЗГТ является одним из доказанных факторов риска его развития. Эффекты ЗГТ могут зависеть от особенностей организма пациентки и/или национальной специфики образа жизни.

Ранее общепринятым было мнение о том, что в течение первых 5 лет использования ЗГТ риск развития РМЖ не повышается. В данном исследовании при анализе в группе лиц, четко соблюдавших режим приема, было доказано, что повышение риска развития долькового рака отчетливо проявляется уже в течение первых 3 лет применения ЗГТ.

Результаты данного исследования показывают, что применение норэтистерона ацетата в течение более 5 лет было связано с более высоким риском развития РМЖ, чем при использовании МПА.

Прием дидрогестерона в составе ЗГТ, согласно результатам данного исследования, не сопровождался повышенным риском развития РМЖ, что согласуется с данными A. Fournier (2008). При этом необходимо учитывать, что количество пациенток, использовавших дидрогестерон в этом исследовании, было небольшим. Эти различия во влиянии разных гестагенов, хотя и небольшие в статистическом отношении, могут иметь значительные клинические последствия, поскольку ЗГТ получает большое количество женщин.

Полученные данные не позволяют утверждать, что использование ЗГТ явилось причиной развития РМЖ у исследуемых женщин, хотя с точки зрения влияния эстрогенов и гестагенов на клетки молочной железы такая вероятность, безусловно, существует. Тем не менее, учитывая достаточную длительность доклинической стадии развития РМЖ и значительное повышение риска долековой формы опухоли уже в течение первых 3 лет от начала ЗГТ, инициирующая роль ЗГТ в этом процессе сомнительна. С большей степенью вероятности какой-либо компонент ЗГТ или их сочетание способствовали росту уже существующего рака, что и привело к более частому обнаружению РМЖ в данном исследовании. Исчезновение повышенного риска РМЖ в течение 5 лет после прекращения ЗГТ свидетельствует о правомочности данного предположения (Collins J.A., 2005).

Таким образом, ЗГТ сопровождается повышенным риском развития РМЖ уже после первых 3 лет ее применения. Более высокий риск отмечен при непрерывном режиме использования ЗГТ по сравнению с последовательным. Кроме того, он повышается пропорционально длительности приема ЗГТ. Пероральная и трансдермальная формы проводимой ЗГТ характеризовались сопоставимым риском рака. Прием препаратов ЗГТ, содержащих норэтистерона ацетат, ассоциируется с более высоким риском рака по сравнению с теми, в состав которых входит МПА или дидрогестерон.

Реферативный обзор по материалам Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy // Obstetrics & gynecology. – 2009. – V. 113, N. 1

Подготовила Мария Арефьева

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національний проект «Нове життя: нова якість охорони материнства та дитинства»
Асоціація акушерів-гінекологів України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Український державний інститут репродуктології

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України **«Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення»**, що **відбудуться 25-27 вересня 2013 р.** у приміщенні Центрального будинку офіцерів Збройних сил України за адресою: вул. Грушевського, 30/1, м. Київ.

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2013 р.

У рамках заходу будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології. Плануються до розгляду такі питання:

- реформи та національні пріоритети в охороні здоров'я матері та дитини;
- актуальні питання репродуктивної медицини та ендокринної гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: своєчасна діагностика та адекватна допомога;
- превентивна онкогінекологія, передпухлинні стани жіночої репродуктивної системи;
- екстрагенітальна патологія в акушерстві: сучасні аспекти;
- гінекологія та ендоскопія: проблемні питання.

Реєстраційний внесок становить 500 грн для членів асоціації, 700 грн для інших учасників і включає участь у роботі заходу, харчування, пакет матеріалів і сертифікат учасника конференції.

Попередня реєстрація здійснюється за електронною адресою: aagu.com.ua/

Контактні дані:

- 050 469 58 51 – Ганна Сергіївна Тимко (фінансові питання);
- 050 611 79 88 – Ірина Володимирівна Малишева;
- 097 226 71 84 – Людмила Миколаївна Онищик;
- 050 389 55 20 – Асоціація акушерів-гінекологів України;
- сайт: aagu.com.ua
- e-mail: assistant@aagu.com.ua.

Оргкомітет

Сучасний стан діагностики та лікування ерозії шийки матки

О.М. Кудлай, к.мед.н., завідувач гінекологічним відділенням, госпіталь Військово-медичного управління СБУ, Київ; В.В. Соловей, Київський міський пологовий будинок № 2;
О.В. Мошина, філіал центральної поліклініки Військово-медичного управління СБУ, Київ

Проблема стану здоров'я жінок репродуктивного віку є однією з найактуальніших для України. При цьому одним із найбільш поширених гінекологічних захворювань є ерозія шийки матки (ШМ). З клінічної точки зору цей діагноз не зовсім точний, однак широко розповсюджений.

Ерозія ШМ – порушення цілісності або зміна епітеліального шару піхвової частини ШМ.

У буквальному сенсі ерозія – це виразка, або, іншими словами, – дефект епітеліальних покривів, утворення якого може бути наслідком запальних захворювань ШМ (частіше вірусного [герпетичного] походження), травми бар'єрними та хімічними видами контрацептивів, наслідком невдалого спринцювання. Виразка утворюється і при раковому процесі.

Справжня ерозія ШМ характеризується наявністю пошкодженої слизової оболонки піхвової частини ШМ, видимої неозброєним оком при гінекологічному огляді. Вона має вигляд яскраво-червоної плями на рожевому фоні неушкодженої слизової оболонки. Серед захворювань ШМ справжня ерозія трапляється рідко. Значно частіше (у 10-15% жінок репродуктивного віку) на ШМ утворюється псевдоерозія, або ектопія, для якої характерне розростання секреторного епітелію за межами цервікального каналу на зовнішню поверхню ШМ, що зазвичай спричиняється нестабільністю гормонального стану організму в період статевого дозрівання. Ектопія – це доброякісний, або фоновий, стан, який може ускладнюватись.

У разі неповноцінної регенерації слизової оболонки жіночого статевого тракту (ерозії, псевдоерозії тощо) відсутній цілісний фізіологічний бар'єр, який би перешкоджав розповсюдженню мікроорганізмів. За таких умов у верхні відділи жіночих статевих органів постійно потрапляють представники вагінальної флори, яким протидіє імунна система. При дії несприятливих чинників (переохолодження, аборт, стрес та ін.) імунний бар'єр порушується, що зумовлює клінічну картину загострення захворювання. Трихомонади, хламідії, мікоплазми та вірус герпесу – інфекційні агенти, що можуть персистувати в організмі людини протягом усього життя і бути причиною загострення аднекситів, цервіцитів, кольпітів, бартолінітів та ін. Указані інфекції характеризуються, з одного боку, внутрішньоклітинним існуванням збудника, що зумовлює розвиток імунопатологічних змін, а з іншого – інфекційний процес відбувається на фоні зниженої імунологічної реактивності.

Діагностика ерозії ШМ

Ектопію циліндричного епітелію ШМ легко діагностувати при візуальному огляді за допомогою вагінальних дзеркал, оскільки пошкоджений епітелій чітко відрізняється від неушкодженого. З діагностичною метою ШМ також оглядають кольпоскопом (сьогодні цей прилад є в багатьох районних поліклініках). Необхідно також проводити цитологічне дослідження (взяття мазків із поверхні ШМ з подальшим їх дослідженням під мікроскопом). Результат цитології дає можливість уточнити діагноз та визначитися з методом лікування.

Ускладнення ерозії ШМ

По-перше, ектопія ШМ стає «вхідними воротами» для хламідій, гонококів, вірусу простого герпесу, оскільки секреторний епітелій не має захисної функції. По-друге, в кислому середовищі піхви він довго існувати не може, тому поступово починається процес самозагоєння ектопії, тобто заміщення циліндричного секреторного епітелію на багатошаровий плоский. Однак цей складний процес не завжди проходить доброякісно.

Ектопія, що загоюється, є улюбленим місцем локалізації вірусу папіломи людини (ВПЛ). Він передається статевим шляхом та спричиняє різні захворювання ШМ – від простих плоских кондилом до передракових станів (епітеліальних дисплазій) та раку ШМ. У зв'язку з переліченими причинами наявність ектопії ШМ завжди викликає занепокоєння у лікарів. Тільки у молодих жінок з неускладненою ектопією, які не народжували, лікар може обрати вичікувальну тактику, постійно спостерігаючи за процесом самозагоєння.

Ерозія ШМ може виникати після ускладнених пологів, абортів та інших внутрішньоматкових втручань. Часто після пологів залишаються розриви, внаслідок чого ШМ вивертається назовні, формується так званий «ерозований ектропіон». Нерідко у молодих жінок (до 23 років) існує «фізіологічна» ерозія ШМ, що зазвичай не потребує лікування та підлягає тільки динамічному спостереженню з обов'язковим цитологічним контролем.

Пацієнткам із патологією ШМ призначають обстеження на виявлення інфекційних агентів для визначення збудників запального процесу, котрий часто супроводжує ерозію ШМ, з наступним проведенням протизапального лікування. На сучасному етапі є можливість встановлювати наявність ВПЛ та ступінь його онкогенності методом полімеразної ланцюгової реакції.

Лікування ерозії ШМ

Лікування ерозії ШМ, як і інших патологічних процесів, рекомендують проводити комплексно, враховуючи причини її виникнення. Необхідно ліквідувати запальний процес, при виявленні специфічної інфекції призначити антибактеріальну терапію. На теперішній час використовують такі методи лікування ерозії:

- медикаментозні та фізіотерапевтичні;
- діатермокоагуляцію (деструкція електричним струмом);
- кріодеструкцію (метод заморожування з використанням рідкого азоту);
- хірургічну лазерну коагуляцію (обробка CO_2-лазером безперервної дії, лазерна вапоризація);
- радіохвильову хірургію;
- хімічну коагуляцію лікарськими препаратами.

Медикаментозні методи (в основному у вигляді спринцювань і тампонів з мазями) та фізіотерапевтичні процедури відрізняються необхідністю тривалого застосування та низькою ефективністю.

Хірургічне лікування передбачає локальне або радикальне оперативне втручання, яке має достатньо високу ефективність, але, як правило, є травматичним та часто потребує наявності апаратури, що дорого коштує.

Сьогодні існує декілька методів терапії ерозії ШМ. У першу чергу необхідно виявити збудник інфекції та провести протизапальне лікування. Це може привести до зникнення ектопії, а головне – без цього не можна інтерпретувати результати цитології та біопсії, а також вирішити питання про необхідність проведення операції. Тільки в рідкісних випадках захворювання проходить самостійно, оскільки багатошаровий плоский епітелій має тенденцію до відновлення.

Медикаментозне лікування

Терапія лікарськими засобами використовується тільки як метод лікування запального процесу. Будь-яка патологія, навіть незначна ектопія, при тривалому існуванні може трансформуватись у рак ШМ.

Фізіотерапія (терапевтичний лазер)

Насправді застосування лазера ефективне за наявності ектопії та запального процесу (кольпіт), оскільки він має бактерицидну та протизапальну дію. Призначається одночасно або відразу після курсу антибіотикотерапії. Також лазер є ефективним після хірургічного видалення патологічних змін на ШМ для більш швидкого загоєння рани.

Після застосування будь-якого з указаних методів лікування пацієнтки перебувають під ретельним спостереженням гінеколога.

Хімічний спосіб деструкції

Даний метод можна використовувати тільки за наявності ектопії або кондилом. Інші патологічні процеси є більш глибокими, недоступними для проникнення кислот хімічного препарату, тому при застосуванні цього методу лікування ерозії у жінок зі значним пошкодженням ШМ патологічні зміни часто залишаються та прогресують.

Для лікування псевдоерозії використовують хімічні коагулянти, такі як солковагін, ваготил у вигляді аплікацій на слизову оболонку ШМ; за необхідності процедуру виконують повторно, після чого призначають мазі для відновлення тканини ШМ (обліпихову, синтоміцинову та ін.).

У сучасних умовах найбільш ефективними методами лікування ектопії ШМ є фізіохірургічні: діатермокоагуляція (електрокоагуляція) – припікання електричним струмом; кріодеструкція (кріогенна дія) – метод заморожування з використанням рідкого азоту; лазерна коагуляція – обробка лазером; радіохвильова хірургія.

З метою профілактики ерозій та псевдоерозій всім жінкам та їхнім статевим партнерам необхідно пам'ятати про особисту гігієну (два рази на день). Слід мати на увазі, що зміна статевих партнерів, окрім усього іншого, призводить до зміни мікрофлори піхви і, відповідно, – до підвищення ризику захворювань.

Варто пам'ятати, що наявність піоспермії у чоловіка також може спричинити виникнення ерозії. Крім того, ерозія може бути наслідком аборту, оскільки під час його виконання травмується ШМ.

Діатермокоагуляція (електрокоагуляція)

Цей метод є основним у лікуванні патології ШМ в жіночих консультаціях.

Діатермокоагуляція здійснюється за допомогою дії високих температур – давній, традиційний метод, що в даний час застосовується переважно для лікування доброякісних ектопій у жінок, які народжували. Наслідком діатермокоагуляції може бути втрата еластичності ШМ, що несприятливо позначається на перебігу пологів у майбутньому. Тривалість загоєння становить від 8 до 10 тиж.

Гексикон®

АНТИСЕПТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА, ЩО ЗБЕРІГАЄ ЗАХИСНУ ФЛОРУ

Швидке очищення, що зменшує гострі симптоми

Можливість застосування під час вагітності, лактації

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Гексикон, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування.
Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології. Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р. П. № UA/1094/02/01 від 01.09.2010, видане МОЗ України.
Виробник: «Нижфарм», Росія. Р. П. № UA/1094/01/01 від 05.03.2007,
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

STADA CIS

℗

Із давніх часів радикальним способом лікування ерозії ШМ є припікання. Ще у XVIII ст. лікарі робили це приладом, схожим на паяльник. Суть методу полягає в тому, що внаслідок припікання ліквідується патологічно змінений епітелій, а замість псевдоерозії утворюється рана, тобто справжня ерозія, вкрита нормальним багатошаровим плоским епітелієм. Упродовж 2-3 тиж після лікувальної процедури варто підтримувати відносно стерильне середовище в піхві, щоб рана загоїлася без розвитку запального процесу та нагноєння. Хворим рекомендується обмежити статеві стосунки та не піднімати важкі речі. При виконанні цих правил загоєння відбувається здебільшого без ускладнень.

Діатермокоагуляція і дотепер залишається в арсеналі лікарських процедур. Щоправда, протягом певного періоду часу цей метод удосконалювався. Інструмент доелектричної епохи змінився на електрокоагулятор, який руйнує тканини під дією високої температури.

Виконують коагуляцію не тільки всієї поверхні псевдоерозії, але й слизової оболонки нижньої третини цервікального каналу. Загоєння поверхні деструкції відбувається після відторгнення некротизованих тканин, а епітелізація дефекту, що утворився, завершується через 1,5-3 міс.

Діатермокоагуляцію не рекомендується проводити жінкам, які не народжували, оскільки звуження каналу ШМ післяопераційними рубцями під час пологів може стати причиною її розриву. Після такої процедури ШМ загоюється більше місяця, тому наступна менструація починається раніше, ніж утворюється нормальний епітелій.

Клінічний досвід показує, що діатермокоагуляція нерідко є причиною розвитку ендометріозу, з метою запобігання якому вказану процедуру рекомендується виконувати в другій фазі менструального циклу. До та після діатермокоагуляції призначають вагінальні супозиторії Гексикон – антисептичний препарат для системного застосування. Діюча речовина Гексикону – антисептик хлоргексидин, який чинить бактерицидну дію на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, на мікробні спори, віруси, найпростіші та гриби.

Кріодеструкція (обробка рідким азотом)

Під час проведення кріодеструкції ШМ обробляється рідким азотом (речовина низької температури), пошкоджена ділянка виморожується до здорової тканини.

На ерозію діють низькою температурою на обмеженій ділянці за допомогою спеціального інструмента – кріозонда. Низькотемпературний метод має деякі переваги перед високотемпературним, оскільки загоєння відбувається без утворення рубців і ШМ не втрачає еластичності, що є важливим при майбутніх пологах.

Кріокоагуляція (кріодеструкція) останнім часом посідає провідне місце в терапії псевдоерозій. Перевагами цього методу є безболісне втручання, відсутність ризику утворення рубцевого звуження цервікального каналу, порівняно швидка епітелізація поверхні ШМ після відторгнення некротизованої тканини.

Безболісність методу пояснюється швидким руйнуванням чутливих нервових закінчень, відсутність кровотечі пов'язана з вираженою судинозвужувальною дією низької температури. Безпосередньо після кріокоагуляції виникає виражений набряк ШМ, з'являються рясні водянисті виділення. Регенерація плоского епітелію починається після відторгнення некротизованих ділянок псевдоерозії, до 7-го дня відбувається епітелізація більшої частини ранової поверхні. Повне загоєння відмічається через 4-6; 8-10 тиж.

Недоліки кріодеструкції – ризик недостатнього руйнування патологічних тканин, через що не забезпечується загибель всіх змінених клітин.

Лазеротерапія

Лікування за допомогою хірургічного лазера – дуже ефективний та сучасний метод лікування захворювань ШМ (від ектопій та плоских кондилом до передракових захворювань та початкових форм раку ШМ). Світловий скальпель забезпечує коагуляцію дрібних судин, високу точність розрізу, збереження здорових тканин, а загоєння відбувається в більш короткі терміни без утворення грубих рубців. Процедура проводиться безболісно. Період загоєння займає небагато часу. Разом із тим лазерне обладнання коштує недешево та потребує від персоналу спеціальних знань, тому даний метод використовується у багатопрофільних медичних центрах. Тривалість загоєння – від 4 до 6 тиж.

Радіохвильова хірургія

Це принципово новий ефективний нешкідливий вид фізичного впливу на тканини, де замість ножа використовуються радіохвилі.

Аргоноплазмова коагуляція

Варто відзначити високу ефективність застосування методу аргоноплазмової коагуляції у порівнянні з лазерною вапоризацією та кріодеструкцією. Метод добре переноситься пацієнтками, забезпечує швидкий темп епітелізації та вирізняється практично повною відсутністю болю та виділень. Відсутність рубцевих змін після проведення процедури, швидкі темпи епітелізації та відсутність рецидивів захворювання дають можливість рекомендувати застосування методу аргоноплазмової коагуляції у жінок, які не народжували.

Після будь-якої з вказаних маніпуляцій протягом певного часу необхідно обмежити статеве життя, його можна відновити приблизно за тиждень до закінчення терміну загоєння.

Раніше проводилось лікування ектопії та ерозії ШМ шляхом застосування тампонів з різними лікарськими речовинами – маслом шипшини та обліпихи, синтоміциновою емульсією і т.п.

При виявленні ерозії ШМ важливо проходити обстеження раз на півроку. Навіть якщо вже мало місце попереднє лікування ерозії ШМ, це не є приводом нехтувати профілактичним оглядом, оскільки ерозія може рецидивувати.

Лікування ерозії ШМ повинно проводитись обов'язково. Якщо основні збудники захворювання залишатимуться активними в організмі і не буде відновлено реактивність імунітету, ерозія може з'явитись знову. Тому одночасно з лікуванням рекомендується використовувати спрей епіген, який відновлює місцевий імунітет, покращує загоєння.

Вчасна терапія запальних процесів піхви, ШМ, ерозії ШМ значно зменшує кількість випадків загрози переривання вагітності, знижує частоту невиношування на пізніх строках гестації, мало- та багатоводдя, хронічної гіпоксії плода, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, гестозу першої половини вагітності, хоріоамніоніту, передчасного розриву навколоплідних оболонок. Указані заходи знижують ризик поширення інфекції висхідним шляхом на ендометрій та нижній полюс плідного яйця.

Висновок

Із вищенаведеного можна зробити висновок, що ерозія ШМ залишається важливою проблемою в гінекології і потребує подальшого пошуку методів її лікування.

Список використаної літератури

1. Майоров М.В. Ерозія шийки матки: причини, діагностика, методи лікування // Провізор. – 2008. – № 9. – С. 33-37.
2. Квітка Н.В., Горюнова Г.І., Перемот С.Д., Смілянська М.В. Інфекції при запальних захворюваннях жіночих статевих органів // Медицина транспорту України. – 2009. – № 3. – С. 35-37.
3. Бакун О.В. Дослідження системного імунітету у жінок з безпліддям // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – № 2. – С. 181-183.
4. Актуальні питання гінекології / Під ред. Є.В. Коханевич. – К.: Книга-плюс, 2007. – 421 с.
5. Chen I., Zhou D., Liu Y., Peng J. et al. A. Comparison between ultrasound therapy for symptomatic cervical ectopy // Ultrasound in Med. &Biol. – 2008. – Vol. 34, No 11. – P. 1770-1774.
6. Debbs R.H., DeLa Vega G.A., Pearson S. et al. Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage// Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197, No 3. – P. 317.
7. Меликкасумова Н.А. Порівняльна динаміка клінічних показників на фоні низькочастотної ультразвукової та лазерної терапії у жінок з ектопією шийки матки // Здоров'я жінки. – 2012. – № 1 (67). – С. 172-174.
8. Публікації доцента кафедри акушерства та гінекології РДМСУ Г.Н. Мінкіної та лікаря першої категорії О.М. Воробйової.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Вельмишановні колеги!

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» та Асоціація акушерів-гінекологів України запрошують вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Інноваційні засади надання акушерсько-гінекологічної допомоги на етапі реформування медичної галузі»**, яка відбудеться **10-11 жовтня 2013 р.** за адресою: вул. 40 років Радянської України, 55 А, Театр юного глядача, м. Запоріжжя.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2013 р.

Основні питання конференції

1. Питання реформування медичної галузі та акушерсько-гінекологічної служби.
2. Нормативно-правові аспекти надання медичної допомоги в акушерстві та гінекології.
3. Актуальні питання акушерської допомоги.
4. Гінекологічна ендокринологія.
5. Передпухлинні та пухлинні захворювання жіночих статевих органів.
6. Сучасні аспекти діагностики та лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.
7. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології.

Науково-практична конференція проводиться за підтримки громадської організації «Асоціація розвитку медицини» (АРМЕД).

Контактні дані:

- (097) 459-63-33 – проф. Г.І. Резніченко;
- (0612) 67-05-78 – І.С. Соколовська, Т.М. Грабовська.

Оргкомітет

PAIN
east-european congress

БОЛЬ
восточно-европейский конгресс

18-20 сентября 2013 года
Ялта, Крым, Украина

Важные даты:

Ранняя регистрация
Прием тезисов
до **12 августа 2013**

Прием предложений тем докладов
Прием заявок на получение грантов
до **1 августа 2013**

Оргкомитет
Украинская ассоциация
по изучению боли
Тел: +38 095 100 4655
Email: info@pain.in.ua
www.paincongress.com.ua

Украинская ассоциация по изучению боли
УАИБ
Divinum opus sedare dolorem

БИОНА: с заботой о женщине

Для каждой женщины независимо от возраста один из главных факторов хорошего самочувствия – ощущение комфорта, особенно в нежных, деликатных зонах. Поддерживать оптимальное состояние слизистых помогают специальные средства для интимной гигиены «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон».

В серию входит гель для интимной гигиены **«БИОНА-норма»** (pH 5,0) для ежедневного использования с целью поддержания естественного кислотно-щелочного баланса интимных зон; жидкий гель для интимной гигиены **«БИОНА-форте»** (pH 3,5) для использования при возникновении дискомфорта или повышенной чувствительности интимной области.

В 2012 г. ассортимент серии пополнился новинками, разработанными НПО «БИОКОН» совместно с Донецким региональным центром охраны материнства и детства.

Гель **«БИОНА Комфорт»** рекомендован женщинам после 45 лет с учетом возрастных изменений слизистых и гормонального фона. Очищающие компоненты сертифицированы по системе Экосерт (Франция).

Пенка для интимной гигиены для девочек **«БИОНА Мисс»** предназначена для ежедневного деликатного очищения интимных зон девочек от 5 до 15 лет. Пенка не содержит агрессивных ПАВ, антибиотиков, парабенов, синтетических консервантов, ароматизаторов и красителей. В состав входит молочная кислота, пантенол, бетаин, экстракты алоэ, ромашки, череды, витамины А и Е. 92% активных компонентов имеют сертификаты Экосерт.

С 2013 г. реализуется программа «БИОКОН для здоровья женщины», рассчитанная на 3 года. В рамках социального проекта оказывается благотворительная помощь больницам во всех областях Украины. Ежемесячно две женские консультации в двух разных регионах страны получают от компании «БИОКОН» необходимое оборудование для лечения и диагностики.

В качестве благотворительной помощи электрохирургический диатермокоагулятор получили Ивано-Франковский городской клинический роддом, Каменец-Подольская городская поликлиника № 1 и др., а Ужгородский городской перинатальный центр – большой хирургический набор инструментов для проведения операций. [P]

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

EAFO Eurasian Federation of Oncology | Uniting Continents in Fighting Cancer

Евразийская федерация онкологии
Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО
Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции с международным участием **«Теоретические и практические аспекты онкологии»,** которая будет проходить **2-3 августа 2013 г.** по адресу: просп. Ильича, 16, Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького (2 августа) и отель «Форест парк» (3-12 августа). Конференция внесена в Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций на 2013 г. В рамках мероприятия будет проведен образовательный проект с международным участием «III базовый курс по онкологии», а также будет организована выставка продукции фармацевтических компаний и медицинского оборудования.

Все детали проведения конференции, регистрации участников и предварительная программа на сайте: http://www.tpo.dsmu.edu.ua

Оргкомитет

Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин*

М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова, ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Росздрава

Акне, или угревая болезнь, относится к одному из самых распространенных заболеваний кожи и в пубертатном периоде встречается в той или иной степени выраженности практически у 100% юношей и 90% девушек. Пик заболеваемости, как правило, приходится на 15-16 лет. У юношей заболевание имеет более распространенный и тяжелый характер. Угревая болезнь в возрасте 12-24 лет называется acne vulgaris. Проявление угревой болезни в старших возрастных группах классифицируется как acne tarda. Следует отметить, что в последние годы увеличивается число женщин с поздними формами акне. Согласно данным Ch. Colleir et al., в подростковом возрасте заболеваемость акне практически одинакова у представителей обоих полов, в то время как поздние угри гораздо чаще наблюдаются у женщин. Так, по данным различных исследований, доля пациенток с угревыми высыпаниями в возрасте 25-40 лет составляет 40-54%. В исследованиях, проведенных G. Dummont-Wallon et al., J. Rosso, C. Williams et al., средний возраст женщин с акне составил 31,8; 32,4 и 26,5 года соответственно. В многоцентровом исследовании, проведенном в США в период с 1990 по 1999 г., было выявлено, что средний возраст больных акне увеличился с 26,5 до 40,5 года [1-7].

Одним из главных вопросов, обсуждаемых в литературе по поводу acne tarda, является возраст пациентки, с которого мы можем говорить о диагнозе поздних акне. Большинство отечественных и зарубежных специалистов сходятся во мнении, что это возраст 25 лет, в независимости от того, был ли это дебют заболевания или это постоянно рецидивирующие длительно существующие угревые высыпания, продолжающиеся с подросткового периода. У большинства женщин с acne tarda (по разным данным, около 80%) – это непрерывное (персистирующее) течение акне, начиная с пубертатного периода; реже встречаются акне позднего дебюта, возникающие после 25 лет и старше (20-40% случаев), и, наконец, наиболее редкая форма поздних акне – рецидивирующие акне или акне со «светлым промежутком», дебютирующие в подростковом возрасте, которые характеризуются длительным периодом ремиссии и вновь появляются в зрелом возрасте [1, 7, 8].

Среди клинических проявлений угревой болезни у женщин наиболее распространена папулопустулезная форма – у 70-80% больных акне; комедональная форма и самое тяжелое проявление акне – конглобатные угри – встречаются у 15-20% больных. В отличие от подростковых угрей, характеризующихся, как правило, распространенностью патологического процесса, преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, при поздних акне у большинства больных диагностируется комедональная и папулопустулезная форма заболевания. Процесс локализуется в основном в области лица, реже – в области верхней трети туловища, тяжелые узловато-кистозные акне встречаются редко. Следует также отметить, что у больных с поздними формами акне, помимо угревых высыпаний, отмечаются признаки обезвоживания кожи вследствие предшествующего медикаментозного лечения, нерационального базисного ухода, а также фоновых возрастных изменений кожи. Было обнаружено, что у пациенток с поздними акне местное или системное применение антибиотиков, как правило, оказывается малоэффективным. По данным R. Rivera, A. Guerra, 82% женщин нечувствительны к антибиотикотерапии. Длительное торпидное течение и нерациональная терапия заболевания часто приводят к проявлениям постакне: рубцовым изменениям и поствоспалительной гиперпигментации [2, 8-11].

Проведенные исследования показали, что развитие и течение дерматоза во многом зависит от семейной (генетической) предрасположенности, а также от типа, цвета кожи и национальных особенностей. Акне – это заболевания с высоким семейным накоплением (50%). Прослеживается общая закономерность: чем чаще встречается и тяжелее протекает акне у предшествующих

* Опубликовано в журнале «Русский медицинский журнал», 2012, Т. 20, № 22.

родственников, тем более тяжелое и торпидное течение заболевания будет у потомства. Акне реже развивается и протекает в более легкой форме у японцев и китайцев, в то время как у кавказских народов отмечаются высокая частота встречаемости и более тяжелое течение дерматоза. По данным К.Н. Суворовой и соавт., различная экспрессивность и аллельные вариации генов, детерминирующих развитие сальных желез, их функциональная способность и активность ферментов могут играть большую роль в развитии акне и в значительной степени определяют тяжесть клинических проявлений. Имеются также сообщения о наличии ядерного R-фактора, определяющего генетическую предрасположенность. Этими фактами, вероятно, можно объяснить развитие у одних людей легких, а у других – тяжелых форм заболевания. В исследованиях Y. Pang, обследовавшего 238 пациентов с угревыми высыпаниями и 207 здоровых лиц, было обнаружено, что короткая длина повторения гена CAG и специфические галотипы андрогенного рецептора связаны с риском развития акне и, следовательно, могут рассматриваться как достоверный маркер предрасположенности к акне [11-14].

Известно, что кожа человека и прежде всего ее придатки: волосяные фолликулы, сальные и потовые железы – имеют стероидчувствительные рецепторы, которые воспринимают гормонрегулирующие влияния на развитие и секреторную активность этих структур. В период полового созревания эти взаимодействия впервые начинают себя активно проявлять. Основными кожными мишенями для половых стероидов являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты. Немецкий ученый С. Шмитц назвал кожу самой большой эндокринной железой в организме человека. Кожа принимает активное участие в метаболизме стероидных половых гормонов, в частности в экстрагландулярном образовании андрогенов из стероидов-предшественников, являясь одновременно основной тканью-мишенью для андрогенов. Кожа является периферическим звеном метаболизма мужских половых гормонов, их действие осуществляется через специфические андрогенные рецепторы, которые обнаруживаются в различных андрогензависимых структурах кожи. Стимуляция андрогенных рецепторов повышает митотическую активность и дифференцировку клеток эпидермиса, синтез межклеточных липидов, стимулирует рост волос и секрецию кожного сала [15, 16].

По современным представлениям, в патогенезе акне ведущее значение отводится четырем факторам. Инициальным звеном является наследственно обусловленная гиперандрогения (ГА). ГА может проявляться в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения в крови и при экскреции с мочой и подразделяется на надпочечниковую, овариальную и смешанную. Изменения в яичниках и надпочечниках могут быть как опухолевыми, так и функциональными (синдром поликистоза яичников, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников). В ряде исследований была выявлена важная роль стероидных гормонов у женщин с поздними акне. Так, H. Seirafi et al. отметили ключевую роль дегидроэпиандростерон-сульфата (андрогена надпочечникового происхождения) в патогенезе acne tarda у женщин старше 25 лет, в другом исследовании было выявлено большое значение 17-ОНП (гормона, вырабатывающегося как в яичниках, так и в надпочечниках) в развитии торпидных акне у женщин [17-20]. При отсутствии повышения уровня основных андрогенов в плазме крови, а также при нормальной связывающей способности полового секс-связывающего глобулина (связанный с ним тестостерон наименее активен) предполагают рецепторную форму ГА, которая проявляется в виде повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов. Основной причиной рецепторной (относительной) ГА является повышение активности фермента 5α-редуктазы I, которая переводит тестостерон в более активный метаболит – дегидротестостерон, который и является непосредственным стимулятором пролиферации и созревания себоцитов [17, 20].

Под действием гормонального фактора увеличивается объем кожного сала (продукция кожного сала при легкой степени акне увеличивается в 1,3 раза, при средней – в 1,7 раза, а при тяжелой – в 1,9 раза). В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α-линоленовой кислоты – основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосяного фолликула (СВФ) – и увеличивается экспрессия фермента трансглутаминазы. Это приводит к преобладанию процессов дискератоза и пролиферации над десквамацией эпителия СВФ, которые в конечном итоге вызывают фолликулярный гиперкератоз и закрытие протока СВФ, что клинически проявляется открытыми и закрытыми комедонами в зависимости от уровня закупорки СВФ [21, 22].

Обтурация протока СВФ и богатое липидами кожное сало создают благоприятные условия для размножения факультативных анаэробов: *Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*, а также других представителей сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis, aureus; Pityrosporum ovale*). Эти микроорганизмы продуцируют фермент липазу, который расщепляет диацил- и триацилглицерины до глицерина и свободных жирных кислот. Данные вещества вместе с антигенами микроорганизмов привлекают из периферической крови нейтрофилы и фагоциты, продуцирующие интерлейкины 1α, 1β и 8; фактор некроза

опухоли α. Эти провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, который способствует образованию из арахидоновой кислоты главного медиатора воспаления – лейкотриена В4. Он в свою очередь стимулирует высвобождение гидролитических ферментов и монооксида азота из нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, что приводит к разрушению стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму и развитию воспалительной реакции в виде папулопустулезных и узловато-кистозных элементов [21, 23].

Кроме того, *P. acnes* способны индуцировать экспрессию В-дефензинов – катионных пептидов иммунной системы, активных в отношении бактерий, грибков и многих вирусов. Помимо прямого противоинфекционного действия они выполняют множество других важных функций: действуют как медиаторы воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей, цитотоксической активностью. В недавних исследованиях было выявлено, что *P. acnes* могут активировать систему инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor, IGF) 1 и рецептора IGF I типа (IGF 1/IGF-R1) в эпидермисе, действуя как инсулин, и способствуют пролиферации кератиноцитов. Стоит также отметить, что *P. acnes* имеет высокую провоспалительную активность, намного большую, чем у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* [24, 25].

Наиболее удобная и часто используемая классификация акне в дерматологической практике – это классификация, предложенная Американской академией дерматологии, согласно которой различают следующие степени тяжести акне.

- 1-я степень – характеризуется наличием комедонов (закрытых и открытых) до 10 папул.
- 2-я степень – комедоны, папулы, до 10 пустул.
- 3-я степень – комедоны, папулопустулезная сыпь – до 3 узлов.
- 4-я степень – выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Единственным недостатком этой классификации является отсутствие степеней тяжести в зависимости от распространенности процесса. Поэтому, помимо классического деления с учетом степени тяжести акне, целесообразно разделять пациентов на подгруппы в зависимости от локализации и распространенности процесса (A, B, C).

- A – при локализации высыпаний в одной анатомической области.
- B – при локализации высыпаний в двух анатомических областях (например лицо и спина).
- C – при вовлечении в патологический процесс трех и более анатомических областей.

Данная классификация наиболее полно отражает степень вовлеченности кожного покрова в патологический процесс.

Акне относится к особой группе кожных заболеваний – психосоматическим дерматозам, при которых велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с проблемой «дефекта внешности», что особенно выражено у женщин и девушек. Локализация дерматоза на открытых участках кожи приносит пациенткам глубокие психологические страдания, снижая самооценку, негативно влияя на качество жизни, социальный статус, профессиональную деятельность, личную жизнь. В структуре общей заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами больные акне, по некоторым данным, занимают второе место, опережая по этому показателю многие соматические и кожные заболевания, включая даже больных с онкологической патологией. Пациенты с акне демонстрируют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с другими дерматологическими больными. В активной психолого-психиатрической помощи нуждаются 30% подростков и 5% взрослых [10].

Британской ассоциацией дерматологов было установлено, что определенный вид дерматоза повышает риск суицидальных попыток. Элементы самоповреждающего поведения, в ряде случаев приведшего к завершенному суициду, чаще наблюдались при акне, псориазе, экземе и крапивнице. Пациенты с акне имеют высокий риск попыток самоубийства, а также могут нести угрозу для своих лечащих врачей [26, 27].

По данным J.K. Tan et al., женский пол, зрелый возраст, длительность (более 5 лет) заболевания являются дополнительными факторами, оказывающими негативное влияние на качество жизни женщин, существенно снижая его. Пациентки с акне являются наиболее психологически уязвимыми, среди лиц с акне отмечается большое число (64%) неработающих женщин, с неустроенной личной жизнью. В другом исследовании также было показано, что у 40% пациентов кожное заболевание, сопровождающееся косметическим дефектом, приводит к снижению их социального статуса и негативным образом отражается на профессиональной деятельности [28, 29].

Исследования, проведенные отечественными дерматологами, показали, что психоэмоциональные расстройства различной степени выраженности наблюдаются у 41,3% больных с угревой болезнью и значительно чаще встречаются у женщин. В другом исследовании было выявлено, что депрессивная симптоматика, вызванная акне, чаще встречается и имеет более выраженный характер у женщин по сравнению с мужчинами [30, 31].

Данные литературы, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между стрессогенными факторами и возникновением акне, довольно противоречивы. Так, Goulden et al. выявили, что только 12 из 71% женщин, у которых стресс являлся причиной акне, называют его провоцирующим фактором заболевания. В то же время Poli, Dumont-Wallon et al.

отметили, что стресс является одним из существенных факторов, провоцирующих возникновение угревых высыпаний у женщин, он выявлялся как триггерный фактор в 34-50% наблюдений. Связь между стрессом и обострением акне в настоящее время объясняется выработкой нейромедиаторов – субстанции Р, которая влияет на дифференцировку и деление себоцитов и стимулирует выработку кожного сала. Кожа людей со склонностью к акне характеризуется обилием нервных окончаний, увеличенным числом нервных волокон, способных секретировать субстанцию Р, а также большим количеством тучных клеток [1, 6, 7, 10].

Обострение акне чаще наблюдается зимой и весной. К ухудшению течения заболевания приводят постоянная механическая травматизация кожи (выдавливание угрей, частое мытье с мылом), негативное воздействие внешней среды (загрязнение кожи маслами, бензином, пылью производственного происхождения), прием ряда медикаментов (стероидные гормоны, галогенсодержащие препараты, противотуберкулезные средства, антидепрессанты, противоэпилептические препараты), неадекватно подобранная линия косметических средств по уходу за кожей. Солнечное облучение у большинства пациентов оказывает благоприятное влияние на течение акне и способствует частичному разрешению угревых высыпаний, однако у 8-10% больных интенсивная инсоляция вызывает обострение заболевания [6,10,11].

В последнее время появились публикации о влиянии пищевых продуктов на появление угревых высыпаний. Такая гипотеза уже высказывалась около полувека назад, но потом была отвергнута. В настоящее время за рубежом проводятся исследования, посвященные пищевому рациону и его влиянию на течение акне. Было выявлено, что продукты со значительным содержанием сахара и других углеводов, повышая уровень гликемической нагрузки, влияют на концентрацию инсулина и IGF1, которые в свою очередь повышают концентрацию основных андрогенов в плазме крови. Это приводит к гиперсекреции кожного сала и появлению акне. Следует также напомнить, что усиленный прием йод- или бромсодержащих продуктов питания, в т.ч. в больших количествах йодированной соли и морепродуктов, может привести к увеличению воспалительных высыпаний у больных с акне. Вместе с тем отмечено, что включение в пищевой рацион продуктов, содержащих антиоксиданты, омега-3-жирные кислоты, пищевые волокна, витамины А, Е, С, положительно влияет на течение акне, способствуя уменьшению количества высыпаний. A. Logan доказал, что рыбий жир, богатый омега-3-жирными кислотами, ингибирует лейкотриен В4 и способен уменьшить выраженность воспалительных явлений при акне [32-35].

В последних исследованиях была выявлена роль табака в развитии акне. Было отмечено, что курящие женщины имели более тяжелые формы акне по сравнению с некурящими. В двух исследованиях, проведенных в 2009 и 2010 гг., было выявлено, что курение является главным фактором в развитии комедональных (невоспалительных) акне у женщин. По мнению авторов, это объясняется тем, что никотин увеличивает продукцию кожного сала и снижает концентрацию витамина Е в организме [9, 36].

Диагностическая и терапевтическая модель ведения женщин с акне включает в себя полное и всестороннее обследование с учетом не только дерматологического, но и прежде всего гормонально-эндокринного профиля пациентки с обязательным привлечением гинеколога-эндокринолога. От результатов исследования во многом зависит тактика ведения больной. Но прежде всего необходимо тщательно собрать анамнез, обращая внимания на семейную отягощенность, опыт предшествующей терапии, наличие сопутствующей патологии, характер питания. При осмотре следует обратить внимание не только на характер высыпаний, но и определить телосложение женщины, тип оволосения, степень развития вторичных половых признаков, оценить наличие избыточной массы тела. Необходимо выяснить особенности менструального цикла и его влияние на появление высыпаний, а также влияние беременностей и родов на течение дерматоза.

Пациенткам назначают гормональное исследование крови (5-7-й день менструального цикла) с определением концентрации яичниковых и надпочечниковых андрогенов, гормонов щитовидной железы и гипофиза; стероидный профиль мочи (2-я фаза менструального цикла), с помощью которого определяют суточную экскрецию андрогенов. Гормональные зонды целесообразно дополнить УЗИ органов малого таза (5-10-й день менструального цикла, оптимальнее всего – 5-7-й день), при необходимости – УЗИ надпочечников, КТ, МРТ/рентгенографией черепа, малой пробой с дексаметазоном и др.

Для исследования фонового состояния кожи у пациенток с акне, кроме клинической оценки степени тяжести заболевания, целесообразно использовать неинвазивные дерматологические методы исследования, которые помимо объективизации патологических процессов в коже также служат критерием эффективности и безопасности терапии при акне. Рекомендуется использовать следующие методы: себометрию, pH-метрию, корнеометрию (измерение уровня увлажненности кожи, особенно у пациенток с поздними угрями), а также исследование микрорельефа кожи методом оптического видеомониторинга.

Для определения влияния заболевания на качество жизни пациенток необходимо провести исследование дерматологического индекса качества жизни – ДИКЖ, русифицированного Н.Г. Кочергиным (2001) варианта индекса Finlay, для оценки выраженности

тревожно-депрессивной симптоматики – тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, разработанной A.S. Zigmond и R.P. Snaith (1983), и в случае необходимости подключить психолога или даже психиатра.

Лечебная тактика при акне у женщин зависит от стадии, распространенности заболевания, наличия или отсутствия патологических изменений в гормонально-эндокринном статусе женщины, а также от ее психоэмоционального состояния. При выборе тактики лечения также необходимо учитывать возраст пациентки, сопутствующую патологию, возможность соблюдения режима лечения, предшествующую терапию. Современные подходы к терапии заболевания включают назначение различных системных и топических препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза акне. Системная терапия назначается при 3-4-й степени акне, при упорном течении процесса при 2-й степени акне, а также при распространенных высыпаниях и отягощенности гормонально-эндокринного статуса при любой стадии акне (гормональная терапия).

При 1-й степени акне проводится только местная терапия, причем препаратами первого выбора являются топические ретиноиды (адапален) (табл.), при 2-й степени к топической присоединяют системную терапию, как правило, это антибиотики. Возможны применение воздействия высокоинтенсивного голубого света на акне-элементы и прием препаратов цинка, однако уровень доказательности для данных видов терапии невысок. При назначении топических антибиотиков следует учитывать, что клиндамицин является наиболее эффективным препаратом в отношении угревых высыпаний с учетом последних данных о торпидности к системным и топическим антибиотикам у женщин с поздними угрями. Наибольший эффект достигается при сочетании адапалена и бензоилпероксида (БПО), БПО и клиндамицина, системных антибиотиков в комбинации с азелаиновой кислотой, адапаленом и БПО.

При тяжелых формах акне у женщин показано назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с антиандрогенным эффектом в сочетании с топическими противоугревыми препаратами и в тяжелых случаях – с системными антибиотиками. Для достижения выраженного терапевтического эффекта назначать КОК следует на длительный срок – от 6 мес до 1 года. При противопоказаниях к назначению КОК применяются системные ретиноиды. Установлено, что степень выраженности положительных результатов терапии системными ретиноидами тяжелых форм акне является дозозависимой. Длительность приема препарата приводит к выраженному подавлению активности сальных желез, что гистологически подтверждается уменьшением их размеров. Для достижения наибольшей эффективности лечения, увеличения продолжительности ремиссий и снижения частоты рецидивов оптимально использование курсовой дозы

Таблица. Терапевтические рекомендации по лечению акне Европейского дерматологического форума (2011)

Показатель	Комедональные акне	Папулопустулезные акне легкой и средней степени тяжести	Папулопустулезные акне тяжелой степени, единичные узлы	Узловато-кистозные акне
Препараты первой линиии	–	Адапален + БПО/ БПО + клиндамицин	Изотретиноин	Изотретиноин
Препараты второй линиии	Топические ретиноиды	Азелаиновая кислота/БПО/ топические ретиноиды/ системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален/ системные антибиотики + азелаиновая кислота/ системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + азелаиновая кислота
Препараты третьей линиии	Азелаиновая кислота/БПО	Голубой свет/цинк внутрь Топический эритромицин + третиноин/ системные антибиотики + БПО/ системные антибиотики + азелаиновая кислота Системные антибиотики + адапален + БПО/ системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики + БПО/ системные антибиотики + адапален/ системные антибиотики + адапален + БПО	
Альтернатива для женщин	–	–	КОК с антиандрогенным эффектом + топическая терапия/ КОК с антиандрогенным эффектом + антибиотики	КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики

120-150 мг/кг. Системные ретиноиды необходимо применять в течение 3-6 мес.

При противопоказаниях к назначению как КОК, так и системных ретиноидов наиболее показано применение системных антибиотиков в сочетании с препаратами азелаиновой кислоты (гель, крем) и другими топическими препаратами сроком не менее 1 мес.

При назначении препаратов у женщин следует учитывать их влияние на фертильность, возможность тератогенного действия, мутагенность, фетотоксичность, возможность сочетания с косметикой и духами, а также с косметологическими процедурами.

В качестве дополнительной терапии, так называемых средств ухода, необходимо использовать лечебную косметику, которая является важным лечебным компонентом терапевтической программы ведения пациенток с акне. При выборе косметических средств необходимо учитывать тип кожи пациентки, данные аппаратных методик, позволяющих оценить степень выраженности жирности, увлажненности кожи и ее pH.

После удачного купирования воспалительных проявлений акне врачу часто приходится сталкиваться с трудностями в коррекции постакне. Наиболее частыми проявлениями постакне являются дисхромии и рубцы.

Для разрешения дисхромий успешно применяются поверхностные пилинги с α-гидроксикислотами, срединные пилинги с трихлоруксусной кислотой. Хороший синергический эффект дает совместное использование азелаиновой кислоты с пилингами, в качестве препилинговой подготовки и постпилингового ухода, особенно у пациентов со смуглой кожей в качестве профилактики гиперпигментации и обострений акне. Положительные результаты наблюдаются при проведении курса криомассажа (5-6 мин 2-3 раза в неделю на курс 10-15 процедур), мезотерапии, курса лечебного массажа (15 процедур) в сочетании с электрофорезом с витамином С.

Для коррекции атрофических рубцов применяются химические пилинги, чаще срединные, микродермабразия, лазерная шлифовка, инъекции филлеров, криотерапия, мезотерапия, но наиболее эффективными являются комбинированные методы коррекции. Для лечения гипертрофических рубцов используют очаговое введение кортикостероидов, электрофорез с кортикостероидами, лидазой, коллагеназой, буки-терапию, фонофорез с контрактубексом, мадекассолом, криодеструкцию, мазевую терапию (медерма, куриозин, контрактубекс), а также хирургическое иссечение рубцов при большой площади поражения.

Таким образом, тактика ведения женщин с акне требует междисциплинарного взгляда на проблему с учетом всех возможных факторов заболевания и привлечением ряда смежных специалистов. Терапия акне должна назначаться с учетом дерматологического, гормонально-эндокринного и психоэмоционального состояния женщины и воздействовать на основные патогенетические звенья заболевания. При назначении лечения необходимо также учитывать социальный, профессиональный статус женщины и возможность соблюдения курса лечения.

Список использованной литературы

1. Dumont–Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse Med. 2008. Vol.37. P. 585–591.
2. Williams C., Layton A.M. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy // Am. J. Clin. Dermatol. 2006. Vol. 7. P. 281–290.
3. Del Rosso J.Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. AB3.
4. Эллинг. Д. Секреты дерматологии. – Спб, 1999. – С. 513.
5. Colleir Ch., Haper J., Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. P.56.
6. Самцов. А.В. Акне и акнеформные дерматозы. – М., 2009.
7. Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001. Vol. 15. P. 541–545.
8. Rivera R., Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age // Actas Dermosifiliogr. 2009. Vol. 100. P. 33–37.
9. Preneau S., Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? // JEADV, 2011.
10. Майорова А.В, Шаповалов В.С, Ахтямов С.Н. угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. – М.: «Фирма Кавель», 2005.
11. Адаскевич В.Л. Акне вульгарные и розовые. – НГМА, 2003.
12. Суворова К.Н., Котова Н.В. Тяжелые формы акне // Международный медицинский журнал. – 2000. – С.732–726.
13. Pang Y. et al. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne rick in North East China, 2008.
14. Гусаков Н.И. Акне. – Акне, 2003. – С. 76.
15. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Леч. врач. – 2003. – № 4. – С. 4-6.
16. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 217.
17. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Рагимова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера–гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009.
18. Seirafi H., Farnaghi F., Vasheghani–Farahani A. et al. Assessment of androgens in women with adult–onset acne // Int. J. Dermatol. 2007. Vol. 46. P.1188-1191.
19. Горячкина М.В. Роль гормонально–эндокринных факторов в патогенезе рефрактерных форм угревой болезни у женщин: автореферат дисс. к.м.н., 2009.
20. Vexiau P. et al. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism // Ann. Dermatol. Venerol. 2002. Vol. 129 (2). P. 174.
21. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне: методическое пособие для врачей. – М., 2010.
22. Webster G.F. Acne vulgaris // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 325. P. 475-479.
23. Jappe U., Igham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne: P acnes has T-cell mitogenic activity // Br. J Dermatol. 2002. Vol. 146. – P. 202-209.
24. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Proprionibacterium acnes activates the IGF–1 / IGF–1R system in the epidermis and induces keratinocytes proliferation // J. Invest. Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 59-66.
25. Nagy I., Pivarcsi A., Koreck A. et al. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta–defensin–2 and interleukin–8 expression in human keratinocytes through toll–like receptors // J. Invest. Dermatol. 2005. Vol. 124. P. 931-938.
26. Cotterill J.A., Cunliffe W. Suicide in dermatological patients // British Association of dermatologists. 1997. Vol. 137. P. 246-250.
27. Bowe W. et al. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57. P. 222-230.
28. Tan J.K. et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne // J. Cutan. Med. Surg. 2008. Vol. 12(5). P. 235-242.
29. Bodermer W. Psychosodermatology // The Med. Journal. 2001. Vol. 6. P. 297-302.
30. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств: Автореф. дисс. к. м. н. – М., 2005.
31. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // Concilium Medicum. Дерматология. – 2008. – № 2.– С. 8-12.
32. Veith W.B., Silverberg N.B. The association of acne vulgaris with diet // Cutis. 2011 .Vol. 88(2). P. 84-91.
33. Danby F.W. Nutrition and acne // Clin. Dermatol. 2010. Vol. 28(6). P. 598–604.
34. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin–like growth factor–1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Exp. Dermatol. 2009. Vol.18(10). P. 833-841.
35. Logan A. Omega-3 fatty acids and acne // Arch. Dermatol. 2003. Vol. 139. P. 941.
36. Capitanio B., Sinagra J.L., Ottaviani M. et al. Acne and smoking // Dermatoendocrinol. 2009. Vol. 1. P. 129-135.

Тромботический риск при использовании гормональных контрацептивов

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи одного из ведущих специалистов Центра по изучению нарушений свертываемости крови Дуйсберга (Германия) H. Rott, в которой обобщена существующая на сегодняшний день информация касательно риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне применения гормональных контрацептивов в различных группах пациенток.

ВТЭ является одной из основных медицинских проблем в странах Европейского Союза (ЕС), поскольку именно с этой патологией связаны около 220 тыс. смертей ежегодно (Cohen A.N., 2007). Из гормональных методов контрацепции средствами первого выбора являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Преимущества их применения заключаются в обеспечении надежной контрацепции, легкости использования, а также в наличии дополнительных неконтрацептивных эффектов у пациенток с акне, меноррагией и дисменореей. Около 60% всех женщин в возрасте от 16 до 30 лет в промышленно развитых странах ЕС используют КОК, которые обычно содержат этинилэстрадиол и прогестаген. Согласно статистическим данным, у женщин репродуктивного возраста, принимающих КОК с этинилэстрадиолом, риск развития ВТЭ в 6-8 раз выше, чем у тех, кто не использует гормональную контрацепцию. Зачастую ВТЭ имеет стертую клиническую картину, в результате чего эта патология часто остается недиагностированной, особенно у молодых пациенток.

Факторы риска ВТЭ у женщин

Наряду с применением гормональных контрацептивов существуют и другие факторы риска развития ВТЭ, такие как:

- возраст: у лиц до 40 лет ежегодный риск возникновения ВТЭ составляет 1 на 10 000 человек (скорее всего, реальный показатель намного выше вследствие недиагностированных случаев заболевания у молодых женщин), от 60 до 69 лет – 1 на 1000, старше 80 лет – 1 на 100 человек;
- ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м^2), при котором риск ВТЭ возрастает в 3 раза;
- наличие варикозно расширенных вен, связанное с повышением риска ВТЭ в 1,5 раза;
- наследственные тромбофилии, например мутации гена V фактора (Leiden), протромбина и т.д., в различной степени повышающие вероятность развития ВТЭ (табл.1);
- длительная иммобилизация, обусловленная хирургической операцией, травмой, продолжительным путешествием;
- курение;
- прием кортикостероидов.

Среди лиц, не использующих КОК, частота ВТЭ составляет 5-10 на 100 000 человек. Риск тромбоэмболии значительно повышается при наличии тромбофилических состояний (табл. 1). В первый год применения КОК риск ВТЭ является самым высоким. Кроме того, он выше у женщин, впервые начавших прием КОК. После первого года их использования отмечается снижение этого риска, однако он все равно остается повышенным по сравнению с общей популяцией. Риск развития ВТЭ становится аналогичным таковому в общей популяции через 8-12 нед после прекращения использования КОК. Таким образом, не рекомендуется отменять прием КОК перед выполнением плановой операции. Вместо этого женщинам, принимающим КОК, следует проводить медикаментозную профилактику тромбоза в послеоперационном периоде.

Риск ВТЭ при использовании КОК в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина

Риск ВТЭ на фоне приема КОК находится в прямой зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина и таким образом различается у разных препаратов КОК.

Этинилэстрадиол и прогестины оказывают совершенно разное влияние на гемостаз. Прием этинилэстрадиола сопровождается активацией системы гемостаза: повышается уровень прокоагулянтов, снижается содержание антикоагулянтных факторов, особенно протеина S. В отличие от эстрогенов использование прогестинов приводит к повышению концентрации протеина S и фибринолитической активности крови (табл. 2).

Гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел или норэтистерон, относятся к КОК второго

Таблица 1. Риск венозных тромбозов при различных видах тромбофилии в общей популяции и на фоне приема КОК (van Vlijmen E.F.W., 2011)

Вид тромбофилии	Относительный риск тромбоза глубоких вен в общей популяции	Относительный риск тромбоза глубоких вен при приеме КОК
Мутация гена V фактора (Leiden), гетерозиготы	5	16
Мутация гена V фактора (Leiden), гомозиготы	10	Намного выше, чем у гетерозигот. Недостаточно исследований
Мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготы	3	6
Мутация гена протромбина G20210A, гомозиготы	Нет данных	Намного выше, чем у гетерозигот. Недостаточно исследований
Сочетание мутации гена протромбина G20210A, гетерозиготы и мутации гена V фактора (Leiden), гетерозиготы	4-15	8-17
Врожденный дефицит протеина S	5-11	5
Врожденный дефицит протеина C	3-15	6-24
Врожденный дефицит антитромбина	4-50 в зависимости от типа патологии (риск выше при типе I)	13
Повышение уровня фактора VIII	5-8	9-13
Антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам, антитела к β_2-гликопротеину I)	2-16 в зависимости от титра антител и их сочетания	Нет данных
Гипергомоцистеинемия	Риск возрастает в 1,3 раза при каждом повышении уровня гомоцистеина более 5 мкмоль/л	Нет данных
Уровень липопротеина (а) > 30 мг/дл	1,8	Нет данных
Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)	Не повышается	

Таблица 2. Влияние КОК и чисто прогестиновых контрацептивов (ЧПК) на показатели обмена и гемостаз

Показатель	КОК	ЧПК
Протеин S	↓	↑
Протромбина фрагмент 1, 2	↑	↓
Фактор VIII	↑	↓
Тканевой активатор плазминогена	↓	↑
Резистентность фактора Leiden к активированному протеину С	↓	-
Холестерин липопротеинов высокой плотности	↓	-
Холестерин липопротеинов низкой плотности	↑	-
Артериальное давление	↑	-

поколения; гестоден или дезогестрел – третьего; дроспиренон – четвертого. КОК, в состав которых в качестве гестагенного компонента входят ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат или диеногест, называют антиандрогенными (табл. 3).

Применение КОК, содержащих левоноргестрел, связано с почти четырехкратным повышением риска ВТЭ (отношение шансов [ОШ] 3-6) по сравнению с таковым у женщин, не использующих гормональную контрацепцию. В то же время риск ВТЭ возрастает в 5,6 раза при приеме гестодена, в 6,3 – дроспиренона, в 6,8 – ципротерона ацетата, в 7,3 раза – дезогестрела (van Hylckama Vlieg A. et al., 2009). Таким образом, антиандрогенные КОК обладают самым высоким риском ВТЭ из всех препаратов данной группы.

Результаты перекрестного исследования показали, что фибринолитическая активность у женщин, принимающих КОК, снижена. При этом более выраженное снижение наблюдалось при приеме дезогестрелсодержащих КОК по сравнению с левоноргестрелсодержащими (Junge W. et al., 2011). Отмечено, что у лиц, использующих КОК с дезогестрелом, повышение активности некоторых факторов свертывания крови было более выраженным в сравнении с пациентками, принимающими левоноргестрелсодержащие КОК.

Таблица 3. Классификация гормональных контрацептивов

Контрацептив	Эстрогенный компонент	Прогестаген
КОК 2-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Левоноргестрел или норэтистерон
КОК 3-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Дезогестрел или гестоден
КОК 4-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Дроспиренон
КОК с антиандрогенным эффектом	Этинилэстрадиол 30-50 мкг	Ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат
Новые КОК	Эстрадиола валерат 1-3 мг	Диеногест
Вагинальное кольцо	Этинилэстрадиол 15 мкг/сут	Этоногестрел
Пластырь	Этинилэстрадиол 20 мкг/сут	Норэлгестромин
Мини-пили	Отсутствует	Левоноргестрел
Ингибитор овуляции без эстрогена	Отсутствует	Дезогестрел
Внутриматочная система	Отсутствует	Левоноргестрел
Посткоитальная контрацепция	Отсутствует	Левоноргестрел
Импланты с этоногестрелом	Отсутствует	Этоногестрел
Инъекционная форма медроксипрогестерона ацетата	Отсутствует	Медроксипрогестерона ацетат

Недавно были разработаны два новых КОК, не содержащих этинилэстрадиола. В состав одного из них вместо этинилэстрадиола входят эстрадиола валерат и диеногест. В ходе исследования было отмечено менее выраженное активирующее влияние данного препарата на процессы гемостаза (D-димер и протромбиновый фрагмент) и минимальное воздействие на метаболизм (уровень холестерина липопротеинов высокой плотности) по сравнению с КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел (Klipping C., 2011; Junge W. et al., 2011).

В состав второго КОК вместо этинилэстрадиола входит эстрадиол. Последний используется в составе заместительной гормональной терапии в течение многих лет и известен как эстроген с гораздо более низким риском развития ВТЭ, чем этинилэстрадиол. Новый КОК содержит эстрадиол в комбинации с номегестролом. Это сочетание оказывает меньшее влияние на гемостаз, так же как и на липидный и углеводный обмен, по сравнению с КОК с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Пока остается неизвестным, сопровождаются ли эти изменения типа эстрогена значимым снижением риска тромбоза.

Трансдермальные/трансвагинальные контрацептивы

Трансдермальный контрацептивный пластырь и вагинальное противозачаточное кольцо содержат этинилэстрадиол и прогестаген. Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что риск развития ВТЭ при применении этинилэстрадиола не зависит от способа его введения в организм. Даже трансвагинальное и трансдермальное использование этинилэстрадиола приводит к активации системы гемостаза и ассоциируется с риском тромбоза, аналогичным таковому при приеме КОК. Оба эти метода контрацепции противопоказаны пациенткам с ВТЭ или тромбофилиями в анамнезе.

Риск развития ВТЭ при использовании чисто прогестиновых контрацептивов

Не существует никаких доказательств относительно активации систем гомеостаза при приеме ЧПК (табл. 2). Было проведено несколько крупных исследований, для того чтобы точно оценить риск развития ВТЭ, связанный с использованием гестагенных контрацептивов. В клиническом исследовании случай-контроль, проводимом экспертами ВОЗ в странах Африки, Азии, Европы и Латинской Америки, определяли риск сердечно-сосудистых заболеваний при применении оральных и инъекционных ЧПК. В общей сложности в исследование вошли 1137 пациенток с ВТЭ и 9997 женщин контрольной группы. Участницы обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и количеству детей. Пациентки с развившейся ВТЭ также имели склонность к наличию других кардиоваскулярных факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца) или были курильщиками. Существенного повышения риска развития ВТЭ при использовании любого ЧПК не отмечено.

ОШ касательно развития ВТЭ составило 1,74 у лиц, принимающих пероральные прогестиновые контрацептивы, (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,76-3,99) и 2,19 (95% ДИ: 0,66-7,26) – у женщин, использующих инъекционные формы ЧПК. Несмотря на небольшое количество участниц, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение ЧПК как перорально, так и в инъекциях сопровождается невысоким риском развития ВТЭ или отсутствием такового (World Health Organization, 1998; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004).

Согласно результатам другого исследования, инъекции депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) ассоциировались с повышением риска ВТЭ в 3,6 раза (95% ДИ: 1,8-7,1) по сравнению с таковым у женщин, не использующих гормональные контрацептивы (van Hylckama Vlieg J.E., 2010). На сегодняшний день существует новая инъекционная форма ДМПА для подкожного применения, в которой содержатся две трети дозы для внутримышечного введения. До сих пор не ясно, сопровождается ли использование ДМПА в более низкой дозе снижением риска ВТЭ. Кроме того, нет данных относительно риска ВТЭ при применении норэтистерона энантата, другого инъекционного ЧПК.

В постмаркетинговом исследовании, проведенном в развивающихся странах, оценивали безопасность использования левоноргестрел-содержащих имплантов (Meirik O., 2001). Оно включало 7977 женщин, более 95% из которых находились под наблюдением в течение 5 лет. За это время был отмечен только один случай развития ВТЭ, повышения смертности не выявлено. На сегодняшний день нет данных относительно риска развития ВТЭ при применении импланта, содержащего этоногестрел. Доказательства, полученные ранее в результате исследования случай-контроль, подтверждают отсутствие повышенного риска возникновения ВТЭ на фоне приема ЧПК (скорректированный относительный риск 1,3; 95% ДИ: 0,3-6,8) (Vasilakis C., 1999).

Согласно мнению van Hylckama Vlieg J.E. (2010), применение левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы, скорее всего, не сопровождается повышенным риском развития ВТЭ.

Хотя применение КОК с дезогестрелом ассоциировалось с повышенным риском ВТЭ по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел или норэтистерон, при приеме таблетированных ЧПК с дезогестрелом не отмечено его возрастания. Тем не менее такие данные ограничены. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, в котором оценивали применение в качестве контрацепции ЧПК с дезогестрелом и левоноргестрелом *per os*, не выявлено никаких клинически значимых изменений параметров гемостаза (Winkler U.H. et al., 1998).

Прием лекарственных средств, предназначенных для экстренной контрацепции (левоноргестрел в дозе 0,75 мг или улипристала ацетат в дозе 30 мг), не связан с повышением риска ВТЭ. Следовательно, эти препараты могут быть использованы у лиц с тромбофилией.

Назначение высоких доз прогестинов с лечебной целью

Применение прогестагенов в высоких дозах для лечения меноррагии ассоциировалось с повышением риска ВТЭ (скорректированный относительный риск 5,3; 95% ДИ: 1,5-18,7). Повторный анализ данных исследования World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (2004) также показал возрастание риска ВТЭ при использовании прогестинов с лечебной целью (ОШ 5,92; 95% ДИ: 1,16-30,1).

Таблица 4. Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов* (ВОЗ, 2008)

Состояние	КОК, вагинальное кольцо, пластырь	ЧПК	ДМПА, норэтистерона энантат в инъекциях	Левоноргестрел-, этоногестрел-содержащие импланты	Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система
Тромбоз глубоких вен/ тромбоэмболия легких в анамнезе	4	2	2	2	2
Постоянный прием антикоагулянтов по поводу тромбоза глубоких вен/ тромбоэмболии легких в анамнезе	4	2	2	2	2
Семейный анамнез (родственники первой линии родства) отягощен наличием тромбоза глубоких вен/тромбоэмболией легких	2	2	1	1	1

* Класс 1 – нет ограничений для использования метода контрацепции.
Класс 2 – преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическим и практическим риском.
Класс 3 – теоретический или практический риск в целом преобладает над преимуществами использования метода.
Класс 4 – недопустимый риск для здоровья: использование данного метода не разрешено.

Риск развития ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде

Риск развития ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде значительно выше, чем при применении любых КОК. Общий риск ВТЭ у женщин, не страдающих тромбофилией, составил 0,73 (ДИ: 0,30-1,51); у лиц, имеющих одиночный или комбинированный генетический дефект, – соответственно 1,97 (ДИ: 0,94-3,63) и 7,65 (ДИ: 3,08-15,76) на 100 человеко-лет. Самый высокий риск ВТЭ определяется в послеродовом периоде, когда отношение рисков для этой патологии составляет 16,0 (ДИ: 8,0-32,2) на 100 человеко-лет. Абсолютный риск развития ВТЭ во время беременности/в послеродовом периоде у женщин, не склонных к тромбофилии, все же более высокий, чем у пациенток, использующих КОК.

Таким образом, прием различных по составу КОК сопровождается разной степенью риска развития ВТЭ. КОК с левоноргестрелом или норэтистероном рекомендованы в качестве контрацептивов первого выбора, как указано в соответствующих руководствах Голландии, Бельгии, Дании, Норвегии и Великобритании.

Учитывая все вышесказанное, на сегодняшний день пациенткам с тромбофилиями можно использовать следующие гормональные контрацептивы (табл. 4): ЧПК, медьсодержащую внутриматочную спираль или систему с левоноргестрелом, импланты с этоногестрелом, средства для экстренной контрацепции, инъекции ДМПА в низких дозах.

Обзор подготовила Мария Арефьева

По материалам H. Rott. Thrombotic risks of oral contraceptives // Curr Opin Obstet Gynecol 2012, 24: 235-240

ДАЙДЖЕСТ

Ученые разработали вакцину, способную избавить от рака яичников

Американские ученые разработали экспериментальную вакцину против рака яичников, которая вызывает противоопухолевый иммунный ответ. Вакцина, изготовленная с использованием клеток из собственной опухоли пациентки, оказала положительный эффект у 61% женщин с раком яичников III или IV стадии. Сначала исследователи выделили иммунные клетки из крови пациенток, затем создали индивидуальную вакцину для каждой больной. В результате у 19 женщин из 31 наблюдался клинический эффект. После лечения вакциной развивался противоопухолевый иммунный ответ. У восьми из 19 пациенток, находящихся на поддерживающей терапии, к концу исследования не наблюдалось явных признаков заболевания. У одной женщины не зафиксировано следов рака в течение 42 мес.

Как отметила ведущий автор исследования Лана Кадалафт (Lana Kandalaft), сама по себе вакцинация давала клинический эффект, равный 61%; при ее сочетании с поддерживающим лечением этот показатель составлял приблизительно 75%. Оба вида терапии сопровождались приемом бевацизумаба – препарата, который контролирует рост кровеносных сосудов. По словам Л. Кадалафт, исследователи предлагают пациенткам с раком яичников терапию с незначительными побочными эффектами и хорошим качеством жизни. Авторы будут продолжать работать над улучшением технологической платформы для создания вакцины и дальнейшего повышения ее эффективности.

По материалам: www.medpharmconnect.com

Смертность от рака шейки матки в ЕС снизилась на треть

По данным Европейского бюро ВОЗ, за последние 30 лет смертность от рака шейки матки в Европе снизилась на треть. Так, у женщин старше 65 лет этот показатель составляет 48%. Среди причин такой положительной динамики эксперты ВОЗ отмечают широкое распространение ранней диагностики данной патологии и успехи в ее лечении. Одним из путей снижения заболеваемости этим видом рака является вакцинация. Дело в том, что одна из главных причин данного заболевания – заражение вирусом папилломы человека, который передается через кожу, а также половым путем. В течение жизни этим вирусом заражаются три четверти сексуально активных женщин. По данным ВОЗ, вакцина предоставляет практически стопроцентную защиту от вируса папилломы человека. На сегодня она доступна в 21 стране Европейского региона. ВОЗ оказывает помощь тем государствам, которые решили внедрить у себя программы вакцинации, и регулярно проводит оценку их безопасности.

ВОЗ обращается к странам с призывом внедрять среди населения организованный скрининг на рак шейки матки, что может предупредить 80% случаев заболевания. В октябре 2011 г. более 100 экспертов и разработчиков программы из 42 стран и семи партнерских организаций собрались в Стамбуле (Турция), чтобы обсудить вопросы профилактики рака шейки матки в Европейском регионе. Участники совещания признали, что важна как вакцинация, так и скрининг: одно не исключает другое, и системы здравоохранения должны предоставлять обе эти услуги.

По материалам: www.remedium.ru

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВЕКСПОПЛАЗА
Київ, вул. Салютна, 2-б (ст. метро «Нивки»)

За підтримки:
- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:
Національна академія медичних наук України

Співорганізатори:

Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Партнери:

- III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
- МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ
- УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ
- НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@lmt.kiev.ua
З питань участі в науково-діловій програмі: +380 (44) 526-92-89 marketing@lmt.kiev.ua

www.medforum.in.ua

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Дородовая профилактика генетической патологии плода

Акуленко Л.В., Золотухина Т.В., Манухин И.Б. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 304 с.

В книге обобщены результаты многолетних исследований лаборатории пренатальной диагностики МГНЦ РАМН, данные мировой литературы и опыт преподавания современной медицинской науки на кафедрах медицинской генетики и акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Издание содержит подробные сведения именно о тех наследственных болезнях (моногенных, хромосомных, мультифакториальных) и врожденных пороках развития, с которыми сталкиваются на практике акушеры-гинекологи. В нем освещаются конкретные задачи пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, медико-генетического консультирования, организации профилактической помощи беременным женщинам и семьям, планирующим беременность.

Книга предназначена исключительно для акушеров-гинекологов, в компетенции которых находится практическое выполнение задач, связанных с одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения – профилактикой врожденной и наследственной патологии.

Гинекологическая эндокринология

Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.

Это 2-е издание клинических лекций по гинекологической эндокринологии, в которое включены новые разделы: методы исследования в гинекологической эндокринологии с учетом их информативности и доступности; эндометриоз – поскольку эта патология встречается все чаще и становится одной из ведущих причин бесплодия. Кроме того, пересмотрена тактика лечения эндометриоза, метаболического синдрома – обменно-эндокринной патологии, которая является основной в группе факторов риска развития не только нарушений функции яичников, но и таких заболеваний, как атеросклероз, гипертензия, ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет.

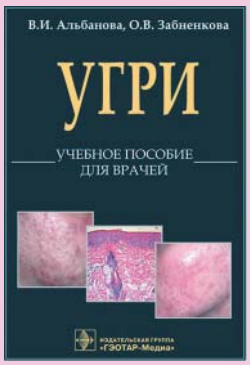
Переработаны лекции по врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрому поликистоза яичников, климактерическому синдрому. Внесены новые данные в лекции по вспомогательным репродуктивным технологиям, гормональной контрацепции и регуляции функции репродуктивной системы.

Представлены основные показатели морфотипов, ультразвуковые параметры нормальных и патологически измененных матки и яичников, нормы содержания гормонов, функциональные пробы.

Издание предназначено для врачей-гинекологов и гинекологов-эндокринологов.

Угри

Альбанова В.И., Забненкова О.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 184 с.



В издании рассмотрены этиология, патогенетические механизмы, клинические проявления, классификация, оценка тяжести угрей, а также приведены диагностические индексы.

Основное внимание уделено проблемам лечения угрей и постакне, уходу за кожей, основным косметическим процедурам. Подробно освещены особенности применения лекарственных препаратов, используемых для лечения угрей.

Книга даст возможность лучше понять проблему угрей и послеугревых изменений кожи, узнать о возможностях современной фармакотерапии, расширить знания о методах коррекции постакне.

Пособие ориентировано на интернов, ординаторов и врачей, получающих дополнительное профессиональное образование по специальностям «дерматовенерология» и «косметология».

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Курцер М.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 144 с.

Пособие содержит важные для практикующих врачей сведения о ведении беременности при резус-сенсибилизации. Определены показания к кордоцентезу и описана его техника.

Перспективной для пациенток с отягощенным анамнезом является беременность в программе экстракорпорального оплодотворения при гетерозиготности по резус-фактору крови мужа.

В одном из разделов книги описана профилактика резус-сенсибилизации во время беременности и после родов, а также после любого метода прерывания беременности. Каждая женщина с резус-отрицательной кровью вправе иметь здорового ребенка.

Руководство может стать настольной книгой для врачей акушеров-гинекологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов.

22 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ufi Approved Event

PUBLIC HEALTH

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ

В рамках виставки:

«УКРАЇНСЬКИЙ САМІТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я»

Організатори Саміту: **Euro Convention Conferences** (Брюссель)
із залученням представників охорони здоров'я Європейської Комісії та держав, які нещодавно приєдналися до єврозони.
За підтримки: **Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Національної академії медичних наук України**

ВИСТАВКИ В РАМКАХ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

>>Медика
>>Лабораторія
>>Фарма
>>ТехФарм
>>Оптика
>>Стоматологія
>>Медицина катастроф
>>Краса та здоров'я

NEW:
>>Медичний Туризм
>>Інноваційний менеджмент в медицині

22-25

жовтня 2013

МВЦ • Київ • Україна

Організатори:

PREMIER EXPO ITE

Прем'єр Експо
Тел.: +380 44 496-86-45
e-mail: PH@pe.com.ua

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: arefieva@id-zu.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя*

Ф.И.О. . . . . Возраст . . . . .

Место работы (название медицинского учреждения и отделения). . . . . .

Специальность . . . . . Должность, ученая степень. . . . . .

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? . . . . .

. . . . . .

2. Назовите три лучших материала номера:

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

3. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

. . . . . .

. . . . . .

4. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. . . .

. . . . . .

. . . . . .

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

6. Источник получения журнала:

☐ на мероприятиях ☐ самостоятельно подписался/подписалась (платно)

☐ бесплатная рассылка ☐ приносят медпредставители ☐ другое

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О. . . . . .

Индекс . . . . . город (село) . . . . . район . . . . . область . . . . . .

улица . . . . . дом. . . . . корпус . . . . . квартира. . . . . .

тел.: . . . . . e-mail: . . . . . .

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да ☐ нет ☐

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ "Приватбанк"», МФО 320649

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com