

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

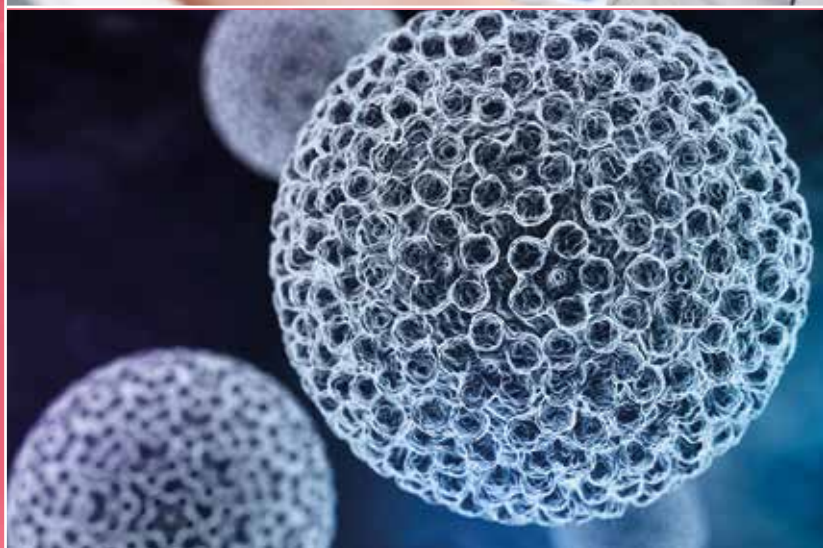
**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Воспалительные  
заболевания  
промежности, вульвы  
и влагалища**

**Менопаузальный  
переход: активная  
тактика ведения  
с учетом клинических  
рекомендаций**

**Новые подходы  
к диагностике  
папилломавирусной  
инфекции**

**Актуальные аспекты  
лечения микст-инфекций  
гениталий**

**Кольпоскопия как  
экспертный метод  
диагностики патологии  
шейки матки**



**№ 13 (91), 2017**

**Гинекология**





ПРОГЕСТЕРОН  
ДЛЯ  
СУБЛИНГВАЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ  
**Лютеина**  
50МГ  
*Прогестерон*



- Угроза выкидыша
- Профилактика угрозы выкидыша
- Привычное невынашивание
- Программа ЭКО
- Бесплодие

**Показания к применению:**

нарушения менструального цикла, спровоцированные эндогенным дефицитом прогестерона; вторичная аменорея; предменструальный синдром; функциональные кровотечения из половых путей; не созревание желтого тела; ановуляторные циклы; в качестве вспомогательной терапии при лечении бесплодия, например, при ЭКО и других методиках вспомогательного оплодотворения; при привычных и угрожающих выкидышах на фоне эндогенного дефицита прогестерона; профилактика эндометриоза у женщин, принимающих эстрогены (например, при гормональной заместительной терапии)

**Способ применения и дозы:**

*При нарушениях менструального цикла и предменструальном синдроме:* назначают под язык 50 мг прогестерона 3-4 раза в сутки, в течение 3-6 последовательных циклов;

*Для профилактики роста эндометрия (при гормональной заместительной терапии) в сочетании с эстрогенами:* чаще всего назначается 50 мг прогестерона под язык 3-4 раза в сутки. При непрерывной последовательной схеме препарат применяется в течение последних 12-14 дней 28-дневного цикла. При сложной непрерывной схеме препарат принимается ежедневно без перерыва.

*В прогестероновой пробе при вторичной аменорее назначают:* под язык в дозе 50 мг 3-4 раза в сутки. Кровотечение (менструация) должно наступить в течение 7-10 дней со дня прекращения лечения;

*При привычных и угрожающих выкидышах, ановуляторных и индуцированных циклах:* 100 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

*В случае привычных выкидышей применение прогестерона:* следует начинать в цикле, в котором планируется наступление беременности, и даже раньше. Следует его продолжать непрерывно примерно до 18 - 20 недель беременности.

*При программах ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) применяется:* от 100 до 150 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

**Побочные действия:**

сонливость, нарушения концентрации внимания, чувство страха, депрессия, тошнота, головные боли и головокружение.

**Противопоказания:**

повышенная чувствительность к прогестерону или другим компонентам препарата; не диагностированные кровотечения из половых путей; тяжелая печеночная недостаточность; холестатический гепатит.

**Лекарственные взаимодействия:**

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

**Применение в детском возрасте:**

назначение препарата детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

**Применение в период беременности и лактации:**

не рекомендуется назначение препарата во II-III триместре беременности и кормящим матерям.

**Условия отпуска из аптек:**

По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК, г.Алматы, пр.Абая,109В, БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727) 2776977.

PK-ЛС-5 №020506 от 18.04.2014г. до 18.04.2019г.

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.

Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**

Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изагуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нұртолқын

**Журналисты:**

Тленчиева Нағима, Рахметова Айгүл,  
Владимирская Валентина

**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 13 (91), 2017

Гинекология

## Уважаемые читатели!

Перед вами выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гинекология.

Традиционно мы размещаем клинические рекомендации. На страницах этого номера вы найдете Клинические протоколы диагностики и лечения: Воспалительные заболевания промежности, вульвы и влагалища. Также вы прочитаете интересные статьи и обзоры, клинические случаи, которые помогут врачам в практической работе.

Материалы печатной версии журнала представлены на нашем сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz) с полнотекстовым изложением в формате PDF.



Как и прежде, журнал рассылается бесплатно по адресной базе подписчиков. Подписные купоны распространяются на региональных мероприятиях для практикующих врачей и имеются на сайте журнала. Оформление подписки возможно и через интернет-сайт. Издание доставляется по адресу, указанному читателями в качестве наиболее удобного для получения почтовой корреспонденции. Редакционный совет надеется, что журнал будет полезен и интересен как специалистам, ведущим научную работу, сотрудникам кафедр и научных учреждений, соискателям ученой степени, аспирантам и докторантам, желающими ознакомиться с новейшими результатами исследований в области женского здоровья, так и практикующим врачам женских консультаций и клиник ЭКО при выборе эффективных методов диагностики и лечения.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Воспалительные заболевания промежности, вульвы и влагалища.....	6
--	---

## ОБЗОРЫ

Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. <i>Е.А. Коган, Е.О. Аكوпова, А.Л. Унанян</i> .....	12
Менопаузальный переход: активная тактика ведения с учётом клинических рекомендаций. <i>С.В. Юренева, Л.М. Ильина</i> .....	20
Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы). <i>А.Д. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова</i> .....	28

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Исследование психофизиологического статуса женщин, перенесших гистерэктомию. <i>Е.И. Кахиани, В.Н. Цыган, Л.И. Чаава, Д.И. Святков, Н.С. Сафина, С.Н. Жулев</i> .....	38
Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи природного микронизированного прогестерона, принимаемого вагинально. <i>Беата Шиманска, Агнешка Гардышевска, Йоанна Пабих, Кишиштоф Чайковски</i> .....	42
Актуальные аспекты лечения микст-инфекций гениталий. <i>О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая, О.Л. Черняк, Л.В. Дудко, В.Л. Дудко, А.Т. Овчаренко</i> .....	48

## КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Новые подходы к диагностике папилломавирусной инфекции. <i>Е.М. Львов, Е.М. Панюкова</i> .....	54
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай спонтанно возникших лютеиновых кист яичников в сроке 10–11 недель беременности. <i>О.Г. Дращина, А.Н. Вергейчик, А.В. Федосеенко, Э.Н. Дейлидко, Н.В. Волчок, Е.В. Мурашко</i> .....	60
Клинический случай билатерального рака молочной железы. <i>Ю.В. Кетцян, Н.М. Федоров</i> .....	64

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза. <i>В.В. Скворцов, М.В. Луньков, И.М. Пащенко, А.В. Тумаренко</i> .....	66
Кольпоскопия как экспертный метод диагностики патологии шейки матки. <i>И.О. Ульянова, Т.А. Макаренко, Д.Е. Никифорова, М.Я. Домрачева</i> .....	72
Методы диагностики и лечения предрака шейки матки, ассоциированного с беременностью. <i>Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, Е.И. Боровкова, С.Ж. Данелян, А.Н. Саранцев, К.В. Морозова, К.Ф. Оруджова</i> .....	76

<b>НОВОСТИ</b> .....	80
----------------------	----

Национальная Палата Здравоохранения РК  
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины

Направления  
Конгресса:  
**терапия,  
пульмонология,  
гастроэнтерология,  
педиатрия**



Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



2017

**08 ноября**  
**г. Усть-Каменогорск**

Восточно-Казахстанский Областной  
Драматический театр, ул. Сатпаева, 55

**10 ноября**  
**г. Караганда**  
КГМУ, ул. Гоголя, 40

**15 ноября**  
**г. Костанай**

Костанайский областной казахский театр  
драмы им. И. Омарова, ул. Тауельсиздик, 144

# Клинический протокол диагностики и лечения: Воспалительные заболевания промежности, вульвы и влагалища

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития  
от 9 июня 2016 года. Протокол №4

## 1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение ХБП
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
N75	Болезни бартолиновой железы	71.24	Удаление кисты бартолиновой железы
N75.0	Киста бартолиновой железы	71.29	Другие манипуляции на бартолиновой железе
N75.1	Абсцесс бартолиновой железы		
N75.8	Другие болезни бартолиновой железы		
N75.9	Болезнь бартолиновой железы неуточненная		
N76	Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы		
N76.0	Острый вагинит		
N76.1	Подострый и хронический вагинит		
N76.2	Острый вульвит		
N76.3	Подострый и хронический вульвит		
N76.4	Абсцесс вульвы		
N76.5	Изъязвление влагалища		
N76.6	Изъязвление вульвы		
N76.8	Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы		

**3. Дата разработки/пересмотра протокола:** 2016 год.

**4 Пользователи протокола:** ВОП, акушер-гинекологи.

**5. Категория пациентов:** гинекологические пациенты.

**6. Шкала уровня доказательности:**

<b>A</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>B</b>	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>C</b>	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
<b>D</b>	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

## 7. Определение [1, 2]:

Воспалительные заболевания промежности, вульвы и влагалища – это воспалительный процесс наружных и внутренних (влагалища) гениталий (бартолинит, вульвит, вагинит).

**Бартолинит** – это воспалительное заболевание большой железы преддверия влагалища (бартолиновой железы).

**Вульвит** – это воспалительное заболевание преддверия влагалища (вульвы).

**Вагинит** – это воспалительное заболевание влагалища.

## 8 Классификация [1, 2, 3]:

### Бартолиниты:

Клинические формы:

- острый бартолинит – воспалительный процесс бартолиновой железы без закупорки протока;
- абсцесс бартолиновой железы – воспалительный процесс бартолиновой железы с закупоркой протока.

### Вульвит и вагинит:

По клинической стадии:

- острые (не более 1 месяца);
- подострые (до 3 месяцев);
- хронические (свыше 3 месяцев).

По этиологии:

- специфические (вызванные инфекциями, передающимися половым путем);
- неспецифические (неспецифические инфекционные, механические, термические, химические, эндокринные факторы).

## 9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

### 1) Диагностические критерии

Жалобы и анамнез:

Бартолинит:

- боли в области пораженной железы;
- неприятные ощущения при половом акте;
- неудобство при ходьбе;
- общее недомогание.

Вульвит и вагинит:

- боль, жжение, зуд в области наружных половых органов и во влагалище, усиливающиеся при мочеиспускании;
- обильные вагинальные выделения;
- общее недомогание.

Анамнез:

- применение медикаментов, гигиенических средств;
- наличие нескольких сексуальных партнеров;
- незащищенный половой контакт;
- сахарный диабет, ожоги и др.

Анамнестические данные позволяют выявить стадию

заболевания по длительности жалоб, а также заподозрить этиологию заболевания.

### Физикальное обследование:

#### Специальный гинекологический осмотр:

##### Бартолинит:

- образование в области больших половых губ;
- болезненность при пальпации пораженной железы, гиперемия, отек тканей, при абсцессе – флюктуация, гипертермия.

##### Вульвовагинит:

- отечность и гиперемия слизистой оболочки вульвы и влагалища;
- серозно-гнойные/гнойные налеты, могут быть небольшие изъязвления, кровоточащие при контакте.
- может наблюдаться увеличение паховых лимфатических узлов.

##### Выделения из влагалища:

- при бактериальном вагинозе – бели с запахом рыбы, усиливающимся после полового контакта;
- при кандидозном вульвовагините – выделения густой консистенции белого цвета («творожистые»);
- при трихомониазе – выделения желто-зеленого цвета с неприятным запахом, могут быть пенистого характера.

##### Лабораторные исследования:

**Бартолинит:** специфических изменений нет.

- ОАК – умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и поверхности вульвы: выявление возбудителя.

##### Вульвовагинит:

- бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и поверхности вульвы: 3–4 степень чистоты, наличие инфекционного агента.

##### Дополнительные лабораторные исследования:

- бактериологическое (культуральное) исследование отделяемого из влагалища и вульвы с определением чувствительности к антибиотикам: выявление возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам (для подбора антибактериальной терапии и контроля эффективности антибактериальной терапии);
- ПЦР – диагностика на ИППП (при подозрении на специфический инфекционный агент).

Таблица 1. Лабораторные показатели вагинальных выделений (УД – В)

Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит	Трихомонадный вульвовагинит
<ul style="list-style-type: none"> <li>• серо-белые выделения из половых путей;</li> <li>• «рыбий» запах (если нет, то можно нанести 2–3 капли 10% р-р КОН);</li> <li>• рН влагалища &gt;4,5;</li> <li>• ключевые клетки при бактериоскопии.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обнаружение при бактериоскопии дрожжей или их мицелии (чаще <i>C. albicans</i>) – чувствительность 40–60%;</li> <li>• рост дрожжевых клеток при бактериологическом исследовании;</li> <li>• при рецидиве роста дрожжевых клеток не <i>C. albicans</i>, чаще <i>C. glabrata</i> свидетельствует о снижении чувствительности к противогрибковым препаратам.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обнаружение при бактериоскопии <i>T. vaginalis</i> (чувствительность 40–70%);</li> <li>• бактериологический анализ (чувствительность 95%);</li> <li>• ПЦР на трихомониаз (чувствительность 100%).</li> </ul>

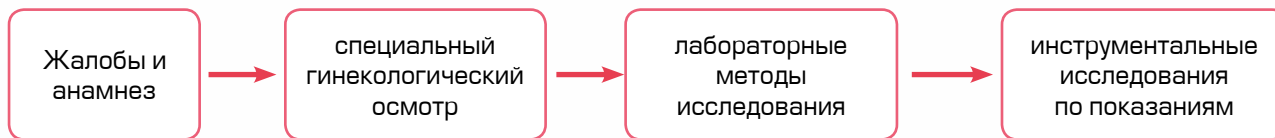
**Инструментальные исследования:**

**Бартолинит:** нет.

**Вульвовагинит:**

- вагиноскопия у девочек – при рецидивирующем течении воспаления и подозрении на полипоз, новообразование, инородное тело.

**2) Диагностический алгоритм:**



**3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:**

Дифференциальная диагностика воспаления бартолиновой железы (бартолинит).

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Киста бартолиновой железы	Жалобы на образование в области вульвы, дискомфорт при половых контактах, боль.	Специальный гинекологический осмотр.	Отсутствие гиперемии, отека, флюктуации.
Гематома в области вульвы	Жалобы на образование в области вульвы, дискомфорт при половых контактах, боль.	Сбор анамнеза; Специальный гинекологический осмотр.	Связана с механической травмой, родами; Расположена не в области проекции большой железы преддверия.
Фурункулез больших половых губ	Жалобы на образования в области промежности, общее недомогание, гиперемия, отек, гипертермия.	Специальный гинекологический осмотр.	Образование локализуется в области волосяного фолликула, сальной железы.
Парауретральные кисты	Жалобы на образование в области вульвы, дискомфорт при половых контактах, боль.	Специальный гинекологический осмотр.	Образования располагаются в парауретральной области.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика вульвита и вагинита

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Атрофический вульвит/вагинит	Жалобы на зуд, жжение, выделения из половых путей.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Специальный гинекологический осмотр;</li> <li>Кольпоскопия;</li> <li>Мазок на цитологическое исследование.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сглаженность слизистой вульвы и влагалища, истонченность, кровоточивость при контакте;</li> <li>Истончение эпителия вульвы и влагалища, неравномерное окрашивание по Шиллеру;</li> <li>Клетки базальных и парабазальных слоев.</li> </ul>

**4) Тактика лечения:**

**Бартолинит:**

- При наличии бессимптомного течения кисты бартолиновой железы или бартолинита лечение не требуется. Нужно только наблюдение, достаточная гигиена и сбалансированное питание;
- При остром бартолините или при спонтанном разрыве абсцесса рекомендуются местные теплые ванночки и обезболивание [9];
- Несозревшие малые абсцессы также можно лечить с помощью местных теплых ванночек, для

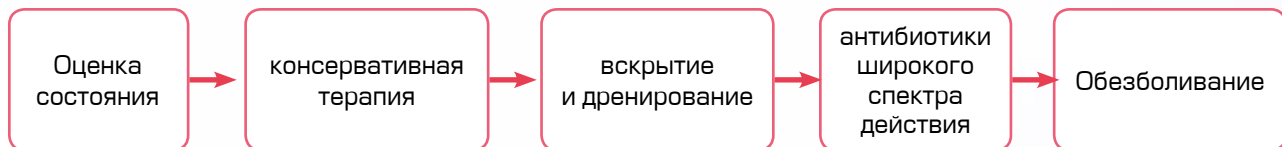
содействия спонтанному дренажу или развития до стадии, пригодной для разреза и дренажа [9, 10, 11];

- После дренажа абсцесса (самостоятельного или хирургического) рекомендуются антибиотики широкого спектра действия;
- Разрез и дренаж может потребоваться, если не происходит спонтанного дренажа. При этом тампонирование полости (марсупиализация) снижает риск рецидива абсцесса, частота которого после разреза и дренажа составляет до 15% [9, 10, 11] (УД – В, С).



**Вульвит/вагинит [4]:**

- Лечение вульво-вагинального кандидоза и бактериального вагиноза проводится только при наличии симптомов заболевания;
- Лечение симптомов кандидозного вульвовагинита препаратами местного воздействия, могут потребоваться более длительные курсы терапии (УД – I-A);
- Применение высоких доз препаратов для лечения трихомониаза может привести к возникновению резистентных случаев трихомониаза (УД – I-A);
- Во время беременности лечение трихомониаза пероральным метронидазолом является оправданным для профилактики преждевременных родов (УД – I-A);
- Более длительные курсы терапии бактериального вагиноза рекомендуются для женщин с документально подтвержденными частыми рецидивами (УД – I-A).

**Алгоритм действий при неотложных ситуациях:**

**Другие виды лечения:** Марсупиализация (операция, при которой края стенки полости пришиваются к краям операционной раны с образованием искусственного кармана и оставляется открытой до тех пор, пока она не заживет), дренаж Word – катетером. Данные методы предпочтительны после разрешения воспаления. Существует недостаток доказательств в поддержку той/иной стратегии управления.

**Вульвит/вагинит:**

**Немедикаментозное лечение – нет.**

**Медикаментозное лечение [4]:**

**Бартолинит:**

**Немедикаментозное лечение – нет.**

**Медикаментозное лечение** (в зависимости от степени тяжести заболевания):

**Перечень основных лекарственных средств:**

Антибиотики широкого спектра действия не менее 7 дней (УД – GPP).

**1 линия препаратов (УД – GPP):**

- Амоксициллин + клавулановая кислота 500 мг 3 раза в день per os;
- или Цефалексин 500 мг 3 раза в день per os;
- или Цефтриаксон 250 мг в/м однократно + метронидазол 500 мг 2 раза в день.

**2 линия препаратов (УД – GPP):**

- Цефуроксим – 750 мг в/в каждые 8 часов.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- Парацетамол 500–1000 мг per os 4–6 часов по требованию, максимум 4000 мг в день – с целью обезболивания.

Нозология	При беременности	Вне беременности
Бактериальный вагиноз	Предпочтительна пероральная форма применения (УД – А) metronidazole: 250 мг перорально 3 раза в день 7 дней или 500 мг 2 раза в день 7 дней. Метронидазол во время беременности – препарат из категории В.	<b>1-я линия</b> Метронидазол независимо от формы применения (УД – А, В). Метронидазол 500 мг 2 раза в день 7 дней <b>или</b> Метронидазол гель 1% по 5 г (1 аппликатор) интравагинально 1 раз в день на ночь 5 дней. <b>Клиндамицин</b> (УД – С). Клиндамицин 2% крем однократно интравагинально по 5 г (1 аппликатор) на ночь 7 дней или вагинальные свечи 100 мг 1 раз в день 3 дня или клиндамицин 300 мг 2 раза в день 7 дней per os. <b>2-я линия –</b> Тинидазол – 2 г в день 3 дня или 1 г в день 5 дней per os. <b>При рецидивирующей форме:</b> Метронидазол 500 мг 2 раза в день 10–14 дней; Метронидазол гель 1% по 5 г (1 аппликатор) интравагинально 1 раз в день на ночь 10 дней, далее 2 раза в неделю 3–6 мес.
Трихомонадный вагинит/ вульвит	Метронидазол 2 г или тинидазол 2 г (как альтернативная терапия) per os однократно и одномоментно.	Местная терапия неэффективна. Рекомендуются препараты системного пользования для эффективной иррадикации инфекции. (УД – А, В): Метронидазол 2 г одномоментно или 500 мг 2 раза в день 7 дней, тинидазол 2 г одномоментно. Лечение полового партнера улучшает показатель эффективности лечения (УД – I-A).

<p>Кандидозный вульвит/вагинит</p>	<p>Рекомендуется местная терапия. Клотримазол является препаратом выбора (УД – А). Clotrimazole: 100 мг интравагинально 1 раз в день на ночь 7 дней.</p>	<p>Лечение может быть пероральным или местным (УД – А). Возможно лечение краткими курсами (1–3 дня). Лечение полового партнера не рекомендуется.                  Бутоконазол: (2% крем) по 5 г (1 аппликатор) интравагинально 3 дня  <b>или</b>                  клотримазол: (1% крем) по 5 г интравагинально на ночь 7–14 дней  <b>или</b>                  клотримазол: 100 мг вагинальные таблетки интравагинально на ночь 1 раз в день 7 дней или 2 раза в день 3 дня  <b>или</b>                  миконазол: (2% крем) по 5 г интравагинально на ночь 7 дней  <b>или</b>                  миконазол: 100 мг вагинальные свечи 1 раз в день на ночь 7 дней или 2 раза в день 3 дня  <b>или</b>                  тиоконазол: (6,5% мазь) по 5 г интравагинально однократно на ночь (после регистрации в РК)  <b>или</b>                  флуконазол: 150 мг/доза однократно, одномоментно  <b>или</b>                  нистатин: 100,000 интравагинально 1 раз в день на ночь 14 дней.  <b>При осложненной форме:</b>                  клотримазол: 100 мг интравагинально 7 дней по 1 разу в день  <b>или</b>                  флуконазол: 150 мг перорально 1 раз в день 3 дня.  <b>При рецидивирующей форме:</b>                  Имидазол крем: 10–14 дней как при неосложненной форме.                  флуконазол: 150 мг/доза: 3 дозы, в течение 72 часов;  <b>Кандидоз не-Albicans:</b>                  Амфотерецин-В суппозитории: 50 мг один раз в день 14 дней.                  Нистатин свечи 100 000 Ед 1 раз в день 3–6 мес.</p>
<p>Аллергический вульвит/вагинит</p>	<p>Негормональные вагинальные кремы и гели, смягчающие средства, доступны без рецепта и обычно используются для восстановления pH влагалища и облегчения раздражения влагалища и зуда, а также увеличения количества вагинальной влаги.</p>	

**Перечень основных лекарственных средств:**

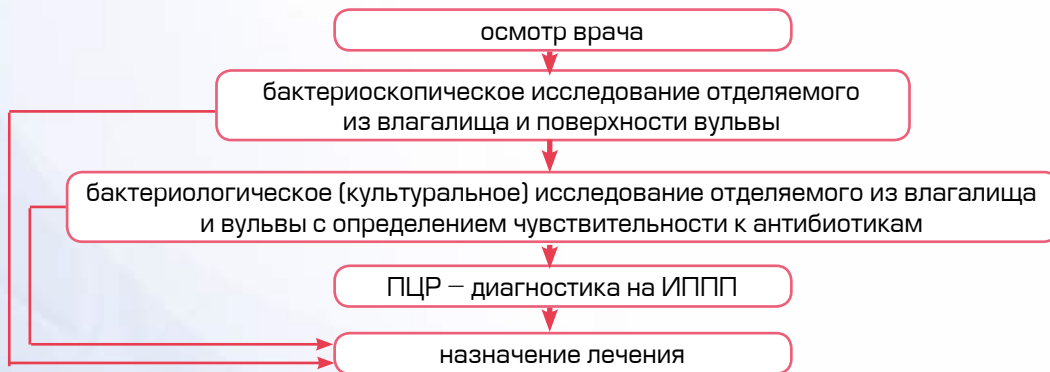
- Метронидазол 500 мг, гель 1%;
- Клиндамицин 2%, таблетки 300 мг, вагинальные свечи 100 мг;
- Тинидазол 500 мг, таблетки;
- Бутоконазол 2% крем;
- Клотримазол 1%, 100 мг, вагинальные таблетки;
- Миконазол 2%, вагинальные свечи 100 мг;
- Тиоконазол 6,5% крем;

- Флуконазол 150 мг;
- Нистатин 100,000, вагинальные свечи.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- Супрастин, антигистаминные средства при сильном зуде;
- Вагинальные свечи с лактобактериями;
- Препараты для стимуляции регенерации пораженного эпителия: Витамин С, витамин А для перорального или интравагинального применения.

**Алгоритм действий при неотложных ситуациях:**



Другие виды лечения: нет.

**5) Показания для консультации специалистов:**

- Бартолинит – нет;  
 Вульвит, вагинит:  
 ■ консультация аллерголога – при аллергическом

- вульвовагините;  
 ■ консультация эндокринолога – при подозрении на эндокринную патологию;  
 ■ консультация инфекциониста – при инфекционном заболевании.

**6) Профилактические мероприятия:** Предупреждение инфекционных заболеваний, барьерные методы контрацепции. Необходимо избегать ежедневного применения женских гигиенических средств, презервативов из латекса/диафрагмы, спринцевания и раздражителей, таких как сильные мыла или пены для ванн. Дополнительное применение вагинальных свечей с лактобактериями снижает риск рецидива бактериального вагиноза до 6 месяцев [7, 8].

**7) Мониторинг состояния пациента:** индивидуальная карта наблюдения пациента, индивидуальный план действий. После основной терапии с целью профилактики рецидива рекомендуется еженедельное применение флуконазола длительностью до 6 мес. (УД – II-2А): клотримазол: 100 мг вагинальные таблетки интравагинально 5 дней, 1 раз в месяц в течение 6 месяцев; флуконазол: 150 мг перорально 1 раз в неделю; кетоконазол 100 мг 1 раз в день (под контролем побочных явлений).

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- улучшение самочувствия;
- прекращение выделений;
- восстановление влагалищной микрофлоры.

**10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:**

**10.1 Показания для плановой госпитализации:**

**Дневной стационар**

- абсцесс бартолиновой железы (для вскрытия и дренажа, марсупиализации, дренаж Word – катетером);
- вульвит, вагинит: нет.

**10.2 Показания для экстренной госпитализации:**

**Дневной стационар**

- абсцесс бартолиновой железы (для хирургического лечения (вскрытия и дренажа));
- вульвит, вагинит: нет.

**11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:**

**1) Диагностические мероприятия:**

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование.

**2) Медикаментозное лечение:** нет.

**12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:** нет.

**13. Медицинская реабилитация** – нет.

**14. Паллиативная помощь** – нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

ВОП – врачи общей практики  
ОАК – общий анализ крови  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
РВ – реакция Вассермана  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ПЦР – полимеразно-цепная реакция  
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем  
УД – уровень доказательности

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Дошанова Айкерм Мжаверовна – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Миреева Алла Эвельевна – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии по интернатуре КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
- 3) Тулетова Айнура Серикбаевна – PhD, врач первой категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор АО «Медицинский университет Астана», врач-клинический фармаколог высшей категории.

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**18. Список рецензентов:** Рыжкова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного и дополнительного образования РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова».

**19. Указание условий пересмотра протокола:** Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

- 1) Best Practice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/75/basics/definition.html>.
- 2) BestPractice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1060/basics/definition.html>. 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge.
- 3) SOGC Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis No.320, March 2015.
- 4) Best Practice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/75/diagnosis/step-by-step.html>.
- 5) Best Practice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1060.html>.
- 6) Best Practice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/75/treatment/details.html#expsec-692077>.
- 7) Best Practice – <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1060/treatment/details.html#expsec-8>.
- 8) Kaufman R.H., Faro S., Brown D. Benign diseases of the vulva and vagina. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby. – 2005. – P. 240–249.
- 9) Omole F., Simmons B.J., Hacker Y. Management of Bartholin's duct cyst and gland abscess. Am Fam Physician. – 2003; 68: 135–140.
- 10) Wechter M.E., Wu J.M., Marzano D., et al. Management of Bartholin duct cysts and abscesses: a systematic review. Obstet Gynecol Surv. – 2009; 64: 395–404.
- 11) Scott P.M. Draining a cyst or abscess in a Bartholin's gland with a Word catheter. JAAPA. – 2003; 16: 51–52.
- 12) Cobellis P.L., Stradella L., De Lucia E., et al. Alcohol sclerotherapy: a new method for Bartholin gland cyst treatment. Minerva Ginecol. – 2006; 58: 245–248.

Источник: [www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz)

УДК 618-019

## Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений



**Е.А. Коган** – д.м.н., профессор, Е.О. Аكوпова – студентка, А.Л. Унанян – д.м.н., профессор  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», г. Москва

По данным медицинской статистики, **40% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. В статье представлен обзор современных взглядов на причины его возникновения (которые сводятся к следующим факторам: нарушение функции маточных труб и эндометрия, сбой гормональных взаимодействий, развитие аутоиммунной реакций и патология стволовых клеток), а также на методы диагностики и лечения эндометриоза.**

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, функциональная неполноценность эндометрия, стволовые клетки, аутоиммунные реакции, нарушение рецептивности.

Генитальный эндометриоз относится сегодня к «тройке» лидеров среди заболеваний женских половых органов. По данным руководителя отделения оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доктора медицинских наук, профессора Л.В. Адамьян, эндометриозом страдают до 15% женщин детородного возраста<sup>1</sup>. Это заболевание приобретает еще большую социальную значимость, если учесть, что 40% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. У больных наружным эндометриозом первичное и вторичное бесплодие встречается одинаково часто. При внутреннем эндометриозе вторичное бесплодие наблюдается в 4 раза чаще первичного<sup>2</sup>.

Эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, подобной по структуре и функциям с эндометрием, за пределами границ

нормальной локализации (слизистой оболочки тела матки). Эндометриоз обладает способностью к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с их последующей деструкцией. Эндометриоз также способен распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам, то есть обладает способностью к распространению<sup>3</sup>.

Эндометриоз является эктопией и имеет множество сходств с другими патологическими процессами, а именно: опухолевый рост, воспаление, патологическая регенерация. Этиология этого заболевания до сих пор точно не выяснена.

Два основных симптома эндометриоза – боль и бесплодие. В данном обзоре научной литературы речь пойдет о бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, его причинах, методах диагностики и лечения.

Огромное количество теорий возникновения бесплодия при эн-

дометриозе можно разделить на шесть основных групп:

1. нарушение транспортной функции маточных труб;
2. функциональная неполноценность эндометрия и нарушение рецептивности эндометрия;
3. нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники;
4. развитие аутоиммунной реакции;
5. патология стволовых клеток в развитии эндометриоза;
6. прочие факторы.

**Нарушение транспортной функции маточных труб** бывает вследствие нарушения анатомии (окклюзия их просвета) и функциональной активности труб.

*Нарушение анатомии маточных труб* (окклюзия просвета) обусловлено:

- прорастанием гетеротопий в просвет маточных труб, приводящим к их закупорке;

<sup>1</sup> Адамьян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 2007. – С. 5–19.

<sup>2</sup> Стрижаков А.Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза различных форм генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 1980. – №10. – С. 13–17.

<sup>3</sup> Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4. – №3. – С. 6–11.

- облитерацией маточных труб в результате формирования спаечного процесса в малом тазу (перитубарные спайки)<sup>4</sup>.

*Нарушение функциональной активности маточных труб обусловлено:*

- сниженной и дискоординированной сократительной деятельностью труб. А.Н. Стрижаковым при помощи метода кимографической пертубации было показано<sup>5</sup>, что у каждой второй больной с нормально проходимыми маточными трубами имела место их сниженная и дискоординированная сократительная деятельность; у 29,8% больных наблюдалась затрудненная проходимость маточных труб и у 20,2% – спазм в истмико-ампулярном отделе;
- соотношением ПГЕ и ПГФ2α (простогландинов Е и F2α; чем меньше этот показатель, тем выше вероятность дискоординированной деятельности труб)<sup>6</sup>.

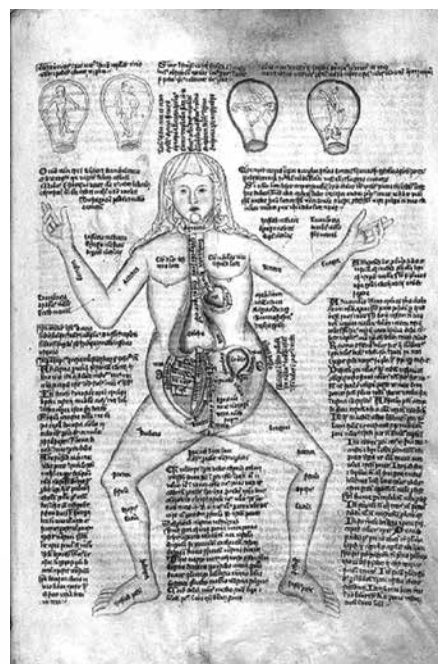
Определенную роль в возникновении бесплодия при эндометриозе играет функциональная неполноценность эндометрия. Ж.Н. Беляева<sup>7</sup> установила, что у больных эндометриозом даже при двухфазном менструальном цикле имеют место задержка трансформации эндометрия из пролиферативного в секреторный, отсутствие содружественной секреторной реакции желез, нарушение содержания и распределения гликогена и ШИК-положительных<sup>8</sup> веществ, неправильное распределение нуклеиновых кислот и щелочной фосфатазы.

Согласно данным Е.А. Коган и А.В. Колотовкиной, *изменение рецептивности эндометрия* может быть одной из ведущих причин бесплодия и более низкой эффективности реализации программ

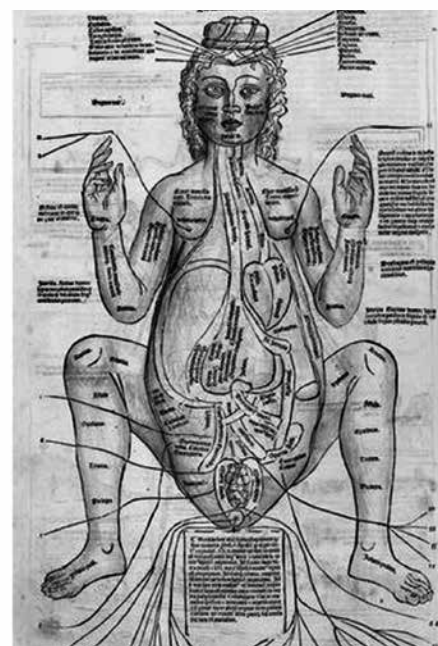
ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом<sup>9</sup>. Рецептивность эндометрия – способность слизистой оболочки матки к повышению эффективности процесса имплантации эмбриона. Эндометрий обладает способностью к имплантации бластоцисты лишь в течение очень короткого и строго определенного периода лютеиновой фазы. Этот период называют нидационным, или имплантационным окном. В строении эндометриального эпителия происходят изменения, характеризующиеся появлением выпячиваний мембраны – пиноподии. Максимальная рецептивность эндометрия – с 20-го по 24-й дни цикла. Она проявляется экспрессией пептидов и белков, которые могут служить биомаркерами рецептивности матки.

У пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружным генитальным эндометриозом, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, ЛИФ (фактора, ингибирующего лейкемию), уровня белков NOXA10, гликоделина А, интегрина αvβ3 и повышение ароматазы. Наблюдается также дисбаланс гормональных рецепторов. Особенностью изменения эндометрия в «окно имплантации» при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) 1–2-й стадии является достоверно более высокий уровень ЭРа (эстрогеновых-α) рецепторов в эпителии и строме. При этом выраженность этих изменений коррелирует с тяжестью наружного генитального эндометриоза.

Ключевой момент у женщин с эндометриозом – активация фактора 1 стероидогенеза. Фак-



*Четыре положения плода в матке. Миниатюра из манускрипта «Полная иллюстрированная анатомия беременной женщины, с недугами» (Лондон, ок. 1420)*



*Беременная женщина. Раскрашенная гравюра на дереве из Fasciculus Medicinae, одной из первых печатных медицинских книг с анатомическими иллюстрациями (Венеция, 1491)*

<sup>4</sup> Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1990. – С. 230–236.

<sup>5</sup> Стрижаков А.Н. Указ. соч.

<sup>6</sup> Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – №6. – С. 47–53.

<sup>7</sup> Беляева Ж.Н. Особенности гормональной и репродуктивной функции у женщин, страдающих генитальным эндометриозом различной локализации: Автореф. ... к. мед. наук. – Иваново, 1976.

<sup>8</sup> ШИК-реакция (PAS-реакция, periodic acid – Schiff (PAS) reaction) – тест, позволяющий выявить наличие в тканях гликопротеинов, полисахаридов, некоторых мукополисахаридов, гликолипидов и ряда жирных кислот. (Прим. ред.).

<sup>9</sup> Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. – 2012. – №4. – С. 74–79.

тор транскрипции увеличивает активность простагландина E<sub>2</sub>, стимулирующую выработку CYP19A1 (кодирующий ароматазу фактор, трансформирующий тестостерон в эстрадиол) посредством повышения активности промотора 2A типа CYP19A1<sup>10</sup>. Этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола<sup>11</sup>, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия<sup>12</sup>. Локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону<sup>13</sup>. При эндометриозе в эутопическом эндометрии резко повышено количество макрофагов и дендритных клеток. Эти клетки являются первичным источником цитокинов – интерлейкинов-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО- $\alpha$ <sup>14</sup>, что инициирует активацию ЦОГ-2<sup>15</sup> и продукцию нейротрофического фактора, такого, как фактор роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга<sup>16</sup>. У женщин с эндометриозом нейротрофический фактор головного мозга является причиной развития чувствительности  $\alpha$ -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия. Подобный процесс наблюдается в брюшине и в глубоких инфильт-

ративных очагах<sup>17</sup>. Подавление функции яичников ГнРГ<sup>18</sup> или ПК (пероральными контрацептивами) корректирует эти изменения в эндометрии<sup>19</sup>. Этот эффект может быть использован для повышения эффективности применяемых методов ВРТ после яичниковой супрессии а-ГнРГ<sup>20</sup>.

Нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники характеризуются:

- ановуляцией (3,5%). Однако Г.М. Меншикова и J. Chalmers с соавт.<sup>21</sup> отвергают ановуляцию как причину бесплодия при эндометриозе. Подобное мнение основано на результатах исследования клинической картины, морфологии эндометрия и удаленных яичников;
- синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром) (2–3%)<sup>22</sup>. Исследования М. Waymbergh и J. Donnes<sup>23</sup> позволили выдвинуть гипотезу о том, что эндометриоз вызывает синдром ЛНФ и бесплодие. Ими было установлено, что частота синдрома ЛНФ одинакова у фертильных женщин и у больных с легкими формами эндоме-

триоза. Однако частота синдрома ЛНФ пропорциональна тяжести эндометриозной патологии;

- недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, повреждением функциональных связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, обуславливающие нарушения секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные пиковые выбросы ФСГ<sup>24</sup> и ЛГ<sup>25</sup>) – задержкой трансформации эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную<sup>26</sup>;
- гиперпролактинемией.

Развитие аутоиммунных реакций приводит к:

- *инактивации сперматозоидов* – как показали многочисленные исследования, в перитонеальной жидкости у больных с легкими формами эндометриоза повышено количество макрофагов. При этом их цитохимические характеристики отличаются от таковых нормальных макрофагов повышенной активностью кислой фосфатазы и лейцинам и пептидазы<sup>27</sup>.

Согласно данным М. Verbic с соавт.<sup>28</sup>, макрофаги, взятые у жен-

<sup>10</sup> Spangler D.B., Jones G.S., Jones H.W. «Infertility due to Endometriosis: Conservative Surgical Therapy». American Journal of Obstetrics and Gynecology 109.6 (1971): 850–857.

<sup>11</sup> Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. «Estrogen Metabolizing Enzymes in Endometrium and Endometriosis». Human Reproduction 22.12 (2007): 3148–3158.

<sup>12</sup> Kats R., Collette T., Metz C.N., Akoum A. «Marked Elevation of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis». Fertility and Sterility 78.1 (2002): 69–76.

<sup>13</sup> Taylor R.N., Lebovic D.I. «Endometriosis». Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology and Clinical Management. Eds. J.F. Strauss and R. Barbieri. New York: Elsevier. – 2009. – Pp. 577–595.

<sup>14</sup> Фактор некроза опухоли (фактор некроза опухоли-альфа, англ. tumor necrosis factor, TNF) – белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. (Прим. ред.).

<sup>15</sup> Циклооксигеназа, ЦОГ (англ. Cyclooxygenase, COX) – группа ферментов, участвующие в синтезе простаноидов. (Прим. ред.).

<sup>16</sup> Schulke L., Verbic M., Manconi F., Tokushige N., Markham R., Fraser I.S. «Dendritic Cell Populations in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis». Human Reproduction 24.7 (2009): 1695–1703.

<sup>17</sup> de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. «Endometriosis and Infertility: Pathophysiology and Management». Lancet 376.9742 (2010): 730–738.

<sup>18</sup> Гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадорелин, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-фактор) – один из представителей гормонов гипоталамуса. (Прим. ред.).

<sup>19</sup> Taylor R.N., Lebovic D.I. Op. cit.

<sup>20</sup> Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 272.

<sup>21</sup> Menshikova N., Kublinskiy K., Agarkova T. «Immune-Genetics Markers of Genital Endometriosis». International Journal of Advanced Studies 2.1 (2012), Web. <http://www.journal-s.org/index.php/ijas/article/view/2012113/15>.

<sup>22</sup> Митькин В.В., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Особенности иммунологических показателей перитонеальной жидкости при эндометриозе. Акушерство и гинекология. – 1991. – №6. – С. 6–10.

<sup>23</sup> Waymbergh M., Donnes J. «Physiopathologie du liquide peritoneal». Contracept fertil secul 16.11 (1988): 963–969.

<sup>24</sup> Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин) – гонадотропный гормон передней доли гипофиза. Ускоряет развитие фолликулов в яичниках и образование эстрогенов, запускает процесс сперматогенеза. (Прим. ред.).

<sup>25</sup> Лютеинизирующий гормон (лютеотропин, лютропин; от лат. luteum – «желтый») – пептидный гормон, секретируемый гонадотропными клетками передней доли гипофиза. В женском организме стимулирует секрецию яичниками эстрогенов, инициирует овуляцию, в мужском – стимулирует интерстициальные клетки Лейдига, вырабатывающие тестостерон. (Прим. ред.).

<sup>26</sup> Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – С. 411.

<sup>27</sup> Meldrum D.R., Shamonki I.M., Clark K.E., Rubinstein L.M., Leberz T.B. Prostaglandin Content of Ascitic Fluid in Endometriosis: A Preliminary Report Presented at the 25th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society. Palm Springs, CA, 1977 (по: Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. – М.: Медицина, 1985).

<sup>28</sup> Verbic M., Schulke L., Markham R., Tokushige N., Russell P., Fraser I.S. «Macrophage Expression in Endometrium of Women with and without Endometriosis». Human Reproduction 24.2 (2009): 325–332.



Анна молит Бога в Силомском храме о даровании ей сына. Миниатюра из Библии XIII в.



Алиенора Аквитанская и Людовик VII молят Бога даровать им сына. Миниатюра XII в.



Барельеф из часовни Девы Марии Уолсингемской со сценами моления ей о даровании детей (Уолсингем, Англия, XII–XIII вв.)

щин с эндометриозом, фагоцитировали больше сперматозоидов *in vitro* (84±4%), чем макрофаги здоровых женщин (43±4%) или женщин с бесплодием без эндометриоза (46±4%). При электронной микроскопии авторы наблюдали поглощение сперматозоидов макрофагами с последующей их деградацией. R. Burke<sup>29</sup> при изучении влияния перитонеальных смывов, полученных у больных эндометриозом, на скорость движения сперматозоидов установил уменьшение числа подвижных сперматозоидов до 15,4% (в контроле 87,7%) и скорости их движения до 8 мкм/с (в контроле 28,3 мкм/с). В.В. Митькин, В.И. Кулаков и Г.Т. Сухих<sup>30</sup> на основании изучения литературы об особенностях иммунологических показателей перитонеальной жидкости при эндометриозе показали значительную роль макрофагов и лимфоцитов в процессах репродукции при эндометриозе. Установлено, что лимфокины и монокины могут обратимо ингибировать репродуктивные процессы, включая подвижность сперматозоидов, оплодотворение яйцеклетки, имплантацию и развитие эмбриона, пролиферацию трофобласта<sup>31</sup>;

■ прерыванию беременности в ранние сроки – ПГБ2а обуславливает судорожные сокращения миометрия и, следовательно, приводит к самопроизвольному аборту на ранних этапах имплантации бластоцисты<sup>32</sup>. На повышение уровня простагландинов в перитонеальной жидкости при эндометриозе, сопровождавшемся бесплодием, указывали D. Meldrum с соавт.<sup>33</sup>, T. Drake с соавт.<sup>34</sup> и др. Авторы полагают, что простагландины, выделяемые эндометриальными имплантатами, попадают в перитонеальную жидкость и могут ухудшать перистальтику и транспортную функцию маточных труб. Их мнение основано на результатах определения простагландинов E (PGE) и F2α (PGF) в жидкости, аспирированной из прямокишечно-маточного углубления у больных с различными локализациями и формами эндометриоза. Радиологическим методом установлена зависимость концентрации простагландинов от степени распространенности эндометриоза. При

минимальном эндометриозе концентрация простагландинов в перитонеальной жидкости и крови была одинаковой, а отношение PGF/PGE было меньше. У больных с распространенным эндометриозом имело место 10-кратное увеличение содержания простагландина F и увеличение отношения PGF/PGE<sup>35</sup>.

По мнению сторонников иммунологической концепции патогенеза эндометриоза<sup>36</sup>, белки и продукты метаболизма, образующиеся при циклической трансформации эндометриоза, не выводятся из организма, как это имеет место в фазе десквамации эндометрия из полости матки, а фагоцитируются и резорбируются тканями, окружающими очаги эндометриоза, что влечет за собой аутоиммунную реакцию. Последняя может проявляться и в аутоспермоиммунизации, что играет весьма важную роль в развитии бесплодия.

Повышенное количество тучных клеток в очагах эндометриоза позволило предположить, что они могут играть роль в патогенезе этого заболевания. В связи с этим, использование стабилизаторов и ингибиторов тучных клеток мо-

<sup>29</sup> Harangama D.K., Kamal A., Saretzki G. «Implications of Telomeres and Telomerase in Endometrial Pathology». Human Reproduction Update 23.2 (2017): 166–187.

<sup>30</sup> Митькин В.В., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Указ. соч.

<sup>31</sup> Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 2007. – С. 220–221.

<sup>32</sup> Стрижаков А.Н. Указ. соч.

<sup>33</sup> Meldrum D.R., Shamonki I.M., Clark K.E., Rubinstein L.M., Leberz T.B. Op. cit.

<sup>34</sup> Drake T.S., O'Brien W.F., Ramwell P.W., Metz S.A. «Peritoneal Fluid Thromboxane B 2 and 6-Keto-Prostaglandin F 1α in Endometriosis». American Journal of Obstetrics and Gynecology 140.4 (1981): 401–404 (по: Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Указ. соч.).

<sup>35</sup> Стрижаков А.Н. Указ. соч.

<sup>36</sup> Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Буралкина Н.А., Чурсин В.В., Верещенко А.В., Бурыкина П.Н., Хилькевич Е.Г., Гус А.И., Павлович С.В. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С. 16–22.

жет оказаться эффективным для лечения эндометриоза и связанной с ним боли. Тем не менее, эти исследования еще находятся на доклинической стадии, клинические испытания помогут детальнее разобраться в этом вопросе и уточнить роль тучных клеток в возникновении эндометриоза<sup>37</sup>.

### Патология стволовых клеток в развитии эндометриоза

Значительное внимание, в последнее время, уделено прогениторным и стволовым клеткам, а также значению этих клеток в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. Они способны оказывать влияние на потенциал деления и дифференцировки, а также участвуют в поддержании тканевого гомеостаза. Нишами стволовых клеток в организме женщин являются – транзитная зона шейки матки, базальный слой эндометрия, слизистая маточных труб, субкапсулярная зона яичников, висцеральная брюшина (целомический эпителий брюшины)<sup>38</sup>.

Являются ли клетки эндометриоза и эндометрия позитивными в отношении маркеров стволовых клеток? Одним из наиболее изученных маркеров стволовых клеток является Oct-4 – транскрипционный фактор, который участвует в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Oct-4 экспрессируется редкими популяциями взрослых стволовых клеток в различных тканях, включая эндометрий человека.

А. Raschiarotti и соавт. сравнили экспрессию Oct-4 в эндометриозе и эндометрии у женщин, страдающих тяжелыми формами эндометриоза, и у здоровых женщин. Процент эндометриальных стволовых клеток, экспрессирующих Oct-4, был значительно выше в эндометриозе (32,3%),

чем в эндометрии у женщин, страдающих эндометриозом (3,5%), и у здоровых женщин (3,2%). Следовательно, популяция недифференцированных стволовых клеток может играть важную роль в поддержании и росте эндометриальных клеток эндометрия. Уровень мРНК гена Oct-4 в эндометриальной ткани положительно коррелировал с экспрессией мРНК генов, отвечающих за миграцию клеток. При суперэкспрессии гена Oct-4 несколько эндометриальных клеточных линий показали заметно повышенную способность к миграции *in vitro*, что предполагает новую для Oct-4 роль в патогенезе эндометриоза как фактора, промотирующего миграцию эндометриальных клеток.

Sox-2 – фактор транскрипции, который отвечает за поддержание плюрипотентности недифференцированных эмбриональных стволовых клеток и который экспрессируется на более повышенном уровне в стромальных клетках эндометриоза, чем в эндометрии в секреторной фазе (но не в пролиферативной фазе) у женщин, не страдающих эндометриозом.

Аналогично, увеличение экспрессии Musashi-1 (РНК-связывающий белок, связанный с поддержанием и асимметричным клеточным делением нейтральных и эпителиальных клеток-предшественников) было отмечено в очагах эндометриоза в сравнении с секреторной фазой в эндометрии здоровых женщин.

Экспрессия c-kit, протоонкогена и маркера взрослых стволовых клеток значительно выше в эндометриозе, чем в эндометрии здоровых женщин.

Экспрессия NANOG и SALL4, транскрипционных факторов, которые участвуют в регенерации эмбриональных и стволовых гемопоэтических клеток, выше в экто-

пическом эндометрии, чем в эндометрии здоровых женщин.

Идентификация стволовых клеток, экспрессирующих фенотипические поверхностные маркеры, не является специфичной, соответственно трудно доказать их роль в патогенезе эндометриоза. Доказательством может быть обнаружение таких клеток в очагах эндометриоза, которые обладают функциональными свойствами стволовых клеток.

В эндометрии определенная популяция стволовых клеток, а именно, мультипотентные мезенхимные стромальные/стволовые клетки (ММСК), играют важную роль в физиологической регенерации эндометрия. Успешно были выделены человеческие мезенхимные стволовые клетки как из эндометриоза, так и из очагов эндометриоза. В исследованиях, проведенных на мышах, ММСК, полученные из клеток эндометриоза, показали более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии после пересадки иммунодефицитным мышам в сравнении с эндометрием. Отмечается также повышенная пролиферация, миграция и ангиогенная способность в ММСК, полученных из очагов эндометриоза на брюшине и очагов эндометриоза яичников, в сравнении с эндометрием. Эти исследования не только показали наличие ММСК в клетках как эндометриоза, так и эндометриоза, но также продемонстрировали характеристики ММСК (повышенная пролиферативная активность и ангиогенная способность), которые могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза<sup>39</sup>.

Ранее в развитии бесплодия при эндометриозе отводилась роль **ангиогенезу**. Образование новых кровеносных сосудов имеет решающее значение для выживания вновь имплантированных эндоме-

<sup>37</sup> Binda M.M., Donnez J., Dolmans M.-M. «Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis». Expert Opinion on Therapeutic Targets 21.1 (2017): 67–75.

<sup>38</sup> Коган Е.А. Патология ниш тканевых стволовых клеток в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 20–23 января 2014 г.) / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М.: МЕДИ Экспо, 2014. – С. 328–329.

<sup>39</sup> Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №1. – С. 20–27.



триальных очагов. В исследовании A. El-Mazny с соавт. было показано, что среди двух групп пациенток (1 – с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, 2 – другие причины бесплодия) не установлено достоверных различий в толщине эндометрия, индексе пульсации и объемной скорости кровотока маточных и яичниковых артерий. На основании этого исследователями был сделан вывод, что сосудистый компонент не играет существенной роли в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия<sup>40</sup>.

В настоящее время ведутся активные исследования патогенеза эндометриоза на субклеточном и молекулярном уровне. D.K. Narangama с соавт. исследовали **возможную роль теломер и ферментов теломеразы и обратной транскриптазы в развитии эндометриоза**<sup>41</sup>. Известно, что клетки в очаге эндометриоза многими своими свойствами напоминают раковые. Но данные, полученные о роли фермента теломеразы в канцерогенезе, пока нельзя полностью экстраполировать на патогенез эндометриоза. Это направление требует более детальных исследований.

### **Возможные новые подходы к диагностике**

В эктопическом эндометрии в отличие от эутопического уровень липидов 5 различных классов оказался достоверно различным: фосфатидилхолины (PC 32:1, PC O-36:3, PC 38:7, PC 38:6, PC 40:8, PC 40:7, PC 40:6, PC O-42:1), фосфоэтаноламин (PE O-20:0), сфингомиелин (SM 34:1), диглицерид (DG 44:9) и триглицериды (TG 41:2, TG 49:4, TG 52:3). Фосфатидилхолины и

сфингомиелин могут быть предложены в качестве возможных биомаркеров эндометриоза, поскольку эти липиды тесно связаны с подавлением апоптоза, окислительным стрессом и малигнизацией клеток.

Липидомный анализ эндометриальных тканей позволяет выявлять новые молекулярные процессы, вызывающие усиленный рост клеток, характерный для агрессивной формы эндометриоза. В результате валидации могут быть предложены не только новые диагностические подходы, но и возможные терапевтические мишени, и новые способы лечения, нацеленные на патофизиологические механизмы<sup>42</sup>.

W.B. Nothnick с соавт. изучали взаимосвязь между распространенностью поражений эндометрия и содержанием в сыворотке крови **микроРНК-451А (MIR-451a)**. Кровь, образцы из участков эндометриальных поражений и эутопического эндометрия были взяты у женщин, перенесших лапароскопию для хирургического удаления эндометриоза. Кровь также собирали у контрольной группы без каких-либо признаков и симптомов, связанных с этим заболеванием. МикроРНК-451а оценивали с помощью количественной ПЦР<sup>43</sup> в реальном времени во всех образцах. Было показано, что в организме человека сывороточные уровни микроРНК-451А положительно коррелирует с содержанием и количеством эндометриальных поражений. Уровни микроРНК-451А в сыворотке крови были значительно выше у пациенток, страдающих эндометриозом, по сравнению с контрольной группой<sup>44</sup>.

**Комплексное лечение** больных эндометриозом направлено и на

восстановление их репродуктивной функции. Лечение проводится с использованием гормональных препаратов, иммуномодуляторов, антиоксидантов, внутрисосудистого лазерного облучения крови. Существенным компонентом комплексного лечения эндометриоза является хирургическое вмешательство. В группе больных эндометриозом, специально лечившихся по поводу бесплодия, процент наступления беременности достигал 60,5<sup>45</sup>.

При относительно нетяжелых формах перитонеального и яичникового эндометриоза высока эффективность лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия с последовательным использованием хирургических методов, индукторов овуляции в процедурах ИИСМ (искусственная инсеминация спермой мужа) и ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение). При более тяжелых проявлениях заболевания (перитонеальный эндонуклеоз 3–4 стадии, наличие двухсторонних эндометриальных кист яичников) после хирургического лечения целесообразно как можно более раннее проведение ЭКО, поскольку вероятность спонтанной беременности или успешного применения индукторов овуляции в послеоперационном периоде в таких случаях крайне низка<sup>46</sup>.

Было показано, что фенотип эндометриоза не оказывает существенного влияния на проведение ЭКО или ИКСИ, в то время как изменения овариального резерва и предыдущие операции, связанные с удалением очагов эндометриоза спустя некоторое время, связаны со снижением положительных ре-

<sup>40</sup> El-Mazny A., Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A.M. «Effect of Ovarian Endometrioma on Uterine and Ovarian Blood Flow in Infertile Women». International Journal of Women's Health 8 (2016): 677–682.

<sup>41</sup> Narangama D.K., Kamal A., Saretzki G. Op. cit.

<sup>42</sup> Борисова А.В., Стародубцева Н.Л., Козаченко А.В., Чаговец В.В., Салимова Д.Ф., Кононихин А.С., Коган Е.А., Адамян Л.В., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии // Акушерство и гинекология. – 2016. – №9. – С. 101–108.

<sup>43</sup> Полимеразная цепная реакция – метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе). Позволяет производить различные манипуляции с нуклеиновыми кислотами (введение мутаций, сращивание фрагментов ДНК), широко используется в биологической и медицинской практике, напр., для установления отцовства, клонирования и выделения новых генов. ПЦР является также высокоточным методом молекулярно-генетической диагностики, позволяющим выявить различные инфекционные и наследственные заболевания как в острой и хронической стадии, так и задолго до появления его первых симптомов. (Прим. ред.).

<sup>44</sup> Nothnick W.B., Falcone T., Joshi N., Fazolebas A.T., Graham A. «Serum miR-451a Levels Are Significantly Elevated in Women with Endometriosis and Recapitulated in Baboons (Papio anubis) with Experimentally-Induced Disease». Reproductive Sciences (5 Dec. 2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719116681519>.

<sup>45</sup> Унянян А.Л. Указ. соч.

<sup>46</sup> Краснопольская К.В., Попов А.А., Киракосян К.Э., Михайлова Ю.М. Указ. соч.

зультатов вспомогательных репродуктивных технологий<sup>47</sup>. В связи с этим дальнейшие усилия должны быть направлены на повышение эффективности и безопасности как хирургических манипуляций, так и своевременно проведенного ЭКО, что в комплексе, как правило, приводит к неплохим результатам<sup>48</sup>.

В некоторых случаях IVF-ET (*in vitro fertilization and embryo transfer*) может быть подходящей альтернативой хирургии, особенно, когда нет боли, связанной с эндометриозом<sup>49</sup>.

Следует обратить внимание на опасность самопроизвольного прерывания беременности. Чаще всего это происходит в I триместре беременности. По данным W. Dmowski<sup>50</sup>, частота спонтанных аборт при эндометриозе колеблется от 10 до 50%, а после лечения – от 7 до 26%.

Безусловно, во время беременности могут наступать и другие осложнения: спонтанный разрыв матки, повышенная кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах и т.д. Однако эти осложнения наблюдаются редко. В целом же беременность и роды

благоприятно влияют на течение эндометриоза. После родов с восстановлением менструальной функции следует провести противоречивое лечение. Особенно важно это сделать при врожденном эндометриозе<sup>51</sup>.

\*\*\*

Из данного обзора видно, что в вопросе возникновения бесплодия при эндометриозе все еще нет единого мнения. Теорий огромное множество, и все они имеют право на существование. На наш взгляд, наиболее перспективные – нарушение рецептивности эндометрия и патология стволовых клеток.

В исследованиях, проведенных на мышах, ММСК, полученные из клеток эктопического эндометрия, показали более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии после пересадки иммунодефицитным мышам в сравнении с эутопическим эндометрием. Отмечается также повышенная пролиферация, миграция и ангиогенная способность в ММСК, полученных из очагов эндометриоза на брюшине и очагов эндометриоза яичников, в сравнении с эутопическим эндометрием. Эти исследования не только

показали наличие ММСК в клетках как эутопического, так и эктопического эндометрия, но также продемонстрировали характеристики ММСК (повышенная пролиферативная активность и ангиогенная способность), которые могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза.

Изменение рецептивности эндометрия может быть одной из ведущих причин бесплодия и более низкой эффективности реализации программ ВРТ у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Причина этому – упомянутое выше снижение количества пиноподий, ЛИФ, НОХА10, гликоделина А, интегрин  $\alpha v \beta 3$ , а также повышение ароматазы и дисбаланс гормональных рецепторов.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что чем достовернее будет известен механизм развития бесплодия, тем больше шансов провести эффективную патогенетическую терапию, установить наиболее безопасную тактику ведения беременности и родов, а также схему противоречивого лечения после родов и особенно после абортов<sup>52</sup>. ■

Впервые опубликовано в журнале «Пространство и Время», №1 (27), 2017 г., стр. 251–259.

<sup>47</sup> Maignien C., Santulli P., Gayet V., Lafay-Pillet M.-C., Korb D., Bourdon M., Marcellin L., de Ziegler D., Chapron C. «Prognostic Factors for Assisted Reproductive Technology in Women with Endometriosis-related Infertility». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216.3 (2017): 280.e1–280.e9.

<sup>48</sup> Somigliana E., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Berlanda N., Vercellini P. «Management of Endometriosis in the Infertile Patient». *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 31–37.

<sup>49</sup> Muzii L., Tucci C.D., Felicianantonio M.D., Galati G., Verrelli L., Donato V.D., Marchetti C., Panici P.B. «Management of Endometriomas». *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 25–30.

<sup>50</sup> Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. Op. cit.

<sup>51</sup> Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – С. 170.

<sup>52</sup> Spangler D.B., Jones G.S., Jones H.W. Op. cit.



# Менопаузальный переход: активная тактика ведения с учётом клинических рекомендаций



**С.В. Юренева**<sup>1</sup> – д.м.н., ведущий научный сотрудник, Л.М. Ильина<sup>2</sup> – к.м.н., секретарь

<sup>1</sup> Отделение гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Ассоциация гинекологов-эндокринологов России, г. Москва

**Менопаузальный переход – это не только время, в котором появляются первые тревожные симптомы угасания репродуктивной функции. Это ещё и период, в котором закладывается «фундамент» для так называемого здорового старения. Шаткая конструкция неизбежно спровоцирует сердечно-сосудистые и метаболические нарушения и лишит женщину возможности «подстраховать» качество жизни. Так, в систематическом обзоре 2015 года было показано, что пациентки, периодически испытывающие жар и ночную потливость, имеют гораздо более высокий кардиоваскулярный риск по сравнению со своими сверстницами без вазомоторных симптомов [1].**

При этом современная медицина располагает действительно мощными терапевтическими инструментами, позволяющими, во-первых, решать «традиционные» проблемы менопаузального перехода и, во-вторых, на корню пресекать действие факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Тем печальнее, что для российской действительности типична ситуация, когда женщины стараются перенести тяготы менопаузального перехода самостоятельно, да и гинекологи зачастую недооценивают важность активной тактики ведения пациенток в этот переломный этап жизни. Как ни странно, далеко не последнее место в мировых рекомендациях по менопаузальному переходу принадлежит КОК.

В мире за последние 2 года было уделено чрезвычайно много внимания проблеме менопаузального периода – большинство экспертных организаций, занимающихся вопросами женского здоровья в этот непростой период жизни, сочли своим долгом выпустить или обновить рекомендации на этот счёт.

1. Международное общество по менопаузе (International menopause society, IMS): «Рекомендации по сохранению здоровья женщин среднего возраста и менопаузальной гормональной терапии» (2016) [2].

2. Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European menopause and andropause society, EMAS): «Десять руководящих принципов по достижению и сохранению здоровья в менопаузе» (2015) [3].

3. Эндокринологическое общество США (Endocrine society, USA): «Лечение менопаузальных симптомов: клиническое руководство» (2015) [4].

4. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National institute for health and care excellence, NICE): «Менопауза: диагностика и ведение» (2015) [5].

5. Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE): «Наблюдение женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью» (2015) [6].

**Беспрецедентная скорость обновления рекомендаций связана с осознанием того, что многие заболевания, распространённость которых возрастает у женщин после 50 лет, берут своё начало в перименопаузе.**

**Гормональные колебания менопаузального перехода – благодатная почва для развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений.**

Подобная сверхактивность в разработке новых рекомендаций связана прежде всего с осознанием того, что сердечно-сосудистые и дисметаболические заболевания, распространённость которых значительно возрастает у женщин после 50 лет, берут своё начало именно в перименопаузе, ещё до прекращения менструаций [7]. Вот почему этот переломный период сегодня считают наиболее подходящим временем, чтобы действовать...

**Менопаузальный переход: время собирать риски?**

Первые признаки старения организма появляются задолго до менопаузы – во время менопаузального

перехода (menopausal transition), который начинается в позднем репродуктивном периоде и продолжается вплоть до последней менструации<sup>1</sup>. Именно тогда происходят гормональные изменения: повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), идут на спад концентрации антимюллерова гормона и ингибина В [8, 9]. Кроме того, изменяется длительность менструального цикла – он укорачивается (хотя и может оставаться регулярным), изменяется характер менструальных кровотечений. Вместе с тем могут появляться клинические симптомы: приливы жара, нарушения сна, тревожность, подавленное настроение, сухость кожи и некоторые другие – всё это не может не снижать качества жизни пациенток.

Стоит также отметить, что во время менопаузального перехода со всеми его гормональными изменениями формируется благоприятная почва для развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Доказательством тому служит систематический обзор и мета-анализ 2015 года «Вазомоторные симптомы у женщин и маркеры сердечно-сосудистого риска» [1]. В этой работе в общей сложности приняли участие почти 20 тыс. респонденток в пери- и постменопаузе: у них измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление, оценивали уровень общего холестерина, индекс массы тела (ИМТ), вероятность субклинического артеросклероза. Было установлено, что у пациенток с приливами и/или ночной потливостью в сравнении с теми, кто таких симптомов не испытывал, увеличен кардиоваскулярный риск: для них были характерны более высокие показатели концентрации холестерина, чаще возникала артериальная гипертонезия (ОР=1,18; 95% ДИ 0,93–1,51) [1]. Авторы обзора сделали заключение: течение менопаузального перехода с характерными вазомоторными симптомами служит прогностически значимым маркером развития болезней сердечно-сосудистой системы [1].

Отдельного внимания заслуживает американское исследование 2016 года «Сердечно-сосудистые, гемодинамические, нейроэндокринные и воспалительные маркеры у женщин с вазомоторными симптомами и без таковых» [10]. Его участницами стали 186 пациенток 45–60 лет на этапе менопаузального перехода или ранней стадии постменопаузы. Авторы работы установили, что испытываемые с приливами в сравнении с теми, у кого их не было, имели более низкие показатели сердечного индекса<sup>2</sup> и ударного объема сердца, более высокие значения индекса сосудистого сопротивления, уровня воспалительного цитокина ИЛ-6, концентрации кортизола, базовой концентрации норадреналина в плазме крови. Ночная потливость, в свою очередь, была ассоциирована с более высокими концентрациями кортизола и ИЛ-6. Авторы резюмировали: вазомоторные симптомы ассоциированы с неблагоприятным гемодинамическим и нейроэндокринным профилем

вследствие активации гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы, а также воспаления и вазоконстрикции [10].

Именно поэтому многие зарубежные исследователи поддерживают следующую точку зрения: не только менопаузальный переход, но прежде всего начало пременопаузы – наиболее подходящее время для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путём снижения риска их возникновения, а своевременная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – действенный инструмент в руках практикующего врача.

Не менее примечателен систематический обзор 2015 года «Ассоциация между вазомоторными симптомами и метаболическими нарушениями у женщин в пери- и постменопаузе» [11]. Хотя, по мнению авторов, доказательств влияния вазомоторных симптомов на риск метаболических нарушений на сегодняшний день пока недостаточно ввиду ограниченного числа качественных исследований и неоднородности данных, всё же две из четырёх работ высокого качества доказали связь между вазомоторными симптомами и резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2-го типа [11].

При наблюдении женщин на этапе менопаузального перехода перед гинекологом встают сразу несколько задач:

- купирование менопаузальных симптомов;
- лечение аномальных маточных кровотечений;
- подбор контрацепции или средства МГТ;
- оценка кардиометаболических факторов риска и терапия, направленная на его снижение.

### КОК и МГТ: правила переключения

В 2016 году эксперты IMS издали «Рекомендации по сохранению здоровья женщин среднего возраста и менопаузальной гормональной терапии», в которых предлагают рассматривать МГТ как часть общей стратегии поддержания женского здоровья в пери- и постменопаузе – наряду с коррекцией образа жизни, правильным питанием, физической активностью, отказом от курения и алкоголя [2]. По мнению экспертов IMS, вовремя назначенная МГТ позволяет эффективно купировать вазомоторные симптомы и, к тому же, способствует профилактике субклинического атеросклероза [2].

При этом в соответствии с рекомендациями IMS, NICE, EMAS, Эндокринологического общества США, обсуждение вопроса контрацепции – одна из важных задач, стоящих перед врачом при ведении пациенток на этапе менопаузального перехода [2–5]. В частности, эксперты EMAS [3] обращают внимание на то, что женщине следует использовать средства предохранения от нежеланной беременности как минимум 2 года в случае наступления менопаузы до 50 лет и по меньшей мере 1 год от последней менструации в возрасте 50+.

1 Поскольку о последней менструации с уверенностью можно говорить лишь после 1 года аменореи, в обиходе часто используют термин «перименопауза», под которым понимают собственно менопаузальный переход вместе с первым годом постменопаузы.

2 Сердечный индекс – показатель, характеризующий гемодинамические возможности организма. Это отношение минутного объема сердца к площади поверхности тела.

Чтобы упростить задачу перевода с КОК на МГТ, эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North American menopause society, NAMS) предлагают несколько изменить тактику ведения пациенток. Поскольку около 90% женщин вступают в менопаузу к 55-летнему возрасту, до него целесообразно применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при отсутствии противопоказаний (курение, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, мигрень) [12]. При наличии последних следует рекомендовать чисто прогестиновые препараты или внутриматочные средства (с левоноргестрелом или медьсодержащие) [12]. После преодоления 55-летнего рубежа показано просто переключиться на МГТ; при этом контролировать концентрацию ФСГ и эстрадиола необходимости нет [12].

Такой подход в целом можно признать довольно рациональным. Во-первых, препараты КОК эффективно защищают от нежеланной беременности. Во-вторых, они обладают рядом терапевтических преимуществ, чрезвычайно ценных на этапе менопаузального перехода [12–14]:

- купируют тяжёлые менструальные кровотечения;
- устраняют вазомоторные симптомы;
- предотвращают потерю минеральной плотности костной ткани;
- снижают риск злокачественных новообразований, в том числе рака эндометрия и яичников.

**Эффективные средства контрацепции необходимы как минимум 2 года в случае наступления менопаузы до 50 лет и по меньшей мере 1 год после последней менструации в возрасте 50+.**

Именно поэтому использование подходящих КОК перед переходом на МГТ – перспективная стратегия для сохранения здоровья женщин на этапе менопаузального перехода. В связи с этим важно напомнить, что в соответствии с медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2015), возраст не может выступать противопоказанием для приёма КОК [15].

### **Преждевременная<sup>3</sup> менопауза: кому КОК, а кому МГТ?**

Отдельный вопрос касается женщин с преждевременной менопаузой: какой вариант гормональной терапии будет наиболее предпочтителен для них?

Так, эксперты ESHRE в своих рекомендациях «Ведение женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью» (2015) [6] в качестве основного метода рассматривают не КОК, а МГТ, которую следует продолжать по меньшей мере до достижения среднего возраста естественной менопаузы [6]. Это можно объяснить тем, что женщины со спонтанной или ятрогенной ранней менопаузой, наступившей до 40–45 лет (после двусторонней овариэктомии или

даже гистерэктомии либо вследствие преждевременной недостаточности яичников), имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, аффективных расстройств и, возможно, деменции [16]. МГТ снижает риск заболеваний сердца и сосудов, старческого слабоумия и увеличивает продолжительность жизни.

При этом все долгосрочные плюсы МГТ продемонстрированы пока только в наблюдательных исследованиях, тогда как для более убедительных доказательств необходимы рандомизированные контролируемые испытания. Впрочем, у женщин со своевременной наступившей менопаузой МГТ доказано профилактирует ишемическую болезнь сердца, а также снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Однако эксперты ESHRE отмечают, что для некоторых женщин с преждевременной недостаточностью яичников более подходящим вариантом могут быть КОК, нежели МГТ, хотя при этом возможности последней по сохранению минеральной плотности костной ткани превосходят таковую у КОК.

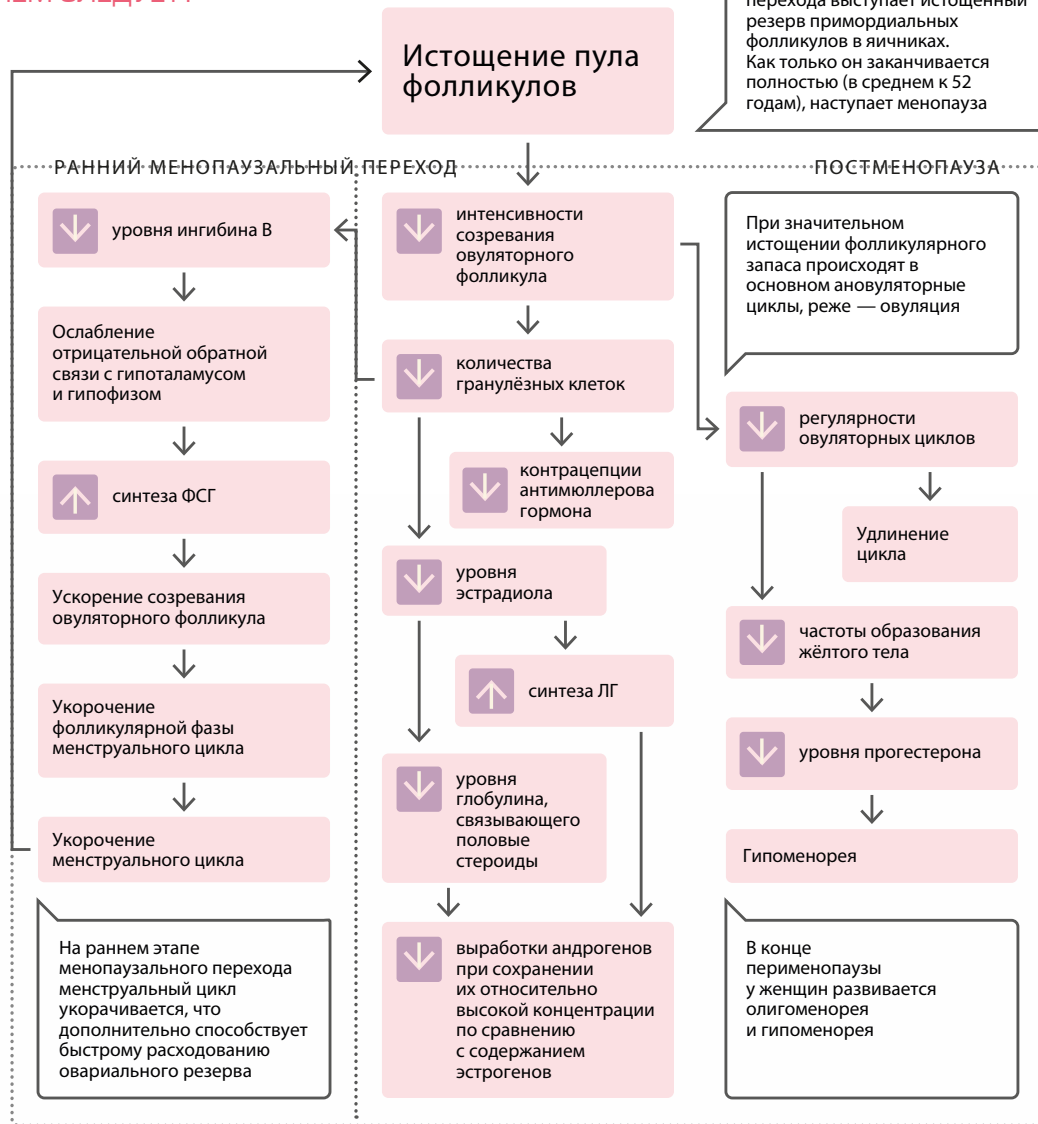
А вот специалисты NICE в установочном документе «Менопауза: диагностика и ведение» (2015) [5] дают несколько иные рекомендации. В соответствии с ними, женщинам с преждевременной недостаточностью яичников следует предложить на выбор МГТ или КОК при условии отсутствия противопоказаний [5]. При этом, необходимо разъяснить пациентке важность гормональной терапии как таковой с акцентом на необходимости её продолжения по меньшей мере до возраста естественной менопаузы; важно рассказать о преимуществах и недостатках обоих методов [5].

В консенсусе 2015 года (Испания) по ведению женщин с преждевременной менопаузой также сказано, что поскольку вероятность спонтанного восстановления функций яичников и наступления беременности, прослеживаемая в популяции испанских женщин, сохраняется приблизительно в 20% и 5–10% соответственно, пациенткам, не планирующим рождение ребёнка, целесообразно назначать именно КОК, поскольку пероральные эстроген-гестагенные препараты стабилизируют работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и оказывают контрацептивное действие.

Международная группа экспертов в рамках Консенсуса по ведению женщин с острыми меноррагиями (2011) рекомендуют пациенткам в возрасте 40+ назначать КОК с натуральными эстрогенами или же натуральные эстрогены в комбинации с левоноргестрелом в виде внутриматочной системы, поскольку именно эти комбинации наиболее эффективны в купировании тяжёлых менструальных кровотечений и обладают наименьшим тромботическим риском по сравнению с какими-либо другими пероральными контрацептивами [17].

<sup>3</sup> Преждевременная менопауза – в возрасте до 40 лет. Ранняя менопауза – в возрасте до 45 лет.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА \* ЧТО ЗА ЧЕМ СЛЕДУЕТ?



## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДО И ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ



\* По материалам Legato M.J. Menopause / Principles of Gender-Specific Medicine, chapt. 41; ed. by G. Bachmann, N.J. Doty. – 2009. – P. 453.

Все необходимые эффекты обусловлены рецептор-опосредованным действием эстрадиола валерата: в составе комбинированного средства он замещает регуляторные функции эндогенного эстрадиола.

#### Что выбрать?

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» (2015), у пациенток в перименопаузе предпочтение следует отдавать современным контрацептивам с эстрадиолом или эстрадиола валератом [18]. Одним из средств, соответствующих этому требованию, выступает комбинация эстрадиола валерата с диеногестом («Клайра»), имеющая четырёхфазный динамический режим дозирования эстрогенного и гестагенного компонентов. В описываемом препарате дозировка эстрогенного компонента варьирует в зависимости от фазы менструального цикла в пределах 1–3 мг, тогда как большинство активных таблеток содержит по 2 мг эстрадиола валерата, что соответствует дозам в средствах для циклической МГТ.

Диеногест – высокоселективный, метаболически нейтральный прогестаген IV поколения, обладающий сильным антиандрогенным эффектом, уступающим только ципротерона ацетату [19]. Кроме того, диеногест не блокирует глобулин, связывающий половые стероиды, не смещает тестостерон из рецепторной связи и потому не увеличивает фракцию свободного тестостерона. В условиях относительного гиперандрогенизма в переходный период перечисленные свойства диеногеста особенно ценны [20].

Благодаря КОК с эстрадиола валератом и диеногестом в организме на протяжении всего менструального цикла поддерживается относительно стабильный уровень эстрогенов, что позволяет предупреждать развитие вазомоторных симптомов, «скачков» настроения и других проявлений, ассоциированных с гормональными колебаниями, таких как патофизиологические изменения в стенке артерий, что предупреждает возникновение сердечно-сосудистых заболеваний [21, 22]. Немаловажно и то, что КОК с эстрадиола валератом препятствует метаболическим нарушениям, возникающим на этапе менопаузального перехода на фоне гормональных изменений (в частности, колебаний уровня эстрадиола, снижения уровня прогестерона) и относительного гиперандрогенизма [23, 24].

Комбинация эстрадиола валерата с диеногестом позволяет добиться протективных эффектов сразу по нескольким направлениям. Так, обсуждаемая комбинация уже в течение 3 мес. нормализует нарушения углеводного обмена у женщин с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела (по данным глюкозотолерантного теста и индекса НОМА-IR<sup>4</sup>). На фоне лечения ИМТ не увеличивается [25]. Если сравнивать четырёхфазный КОК (например, препаратом этинил-

эстрадиола с диеногестом) с трёхфазным (например, с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом), то первый более благоприятно воздействует на липидный профиль: повышает содержание ЛПВП [26].

При сравнении влияния на артериальное давление обсуждаемого КОК и монофазного препарата, содержащего микронизированный эстрадиол и номегэстрола ацетат, установлено отсутствие изменений показателей 24-часового систолического ( $p=0,41$ ), диастолического ( $p=0,98$ ) и среднего ( $p=0,68$ ) АД для обоих препаратов. Важно, что комбинация эстрадиола валерата с диеногестом не увеличивала уровень ночного АД [27]. А ведь повышение именно этого показателя коррелирует со многими сердечно-сосудистыми катастрофами, с общей смертностью, с цереброваскулярными и кардиальными событиями в общей популяции [28].

Без сомнения, практически все перечисленные эффекты обусловлены в первую очередь рецептор-опосредованным действием эстрадиола валерата: в составе комбинированного средства он замещает регуляторные функции эндогенного эстрадиола, в том числе предупреждает формирование эндотелиальной дисфункции.

В числе дополнительных преимуществ комбинации эстрадиола валерата с диеногестом – возможность регуляции менструального цикла, лечение первых менопаузальных симптомов, снижение риска эпителиального рака яичников, гиперплазии и рака эндометрия [29]. Особую значимость в обсуждаемой возрастной группе пациенток приобретает функция лечения маточных кровотечений, не связанных с органическими заболеваниями и возникающими из-за увеличения числа ановуляторных циклов, что вполне естественно в этот период [30]. Наконец, сохранение минеральной плотности костной ткани на фоне обсуждаемой терапии (благодаря регулируемому влиянию эстрогенного компонента) благоприятно сказывается на прогнозе остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде.

Профилактический эффект «Клайры» в отношении сердечно-сосудистых и метаболических рисков был продемонстрирован в 2015 году в исследовании наших итальянских коллег [31]. У женщин, принимавших эстрадиола валерат с диеногестом, отмечено статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение массы тела (в среднем от 58,8 до 57,3 кг), ИМТ (от 24,1 до 23,5 кг/м<sup>2</sup>), окружности талии (от 0,82 до 0,79 см) и массы жира (от 17,7 до 16,4 кг) по сравнению с пациентками без МГТ. На этом основании авторы исследования заключили, что КОК с эстрадиола валератом и диеногестом противодействует метаболическим нарушениям, происходящим во время менопаузального перехода, чему способствует не только наличие натурального эстрогена, но и антиандрогенный эффект прогестагенного компонента препарата.

4 НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) – индекс инсулинорезистентности.  $\text{НОМА-IR} = [\text{концентрация глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{концентрация инсулина натощак (мкЕд/мл)}] / 22,5$ . Для определения эндокринологического прогноза у людей с концентрацией глюкозы в крови менее 7 ммоль/л индекс более информативен, чем отдельные сведения о содержании глюкозы или инсулина в крови.



**В США подход к заместительной терапии упростили: там предложено всем женщинам до 55 лет в отсутствие противопоказаний давать КОК, а потом автоматически переходить на МГТ. Без анализов на ФСГ и эстрадиол!**

Два последних года оказались очень плодотворными: сразу несколько ведущих профессиональных сообществ (IMS, ESHRE, NICE и др.) издали либо обновили свои руководства по ведению женщин на этапе менопаузального перехода, в том числе в случае преждевременной недостаточности яичников. Следует отметить, что в основе рекомендаций лежат новые данные доказа-

тельной медицины. Будем надеяться, что все они помогут вести пациенток в пери- и постменопаузе на высоком профессиональном уровне и добавят уверенности практикующим врачам в правильности своих действий.

В завершение отметим, что у большинства женщин в период менопаузального перехода, а также в случае преждевременной недостаточности яичников, КОК при отсутствии противопоказаний могут стать весьма удобным вариантом терапии, позволяющим успешно решить сразу несколько задач – от сугубо гинекологических проблем до профилактики сердечно-сосудистых рисков и метаболических нарушений. ■

## Список литературы

1. Franco O.H., Muka T., Colpan V. et al. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81. – №3. – P. 353–361. [PMID: 26022385]
2. Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19. – №2. – P. 109–150. [PMID: 26872610]
3. Neves-e-Castro M., Birkhauser M., Samsioe G. et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81. – №1. – P. 88–92. [PMID: 25757366]
4. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – №11. – P. 3975–4011. [PMID: 26444994]
5. National institute for health and clinical excellence. Menopause: Diagnosis and management (NG23). – 2015. – 29 p. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>.
6. The ESHRE Guideline group on POI, Webber L., Davies M. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – №5. – P. 926–937. [PMID: 27008889]
7. Saha T., Palaskas V.N., Ahmed A. An update on gender disparities in coronary heart disease care // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2016. – Vol. 18. – №5. – P. 28. [PMID: 27029220]
8. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19. – №4. – P. 387–395. [PMID: 22343510]
9. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal woman: endocrinology and management // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 121–131. [PMID: 24134950]
10. Gordon J.L., Rubinow D.R., Thurston R.C. et al. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms // *Menopause*. – 2016. – Vol. 23. – №11. – P. 1189–1198. [PMID: 27465715]
11. Van Dijk G.M. et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 80. – №2. – P. 140–7. [PMID: 25532993]
12. Allen R.H., Cwiak C.A. Nams Practice Pearl: Contraception for midlife women // *Menopause: J. NAMS*. – 2016. – Vol. 23. – №1. – P. 111–113. [PMID: 26671193]
13. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185. – №7. – P. 565–573. [PMID: 23460635]
14. ACOG Practice Bulletin №110: non-contraceptive uses of hormonal contraceptive// *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 115. – №1. – P. 206–218. [PMID: 20027071]
15. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th ed. Geneva: WHO, 2009. – URL: <http://www.kup.at/kup/pdf/10174.pdf>.
16. De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19. – №4. – P. 313–315. [PMID: 27322027]
17. James A.H., Kouides P.A., Abdul-Kadir R. et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 158. – №2. – P. 124–134. [PMID: 21632169]
18. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2015. – 49 с.
19. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – Vol. 12. – №2. – P. 169–178. [PMID: 16291771]
20. Wolff E.F. et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS) // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – №5. – P. 1385–1391. [PMID: 23312232]
21. Ihionkhan C.E., Chambliss K.L., Gibson L.L. et al. Estrogen causes dynamic alterations in endothelial estrogen receptor

- expression // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – №9. – P. 814–820. [PMID: 12411396]
22. Kaplan J.R., Manuck S.B., Anthony M.S. et al. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – №3. – P. 381–388. [PMID: 11864663]
23. Janssen I., Powel L.H., Kazlauskaitė R. et al. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's health across the nation (SWAN) fat patterning study // *Obesity.* – 2010. – Vol. 18. – №3. – P. 604–610. [PMID: 19696765]
24. Mesch V.R., Siseles N.O., Maidana P.N. et al. Androgens in relationship to cardiovascular risk factors in the menopausal transition // *Climacteric.* – 2008. – Vol. 11. – №6. – P. 509–517. [PMID: 18991078]
25. De Leo V. et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism // *Contraception.* – 2013. – Vol. 88. – №3. – P. 364–368. [PMID: 23769016]
26. Kiley J., Kiley J. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception // *Int. J. Womens Health.* – 2011. – Vol. 3. – P. 281–286. [PMID: 21892339]
27. Grandi G. et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol // *Contraception.* – 2014. – Vol. 90. – №5. – P. 529–534. [PMID: 24962542]
28. Boggia J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – №3. – P. 397–405. [PMID: 21263119]
29. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age // *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* – 2013. – Vol. 185. – №7. – P. 565–573. [PMID: 23460635]
30. Fraser I.S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2011. – Vol. 16. – №4. – P. 258–269. [PMID: 21774563]
31. Paoletti A.M., Lello S., Di Carlo C. et al. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 32. – №1. – P. 61–64. [PMID: 26370625]

*Впервые опубликовано в журнале «StatusPraesens», №6 (35), 2016 г., стр. 85–91.*

# Клайра®

**Содержит:**

- эстрадиола валерат, предшественник естественного 17β-эстрадиола
- диеногест – прогестаген с выраженным эффектом на эндометрий

**Применяется для:**

- оральной контрацепции
- лечения обильных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии



**Торговое название:** Клайра®  
**Международное непатентованное название:** Нет.  
**Состав:** активные вещества: эстрадиола валерат и диеногест.  
**Показания к применению:** оральная контрацепция; лечение обильных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании оральной контрацепции.  
**Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды. Следует принимать по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней.  
**Побочные действия:** головная боль, боли в животе, тошнота, акне, аменорея, дискомфорт в молочных железах (включая боль, напряженность в молочных железах, нарушения и боль в соске), дисменорея, межцикловые кровотечения, метроррагия (включая нерегулярные менструации).  
**Противопоказания:** наличие или риск венозной тромбоэмболии; наличие или риск артериальной тромбоэмболии; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации печеночных тестов); опухоли печени (доброкачественные

или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.  
**Лекарственные взаимодействия:** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, что может способствовать к возрастанию клиренса половых гормонов и вести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности препарата. Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижающие эффективность комбинированных гормональных контрацептивов вследствие индукции ферментов печени), например: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топиратама, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой. При сочетанном применении с комбинированными оральными контрацептивами многие ингибиторы ВИЧ/НСV-протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повышать или снижать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Указанные изменения в некоторых случаях могут иметь реле-

вантное значение. Известные ингибиторы CYP3A4, такие как противогрибковые препараты (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать уровень диеногеста в плазме крови. КОК могут влиять на метаболизм ряда других лекарственных средств (например, ламотриджина), что может приводить либо к повышению (например, циклоспорина), либо к снижению концентрации (например, ламотриджина) этих веществ в плазме крови и тканях.  
**Особые указания:** Доступные данные по применению препарата Клайра® у пациенток младше 18 лет отсутствуют. Клайра® не назначается во время беременности. Прием комбинированных оральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому, их использование в целом не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания.  
**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.  
**Владелец регистрационного удостоверения:** Байер Фарма АГ, Берлин, Германия.  
**Производитель:** Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, 99427 Веймар, Германия, РК-ЛС-5№019670 от 07.02.2013 г., действительно до 07.02.2018 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара): ТОО «Байер КАЗ», 050057 Алматы, Республика Казахстан, ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

УДК 618.3-06:618.146(048.8)

# Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы)



А.Д. Атабиева – аспирант, Т.В. Пикуза – врач-акушер-гинеколог, Р.А. Чилова – д.м.н., профессор, Э.В. Жукова – акушер-гинеколог, врач высшей категории, зав. лечебно-диагностическим отделением, Н.С. Трифонова – к.м.н., врач-акушер-гинеколог ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**Заболевания шейки матки являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению.**

**Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные клинических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Изменения состояния шейки матки приводят к возникновению множества нарушений во время беременности и усложняют ее ведение. В обзоре представлено современное состояние проблемы патологических состояний шейки матки. Описываются изменения шейки матки при беременности, риск развития патологии шейки матки среди беременных. Приводятся современные международные классификации патологических состояний шейки матки, включая воспалительные заболевания, фоновые и предраковые состояния. Указываются особенности течения патологии шейки матки у беременных, приводятся современные методы диагностики и лечения. **Заключение.** Данный обзор актуален в современном акушерстве и гинекологии в связи с учащением случаев возникновения патологии шейки матки во время беременности и вне ее, а также отсутствием строгих критериев диагностики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** шейка матки, беременность, патология шейки матки, осложнения беременности.

A.Zh. Atabiyeva – graduate student, T.V. Pikuza – obstetrician-gynecologist, R.A. Chilova – D.M.S., professor, E.V. Zhukova – obstetrician-gynecologist, the highest category physician, Head of the Department, N.S. Trifonova – C.M.S., obstetrician-gynecologist

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

## Diseases of the cervix during pregnancy and modern diagnostic methods (the review of literature)

**Abstract.** Aim. To study cervical disease as it is one of the most common pathological conditions of the female reproductive system that does not tend to decrease. Material and methods. Review of local and foreign publications has been performed. The data from clinical trials has been studied. Results and discussion. The changes in cervical state give rise to numerous irregularities during pregnancy and make the management complicated. This review presents the current state of the problem of cervical pathological state. It describes the changes in the cervix during pregnancy as well as the risk of cervical disease among pregnant women. We provide the modern international classification of pathological cervical conditions including inflammatory diseases, background and precancerous state. The peculiarities of cervical disease in pregnant women are specified, advanced diagnostic and treatment methods are provided. **Conclusion.** This review is relevant in modern obstetrics and gynaecology due to the increasing incidence of emerging cervical pathology during pregnancy and beyond, as well as the absence the strict criteria for the diagnosis and treatment of this pathology.

**Keywords:** cervix, pregnancy, cervical pathology, complications of pregnancy.

### Анатомические особенности шейки матки и их влияние на беременность

Заболевания шейки матки (ШМ) являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют

тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией ШМ [1, 2, 3, 4]. Именно поэтому, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, патология ШМ остается важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии. Структурные особен-

ности ШМ вне беременности изложены во множестве монографий и руководств [1, 2, 3, 5, 6, 7]. В данном обзоре освещается влияние патологии ШМ на течение беременности и роды.

Проблема заболеваний ШМ у беременных является актуальной. ШМ

при беременности – чрезвычайно важная анатомическая и функциональная структура, представляющая собой гладкомышечный орган, образованный соединительной тканью (стромой) с сосудами. Влагалищная часть ШМ (экзоцервикс) покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), тонким, практически бесцветным, без сосудов. Цервикальный канал в норме выстлан однослойным цилиндрическим эпителием (ЦЭ) красного цвета из-за просвечивающихся подлежащих сосудов. В цервикальном канале и в экзоцервиксе истинных трубчатых желез нет. Основным элементом цилиндрического эпителия являются псевдожелезы, представляющие собой щели и углубления, клетки которых секретируют слизь. Секрет ШМ является сложноорганизованной биологической жидкостью, изменяющейся в течение менструального цикла и содержащей как иммунологические факторы, так и аминокислоты, липиды, белки, гликопротеины. ШМ является пограничным органом между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем. Содержимое двух верхних третей цервикального канала в физиологических условиях является стерильным [8, 9].

Любая патология ШМ потенциально оказывает то или иное влияние на течение беременности, состояние плода, течение родов и состояние ребенка и матери. В настоящее время остается актуальной проблема выбора оптимальных методов диагностики и своевременного лечения патологии ШМ с целью предотвращения осложненного течения и исходов беременности [3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

### Изменения шейки матки при беременности

Шейка матки беременных содержит от 5 до 15% гладкомышечных клеток [12–14]. Исследование физиологических свойств миоцитов шейки матки показало, что они обладают спонтанной сократительной активностью, особенно во время беременности, обеспечивая запирательную ее функцию. Накануне родов миоциты ШМ существенно снижают свою чувствительность к гистамину, окситоцину, ацетилхолину, благодаря

чему сократительный аппарат ШМ не препятствует течению родового процесса. При этом многие авторы заключают, что накануне родов миоциты ШМ снижают характерную для беременности  $\alpha$ -адренореактивность и приобретают способность к релаксации под влиянием адренергических факторов, в том числе содержащихся в околоплодных водах.

Во время беременности во всех структурах ШМ происходят изменения. В начале беременности ШМ сохраняет обычную плотную консистенцию. В дальнейшем, благодаря усилению кровообращения в ней развиваются застойные явления, вызывающие отек, в связи с этим ШМ увеличивается и размягчается [16]. Многослойный плоский эпителий гиперплазируется, появляется большое количество делящихся клеток, нередко с нарушением дифференцировки. В клетках содержится большое количество гликогена, возрастает концентрация глюкозаминогликанов. У 19% беременных происходит утолщение базального слоя. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикс) также утолщается (за счет увеличения размеров клетки), клетки цилиндрического эпителия становятся выше, ядра их перемещаются в середину клетки, наблюдается усиление секреции. Резервные клетки (субпризматические) гиперплазируются, при этом образуются полиповидные выросты в железах. В эндоцервиксе встречаются многочисленные железы и сосуды. Железистые компоненты увеличиваются как в своем размере, так и в количестве, железы приобретают выраженную извилистость. В третьем триместре беременности эндоцервикс трансформируется в губкообразную массу с арборазивными контурами, просветы желез заполнены слизью [17, 18].

Значительные изменения происходят в строме шейки матки. Из-за деструкции коллагеновых волокон и накопления внеклеточной гликопротеиновой субстанции ШМ увеличивается и размягчается. Строма ШМ при беременности становится отечной, богато снабжена сосудами из-за обильной васкуляризации, в ней отмечается децидуалоподобная реакция, т.е. появляются клетки, морфоло-

гически не отличающиеся от децидуальных клеток в полости матки [9, 19]. Увеличенное количество сосудов в соединительной ткани создает впечатление, что они располагаются у самой поверхности, образуя сети и сосудистые петли; характерен отек, гиперемия и лейкоцитарная инфильтрация. Во второй половине беременности кровеносные сосуды еще больше расширяются и располагаются в виде сетей, вследствие этого кольпоскопическая картина влагалищной части ШМ приобретает «мраморный оттенок».

На фоне увеличенной в размерах шейки матки четко выявляется цианотичная окраска экзоцервикса, связанная с выраженным полнокровием субэпителиальных сосудов. Многослойный плоский эпителий из-за гиперплазии выглядит утолщенным, рыхлым, поверхность его отечная. Как вариант нормы у беременных может встречаться децидуоз шейки матки. Очаги децидуальной ткани впервые были описаны Вагер в 1855 г. С.А. Фрайман (1938) описал макроскопическую картину децидуальной реакции ШМ, она напоминала кровотокающую эктопию и рак шейки матки. Krimpenau назвал эти изменения децидуозом. Макроскопическая картина децидуальной реакции ШМ – это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. Э.А. Тарнаускас в 1971 г. выделил 2 формы децидуоза: опухолевидную и полиповидную.

Вследствие увеличения ШМ в размерах и изменения ее структурных элементов во втором и третьем триместрах перемещается в сторону экзоцервикса, визуализируется физиологическая эктопия (*ectopia gravidarum*). Физиологическая эктопия при беременности сопровождается выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в которых наблюдаются извитые терминальные сосуды, что при кольпоскопии имитирует малигнизацию.

### Риск развития патологии шейки матки среди беременных

За последнее десятилетие накоплен большой фактический материал в от-

ношении гистофизиологии и патологии шейки матки. Наиболее полно патология ШМ представлена в ГКО, которая значительно отличается от первой редакции (ВОЗ, 1995). В новой редакции научная группа в составе R.E. Scully, T.A. Bonfiglio, R.J. Kurmann, S.G. Silverberg, E.J. Wilkinson при определении заболеваний ШМ, особенно при определении типа опухолей и опухолевидных процессов в ШМ, учитывала их гистогенез.

На основании многочисленных исследований [9, 19] выделены факторы риска развития заболеваний шейки матки, большинство из которых связаны с фертильностью:

Особенности становления менструальной функции: раннее или позднее менархе, раннее половое созревание увеличивают риск развития заболеваний ШМ в 5–7,5 раза.

Сексуальный анамнез: раннее начало половой жизни, искусственные аборт, чрезмерная сексуальная активность, большое число половых партнеров создают условия для инфицирования и усугубляют течение заболеваний.

Инфицированность женского организма патогенной бактериальной, вирусной инфекцией: вагинальная микрофлора – это динамичная микроэкосистема, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании эпителия ШМ на оптимальном уровне. Изменения в составе нормальной генитальной микрофлоры способствуют снижению колонизационной резистентности и функциональной активности защитных барьеров организма по отношению к условно-патогенной микрофлоре, что может лежать в основе последующих патологических сдвигов, приводящих к дисплазии эпителия шейки матки [3, 4, 9, 20, 21].

Репродуктивная функция: ранняя первая беременность и роды, большое число беременностей и родов, раннее менархе, гормональные нарушения, применение гормональных контрацептивов в течение 5–9 лет, травмы шейки матки. Показано, что риск развития плоскоклеточного рака достоверно выше у женщин, имеющих семь родов и более [6, 21].

Низкий уровень половой гигиены, низкий социальный уровень,

курение. В настоящее время имеются убедительные данные о высоком риске рака ШМ у курящих женщин. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается коканцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты (нитрозамины) в присутствии специфической бактериальной инфекции [4, 6, 20, 21].

### Патология шейки матки

Частота патологии ШМ у женщин репродуктивного возраста составляет 12–20% [1–3, 5, 16, 19, 21].

Вопросы терминологии и классификации заболеваний ШМ остаются дискуссионными. В настоящее время предложено множество различных классификаций патологических изменений шейки матки, которые основаны на данных гистологического исследования, а также на результатах кольпоскопии и цервикоскопии.

Многочисленные исследования показали связь между патологией ШМ и дисфункцией местного иммунитета, что имеет большое значение для подбора адекватной иммунокорригирующей терапии у беременных с заболеваниями шейки матки. Течение различных заболеваний ШМ у беременных имеет общие особенности: тенденция к прогрессированию и наличие клинических проявлений, основными из которых являются патологические выделения из половых путей [9, 19].

Наиболее полно морфологическая характеристика патологии ШМ представлена в «Гистологической классификации опухолей женской половой системы» (2-я редакция, 1994).

**Плоскоклеточные новообразования.** Папиллома; остроконечная кондилома с морфологическими признаками папилломавирусной инфекции; плоскоклеточная метаплазия; метаплазия переходного типа; плоскоклеточная атипия, состоящая в увеличении ядер, появляющаяся при цервиците и репаративном процессе.

Как правило, возникновению рака ШМ предшествует появление

предраковых изменений эпителиального покрова органа. К ним относятся эпителиальные дисплазии трех степеней выраженности. По последней зарубежной классификации принято выделять три степени предраковых состояний ШМ. Диспластические изменения и преинвазивная карцинома шейки матки, обозначенные в зарубежной литературе как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (*squamous intraepithelial neoplasia*). CIN I соответствует эпителиальной дисплазии легкой степени, CIN II – эпителиальной дисплазии средней степени, CIN III – тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме шейки матки. CIN I используют также для обозначения плоской кондиломы, вызванной папилломавирусом. Термин лейкоплакия с атипией заменяет CIN с кератинизацией. Среди плоскоклеточных карцином выделяют ороговевающую, неороговевающую, веррукозную, бородавчатую (кондиломатозную) с признаками ПВИ, папиллярную, а также лимфоэпителио-подобную карциному.

**Железистые поражения шейки матки:** полип слизистой шеечного канала; мюллерова папиллома; атипия эндоцервикса; железистая гиперплазия; аденокарцинома *in situ*.

**Мезенхимальными стромальными опухолями ШМ** являются лейомиома, лейомиосаркома, эндоцервикальная стромальная саркома, ботриоидная саркома, эндометриальная стромальная саркома, альвеолярная саркома и другие опухоли.

**К опухолеподобным состояниям** относят кисты шейки матки, железистую гиперплазию, кистозную гиперплазию, микрожелезистую гиперплазию, разнообразные метаплазии (мерцательно-клеточная, кишечечно-клеточная, эпидермальная), эндометриоз, эктопическую децидуу, стромальный полип (ботриоидная псевдосаркома), послеоперационный веретенчатый узелок, травматическую неврому и др. [3, 6, 21].

Однако в данной классификации отсутствуют указания на воспалительные процессы в шейке матки.

**В Международной статисти-**

**ческой классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра (1992)** патология ШМ представлена следующим образом:

- Воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, экзоцервицит, эндоцервицит.
- Эндометриоз.
- Полип цервикального канала.
- Эрозия и эктропион шейки матки.
- Дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN): слабовыраженная дисплазия – CIN I; умеренная дисплазия – CIN II; резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках – CIN III.
- Лейкоплакия шейки матки.
- Старые разрывы шейки матки.
- Спайки шейки матки.
- Стриктура и стеноз шейки матки.
- Недостаточность шейки матки ИНН.
- Гипертрофическое удлинение шейки матки.
- Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки.
- Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная.
- Кондилома (экзо-, эндофитный рост).
- Ретенционные кисты.
- Выпадение шейки матки.
- Аномалии развития и деформации.

В структуре изменений шейки матки ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) – 90%. Инфекции, передаваемые половым путем, нарушают процесс замещения цилиндрического эпителия на многослойный плоский при эктопии ШМ и способствуют развитию различных патологических состояний. Хроническим цервицитам нередко сопутствуют эндометриты и сальпингоофориты.

При хронических воспалительных изменениях эндоцервикса различной этиологии отмечается изменение местного гуморального иммунитета, снижение уровня IgA, повышение количества IgG и появление IgM в цервикальной слизи, а также изменение соотношения им-

муноглобулинов различных классов [4, 9, 19].

Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древовидных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки, наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных [10, 11, 13].

Лейкоплакия ШМ – патологический процесс, связанный с кератинизацией (ороговением) многослойного плоского эпителия. За рубежом клиницисты и патоморфологи предпочитают термин «дискератоз». Частота лейкоплакии ШМ в популяции составляет 1,1%, в структуре заболеваний ШМ – 5,2%, у женщин с нарушениями менструального цикла – 12–13%. Злокачественную трансформацию наблюдают у 31,6% больных с лейкоплакией. Причины возникновения лейкоплакии точно неизвестны. В этиологии лейкоплакии ШМ выделяют экзогенные (инфекционные, вирусные, химические и травматические) и эндогенные факторы (нарушение гормонального гомеостаза и изменение иммунного статуса). Известно, что процесс слущивания поверхностных клеток, происходящий за счет разрыва дисульфидных мостиков, наблюдается при дефиците прогестерона.

Эрозия ШМ, или, как ее называют в настоящее время, эктопия, характеризуется истинным отсутствием (дефектом) покровного эпителия в результате воспаления, химического воздействия, диатермокоагуляции и радиационной терапии. В структуре заболеваний ШМ данная патология составляет 5–10%.

Следует отметить, что в Международной номенклатуре болезней (МНБ) эктопия относится к гистологическим особенностям ШМ и характеризуется наличием высокого цилиндрического эпителия на вла-

глицкой части шейки матки. В МКБ-10 эктопия ШМ не внесена. Эктопию ШМ выявляют у 38,8% женского населения и у 49% гинекологических пациенток [21]. Эктропион – это выворот слизистой оболочки цервикального канала. Эпидемиологических данных (отдельно от эктопии шейки матки) не представлено. Согласно классификации Е.Б. Рудаковой (1996), эктопию ШМ трактуют как эктропион в случае ее сочетания с нарушением эпителиально-стромальных взаимоотношений ШМ [3, 4, 6, 8, 22].

Распространенность в мире CIN I степени, по данным ВОЗ, составляет 30 млн. случаев, а CIN II–III степени – 10 млн. Наиболее часто диагностируют CIN II степени, частота перехода CIN в CIS варьирует от 40 до 64%. Все представленные классификации взаимно дополняют друг друга [23, 24].

К предраковым состояниям ШМ относят дисплазию эпителия, предшествующую инвазивному раку шейки матки. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии характеризуются нарушением дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры [3, 4, 6, 17, 21]. По данным ВОЗ, «дисплазия – это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы».

При деформациях ШМ нарушается физиологический барьер, образующийся сомкнутым наружным зевом, сужением в области внутреннего зева и слизистой пробкой, обладающей бактерицидной и протеолитической активностью; создаются условия для восходящей инфекции гениталий [4, 9, 19, 25]. Нарушение анатомического строения ШМ поддерживает хронический воспалительный процесс, который приводит к разрастанию соединительной ткани, гипертрофии ШМ [9]. Воспалительные изменения ШМ при рубцовой деформации и эрозированном эктропионе наблюдаются у 91,2% пациенток вне беременности [19].

Последствием акушерских травм ШМ может быть органическая истико-цервикальная недостаточность, являющаяся у 15,5–42,7% женщин причиной невынашивания беременности [10, 11, 23, 26, 27, 28]. По данным ряда авторов, патологические изменения эпителия (лейкоплакия, дисплазия различной степени, преинвазивный рак шейки матки) наблюдаются в 3 раза чаще при деформации шейки матки, чем при отсутствии в ней анатомических изменений [2, 3, 5, 11].

### Патологии шейки матки при беременности

Течение беременности у женщин с изменениями ШМ характеризуется высокой частотой невынашивания и фетоплацентарной недостаточностью и при наличии полиповидных образований цервикального канала наблюдается соответственно у 72 и 8% женщин, после инвазивных методов лечения предрака ШМ – у 74 и 38%, при эктопии и эктропионе – у 32 и 11%, при лейкоплакии – у 16 и 8%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии – у 17 и 11% пациенток [10–12].

Необходимо отметить, что наличие доброкачественных заболеваний ШМ сопровождается урогенитальной инфекцией, резким снижением местного иммунитета, что наиболее выражено при CIN. Оно проявляется уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который является основным показателем иммунологической защиты, увеличением продукции иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG [3]. Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древовидных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки и наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных. Истинные полипы цервикального канала, как правило,

имеют длинную тонкую либо широкую ножку, это связано с тем, что они расположены в узком цервикальном канале. Именно поэтому рост полипа вынужденно происходит не только за счет пролиферации и нарастания объема полипа, но и за счет вытягивания его в каудальном направлении. А тело полипа, как правило, располагается на уровне наружного зева или выступает за его пределы [3, 26]. Децидуальные псевдополипы впервые были описаны А. Ferenczy в 1982 г. и представляют собой локальные децидуальные изменения стромы шейки матки, имеющие вид выступающей бляшки или псевдополипа. Децидуальные псевдополипы – это округлые образования без сосудистой ножки, преимущественно состоят из децидуальной ткани, в составе которой определяются узкие железы эндометриального типа с незначительным содержанием секрета. Особенностью этих желез является отсутствие резервных клеток и соответственно способности к пролиферации и гиперплазии. В большинстве псевдополипов (71,4%) происходят выраженные нарушения кровообращения, приводящие к деструкции, которая проявляется участками в виде изъязвлений и некроза [5]. Описаны случаи экспульсии децидуализированных полипов на ранних сроках беременности в связи с пороками развития матки, при двурогой матке.

В литературе имеются сведения о возникновении во время беременности гигантских полипов цервикального канала до 5,0–7,0 см, выступающие за пределы вульвы, выявлении редких псевдосаркоматозных фиброэпителиальных стромальных полипов.

Особый интерес представляют сведения о малигнизации полипов цервикального канала при беременности. Согласно исследованиям А. Golanetall (1994), у пациенток с бессимптомно протекающими полипами практически не встречаются их злокачественные изменения, в то время как у женщин с клиническими проявлениями в виде кровянистых выделений иногда наблюдается атипическая гиперплазия и эндометриальная аденокарцинома [5].

В 2001 г. М. Ohwada et al. описали клинический случай выявления

крайне агрессивной и редкой патологии ШМ – нейроэндокринной мелко-клеточной карциномы, впервые диагностированной при беременности. По данным Е.Б. Рудаковой и соавт. (2004), на фоне децидуоза у беременных диспластические изменения эпителия возникают в 19,3% случаев [14].

В течение долгого времени большинство авторов придерживались тактики наблюдения за беременными с полиповидными образованиями цервикального канала, мотивируя это отсутствием их влияния на состояние ШМ в период гестации и родов [7]. Некоторые работы показывают, что полипы цервикального канала во время беременности приводят к изменению консистенции и ферментного состояния шеечной слизи, активности гранулоцитов эластазы, что отражается на состоянии местного иммунитета и вызывает не только развитие цервицита, но и создает условия для восходящей инфекции и хориоамнионита [9]. По данным В.И. Краснопольского (1997), тактика ведения беременных с полипами цервикального канала зависит от размеров полипа, его расположения, характера окружающей ткани. Одним из показаний для полипэктомии во время беременности может являться угроза ее прерывания, возникающая вследствие рефлекторного раздражения ШМ.

Кондиломы во время беременности нередко увеличиваются и могут достигать больших размеров, однако часто регрессируют после родов. Большинство авторов рекомендуют их активное лечение, поскольку они представляют собой очаг инфекции, увеличивающий опасность инфицирования плода. Кроме того, образования больших размеров могут служить причиной обструктивных и геморрагических осложнений во время родов, у детей повышен риск папилломатоза гортани и других органов. Криотерапия, солкодерм и ТХУ являются методами выбора при лечении. Возможен лазер, электро- или хирургический метод. Вопрос о необходимости родоразрешения путем кесарева сечения решается индивидуально, так как операция не спасает плод от инфицирования, о чем сви-



детельствуют случаи рождения детей с папилломатозом гортани путем операции кесарева сечения. Лечение целесообразно проводить в ранние сроки беременности. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что тактика ведения пациенток с заболеваниями, обусловленными папилломавирусами, определяется их высокой онкогенностью и способностью передаваться половым путем от матери к плоду. При выявлении остроконечных кондилом анальной и генитальной области необходимым этапом обследования является расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазка по Папаниколау с кондилом и шейки матки [1, 12, 13].

Течение беременности у пациенток с доброкачественными заболеваниями ШМ характеризуется большой частотой гестационных осложнений. Особенно высока была частота невынашивания и ФПН, которые доминировали у беременных с полиповидными образованиями цервикального канала.

По мнению зарубежных авторов, при обнаружении полиповидного образования во время беременности, особенно с его быстрым ростом, необходимо его обязательное удаление с последующим гистологическим исследованием.

### **Диагностика патологии шейки матки у беременных**

По мнению L.G. Koss (1987), патология ШМ подобна айсбергу: лишь незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена глазом. Зарубежные исследователи указывают на необходимость комплексного обследования беременных с целью выявления патологии шейки матки, с обязательным взятием соскобов с экзо- и эндоцервикса, проведением кольпоскопии, при необходимости – взятие биопсии [6, 8, 22].

**Осмотр шейки матки.** Рутинный осмотр ШМ в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие ее патологии, но кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и режим наблюдения. При визуальном ос-

мотре важно оценить форму шейки матки, наличие анатомических особенностей, видимых патологических изменений, характер выделений. Однако отсутствие визуальных изменений на ШМ не является абсолютным показателем отсутствия патологии.

**Кольпоскопия.** Одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов для диагностики патологии ШМ является кольпоскопия. Основная цель кольпоскопии состоит в оценке состояния эктоцервикса, вульвы и влагалища, выявлении очагов и границ поражения, дифференцировке доброкачественных изменений от злокачественных для осуществления прицельной биопсии и взятия цитологических соскобов, что повышает информативность диагностики. Критерии оценки эпителия ШМ при кольпоскопии: цвет эпителия, очаговые изменения, полипообразные образования, опухолевидные и опухолевые образования и их границы, состояние сосудистого рисунка, оценка состояния желез, реакция на раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально неизмененного эпителия. В настоящее время для оценки кольпоскопической картины используется классификация, предложенная Международной федерацией по патологии ШМ и кольпоскопии (IFCPC), принятая в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе в Риме, обновленная Международной ассоциацией по патологии ШМ и кольпоскопии в Барселоне (2003).

**Цитологическое исследование.** В настоящее время одним из основных базовых общепризнанных методов диагностики заболеваний ШМ является цитологический метод исследования [2, 3, 6, 8, 22]. Его основной целью является выявление морфологических особенностей клеток, их взаиморасположение в тканевых комплексах, характеризующих конкретный процесс. Достоинствами цитологического метода являются: простота, безболезненность и безопасность получения материала, возможность исследования патологического очага в динамике, возможность диагностики злокачественного

процесса в самой начальной стадии, оценка состояния клеток в различном жизненном состоянии, экономичность [17].

Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток. При этом изучаются 4 основных цитоморфологических критерия: клеточный, функциональный, структурный, цитологический фон [18].

Цитологическая характеристика соскоба включает анализ состояния многоклеточного плоского эпителия, цилиндрического эпителия, эндометриальных железистых клеток, цитохимические особенности клеток МПЭ и ЦЭ. Цитологический метод диагностики позволяет оценить степень дегенерации, пролиферации, малигнизации и атипии эпителиальных клеток.

В настоящее время насчитывается до 80 признаков атипичной клетки, при этом только около 10 из них наиболее постоянны.

Эффективность метода исследования, по данным разных авторов, колеблется от 79,2 до 96,3% и зависит от количества и качества полученного материала и квалификации цитолога. Цитологический метод не является совершенным, а его ошибки, равные 5–40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинные предвестники рака.

Трактовка цитологических мазков в настоящее время затруднена для практического врача ввиду путаницы в терминологии, поскольку в мировой практике одновременно используется несколько классификаций. В 1989 г. рабочей группой Национального института рака, заседавшей в г. Бетесда (Мэриленд, США), была предложена двустадийная система оценки результатов цитологического исследования, впоследствии названная мэрилендской, или Бетесда-системой. В классификации нет новых терминов, она основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (*squamous intraepithelium lesion – SIL*), вызываемого различными патогенными агентами.

Цитологический метод исследования позволяет определить гор-

мональное воздействие на экзо- и эндоцервикс. Для оценки эстрогенного влияния на шейку матки также используется стандартизованная классификация по Папаниколу (Пап-тест), при исследовании влажных соскобов – кариопикнотический индекс (КПИ), индекс созревания (*Maturationindex*), представляющий собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток [3, 6, 17]. И.А. Фридман и соавт. в своих работах (1974) доказали зависимость эпителия ШМ от гормонального воздействия. Соскобы при беременности характеризуются наличием многочисленных промежуточных клеток, богатых гликогеном, большим числом лактобактерий, вызывающих цитолиз клеток промежуточного слоя, а также наличием клеток цилиндрического эпителия, иногда децидуальных клеток. В послеродовом периоде в соскобах обнаруживаются парабазальные клетки с примесью лейкоцитов.

Наличие дистрофически измененных клеток может свидетельствовать о дисплазии многослойного плоского эпителия (МПЭ) или раковой трансформации. Вопрос об андрогенном влиянии на МПЭ остается до конца не изученным. Известно, что гормональные препараты с андрогенной активностью способствуют пролиферации клеток в базальном, парабазальном и промежуточных слоях МПЭ и блокируют процессы клеточной дифференцировки в поверхностных слоях. Характерно появление так называемых андрогенных клеток с крупными ядрами [17].

В 1996 г. в США была предложена новая технология приготовления цитологических препаратов – жидкостная цитология. При выполнении Пап-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в специальный раствор в пробирке, которая отправляется в лабораторию, где и происходит приготовление препарата. Перед нанесением клеток на предметное стекло, раствор взбалтывают и фильтруют, т.е. микроскопии подвергается один пласт эпителиальных клеток. Повышение точности жидкостной цитологической диагностики до-

стигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приготовлением препарата, и проведения микроскопии одного пласта клеток. По данным Г.Н. Минкиной, частота ложнонегативных результатов при использовании жидкостной цитологии составляет 7%, в то время как при использовании традиционной методики – 25% [17, 18].

Принцип автоцитологической системы (Auto Cyte PREP System) состоит в автоматизированной компьютерной дифференциальной диагностике Пап-мазков. Сканируемые клетки, прошедшие предварительную дисперсию и центрифугирование с целью отделения от них крови и других компонентов, сравниваются с заложенными в память компьютера эталонами по различным морфологическим признакам. В результате значительно повышается достоверность диагноза, а также уменьшается доля ложноотрицательных результатов цитологического исследования.

До сих пор среди гинекологов существует мнение об опасности углубленного цитологического обследования ШМ у беременных из-за возможных осложнений беременности [13]. В связи с этим у беременных не исследуется слизистая цервикального канала, не производится исследование на вирус папилломы человека (ВПЧ). В США было проведено исследование 222 беременных с применением двойного цитологического исследования, которое подтвердило безопасность и эффективность метода: у 15,9% беременных были обнаружены атипичические клетки.

**Амниоцентез.** В то время как у различных методик есть значительные показатели ложных положительных сторон и ложных отрицаний, последние диагностические анализы инвазивны и несут значительный риск эмбриональной потери. F. Mujezinovic (2007) провел систематический анализ 45 исследований и сообщил об эмбриональных потерях: 1,9% при амниоцентезе и 2% для хориального ворсинчатого осуществления выборки. Поэтому научный поиск является важным и очень необходимым, чтобы развить более безопасные методы, чтобы получить генетический материал из плода. От-

деляемое из цервикального канала, получаемое различными методами, может быть использовано для цитологического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализа [21].

В литературе описаны следующие методы забора материала цервикального отделяемого [15, 21]:

- забор цервикальной слизи при помощи ватных палочек (свабов);
- забор специальными щетками, применяемыми для цитологического исследования;
- аспирация цервикальной слизи трехмиллиметровым катетером после предварительного промывания цервикального канала 3–5 мл физиологического раствора (метод лаважа);
- лаваж цервикального канала и области нижнего маточного сегмента стерильным физиологическим раствором.

Исследователи едины во мнении, что наилучшие результаты по выявлению клеток плодового происхождения получаются при заборе материала в сроки от 7 до 10 нед. беременности. Описаны единичные случаи выявления клеток трофобласта в цервикальном отделяемом в более ранние сроки беременности, в частности в 5 нед. [7].

Впервые в 1971 г. Shettles высказал предположение о том, что клеточные элементы хориона попадают в содержимое цервикального канала вследствие «дегенерации» ворсин. Забор материала проводился при использовании сваба с последующим тестированием на Y-хромосому флуоресцентным методом. Таким способом был определен пол 10 плодов. В последующем, в 1970–1990 гг., была проведена серия исследований, в основном касающихся идентификации клеток трофобласта по Y-хромосоме различными методами. Принцип выполненных исследований состоял в выявлении клеток трофобласта, аккумулирующихся в цервикальной слизи, ближе к области внутреннего зева при регрессе ворсин хориона. Выделение клеток эмбрионального происхождения из цервикального отделяемого открывает широкие возможности для диагностики раз-

личных состояний, и не только анеуплоидии.

#### **Гистологическое исследование.**

Строгое соответствие кольпоскопической и гистологической картине отсутствует. Решающее значение в диагностике предраковых состояний эндоцервикса принадлежит гистологическому методу исследования биопсийного материала, поэтому биопсия необходима во всех случаях.

Гистологический метод диагностики заболеваний ШМ является чрезвычайно важным и заключительным этапом диагностики патологических изменений в ШМ. Наличие патологических изменений шейки матки, выявленных в результате РКС и цитологического исследования и требующих более точной диагностики, является показанием к проведению гистологических исследований. Материалом для гистологических исследований является биоптат ШМ, полученный путем прицельной или расширенной ножевой биопсии и соскобы с цервикального канала ШМ. Гистологический метод дает возможность провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями ШМ и определить распространенность патологического процесса.

Для получения достоверных результатов необходимо проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков ШМ с выскабливанием слизистой цервикального канала. Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики CIN на 25%. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов тканей, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса. Уточнение морфологических критериев поражений ШМ и полноценное гистологическое заключение имеют первоначальное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания [6, 21].

Считается, что диагностика 10–15% опухолей и предопухолевых со-

стояний требует применения дополнительных методов исследования: гистохимии, иммуногистохимии, цистохимии и электронной микроскопии, так как гистохимические реакции не являются строго специфичными в определении отдельных клеточных типов опухоли [8]. Электронная микроскопия во многих случаях может помочь выявить плоскоклеточную, мышечную, железистую и другую дифференцировку в опухолях. Возможность такого анализа значительно расширилась с появлением иммуногистохимии. Гибридная технология позволила достичь значительных успехов в изучении антигенного фенотипа новообразований человека.

**Бактериологическое исследование.** Обычно производят бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из шеечного канала и заднего свода влагалища [4, 9, 19, 20, 29]. По данным И.А. Куликова (2011), при бактериологическом и молекулярно-биологическом исследовании ВПЧ у беременных с патологией ШМ встречалось в 59–65,5%, т.е. в 5 раз чаще, чем у беременных без этой патологии. ВПГ у беременных с патологией ШМ встречались у 11–12,2%, т.е. в 6 раз чаще, чем у беременных без этой патологии (1–2%). В 2 раза чаще у беременных с патологией ШМ встречались микоплазмы, гарднереллы и грибы рода кандиды [1, 4].

**Ультразвуковое исследование.** В настоящее время для оценки состояния ШМ достаточно объективным признан ультразвуковой метод исследования (УЗИ) [5, 26, 30]. Благодаря относительной простоте, неинвазивности, безвредности для матери и плода, высокой информативности эхографии отводится ведущая роль в современном родовспоможении. Наиболее объективным, по мнению большинства авторов [5, 23, 26, 27], признан трансвагинальный способ исследования шейки матки, поскольку информативность трансабдоминального способа ограничена в пределах физических возможностей ультразвука, особенно у женщин с ожирением и спаечным процессом малого таза.

Большинство ультразвуковых исследований посвящено изучению со-

стояния ШМ при угрозе прерывания беременности в различные сроки [27, 28]. При этом предложено измерять длину ШМ, ширину ее на уровне внутреннего зева, диаметр цервикального канала или внутреннего зева, а также отношение длины ШМ к ее ширине [5, 23]. Данные о длине ШМ при физиологической и осложненной беременности в литературе неоднозначны. Большинство исследователей считают нормальной длину шейки в сроке беременности от 10 до 36 нед. более 30 мм (в среднем 36–37 мм) и не находят статистически значимых различий между этими данными у перво- и повторнородящих. В то же время М.Е.С. Chanemetal (1999) отметил, что длина ШМ значительно увеличивалась к 24–29-й нед. беременности (с 35 до 41 мм), затем уменьшалась по мере созревания и раскрытия ШМ в среднем до 36 мм. По данным А. Zorzoli et al (1994), средняя длина ШМ в период с 12-й до 31-й нед. составляла 43 мм и значительно не изменялась. Показано, что на длину ШМ не влияет число предыдущих беременностей и родов. Большинство сообщений свидетельствует о том, что длина ШМ менее 26 мм является патологической и представляет угрозу вынашивания беременности [26, 27, 28]. Т.Р. Varma et al (1986) установили, что диаметр цервикального канала существенно не изменяется на протяжении беременности и составляет 4,5 мм для срока беременности 10 нед. и 5,5 мм – для 36 нед. Согласно результатам В.Б. Цхая и соавт. (1999), диаметр цервикального канала не должен превышать 6,2 мм. Увеличение диаметра цервикального канала до 10 мм и более является признаком угрозы невынашивания беременности или ИНН [5, 26, 28].

Для комплексной оценки состояния ШМ некоторые авторы предлагают также измерять ширину ШМ на уровне внутреннего зева [5]. М.Е.С. Chanem et al (1999) описывают ее постепенное увеличение в динамике прогрессирования беременности в среднем от 25,8 до 40,3 мм. Л.Б. Маркин и соавт. (1991) предлагают вычислять отношение длины ШМ к ее ширине на уровне внутреннего зева. Нормальными они считают показатель 1,53 мм, а снижение его до

1,16 мм считают возможным расценивать как критерий цервикальной недостаточности или угрозы прерывания беременности. Предложено также измерять толщину передней стенки нижнего сегмента матки, которая в среднем составляет 15 мм в 15–19 нед. беременности, уменьшаясь к 25–29-й нед. до 9 мм и составляя к 35–40-й нед. 5,9 мм.

M.E.S. Chanem et al. (1999) предложили оценивать величину заднего угла ШМ и установили, что она составляет в среднем при нормальной беременности менее 80° до 30–34-й нед., затем угол увеличивается до 89,2° к сроку родов. Ряд авторов предлагает оценивать форму внутреннего зева ШМ. Они показали, что при ИЦН или угрозе прерывания беременности в 30–60% случаев наблюдается V-образный внутренний зев, тогда как при физиологическом течении характерен Т-образный или О-образный его вид. При О-образной форме внутреннего зева риск развития угрозы прерывания беременности составляет 20%.

С.Л. Воскресенский и соавт. (1993) использовали УЗИ для оценки раскрытия ШМ и продвижения предлежащей части плода по родовому каналу в сочетании с кардиотокографией непосредственно в родах, что позволило авторам получить новые данные о взаимосвязи процессов раскрытия ШМ с динамикой продвижения предлежащей части плода.

**Допплерометрия магистральных артерий** функциональной системы мать–плацента–плод и внутриплацентарного кровотока – патогенетически обоснованный и неинвазивный алгоритм ультразвукового обследования беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития. При нарушении процессов инвазии цитотрофобласта не происходит достаточной децидуальной трансформации в спиральных артериях, в результате чего значительно нарушается кровоток в межворсинчатом пространстве – снижается объемная скорость кровотока, что приводит к ухудшению газообмена между кровью матери и растущего эмбриона. В связи с этим ценным дополнением

к ультразвуковым методам исследования во время беременности стала доплерометрия. Важность исследования фетоплацентарного кровотока на ранних и поздних сроках гестации в настоящее время приобретает большое значение, так как процесс цитотрофобластической инвазии и формирования полноценной плаценты определяет дальнейшее течение беременности [26, 30].

**Иммуногистохимический анализ.** В настоящее время применяется иммуногистохимический анализ с использованием широкого спектра тканеспецифических, цитоспецифических маркеров, маркеров пролиферации, опухолеассоциированных антигенов, гормонов, ферментов, а также белковых продуктов клеточных онкогенов, генов-супрессоров и др.

В качестве иммуногистохимических маркеров наибольшее распространение получили иммунные сыворотки, выявляющие в опухолях рецепторы, ростовые факторы, про- и антиапоптозные факторы P53 и BCL-2 [7]. В развитие плоскоклеточного рака ШМ могут быть вовлечены повреждения в механизмах контроля процессов гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в том числе активация генов супрессоров опухолевого роста P53 и др. [18]. Кроме того, известно, что неопластические эпителиальные клетки шейки матки, как и их неизменные предшественники, обладают эстрогеновыми рецепторами. Однако роль эндокринной системы в гистогенезе опухолей и предопухолевых заболеваний ШМ до сих пор остается мало изученной. Иммуногистохимическое обнаружение 16 и 18 вариантов ВПЧ в образцах CIN дает возможность квалифицировать такие процессы, как неоплазии с высоким риском развития рака ШМ [21].

**Молекулярно-биологические методы.** До настоящего времени дискутируется целесообразность включения типирования вирусов папилломы человека (ВПЧ) в скрининговые программы. Дискуссии в отношении методов скрининга населения для диагностики рака ШМ включают 3 основных направления: Пап-тест (большой опыт и много исследова-

ний), Пап-тест вместе с ВПЧ-тестом (утвержден FDA для женщин старше 30 лет в США, но не принят в других странах) и ВПЧ-тест вместе с кольпоскопией (отдельные исследования в некоторых странах). Большинство исследователей считают рациональным проведение тестов на ДНК ВПЧ у пациенток с изменениями плоского эпителия низкой степени или неклассифицируемыми атипичными клетками, выявленными при цитологическом исследовании [21].

Для идентификации вирусной ДНК используются различные методики гибридизации ДНК и молекулярного клонирования. В настоящее время наиболее распространенным методом тестирования ВПЧ является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами признана наиболее чувствительным методом, который позволяет выявлять вирусные последовательности в геноме клеток неоплазии и опухолей ШМ в 95–100% случаев [8].

### **Профилактика заболеваний шейки матки**

Для профилактики заболеваний ШМ необходимы своевременное лечение воспалительных процессов влагалища, шейки матки, матки и ее придатков; своевременная коррекция нарушений менструального цикла; рациональное ведение родов; предотвращение абортов; пропаганда культуры сексуальных отношений, использование современных методов контрацепции и, что особенно важно, своевременная и правильная тактика ведения больных с применением скринингового исследования.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. ■

## Список литературы

1. Рудакова Е.Б. Воспалительные заболевания ШМ и бесплодие. Клинические лекции / Е.Б. Рудакова; под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. – Омск: МЕД-пресс-информ, 2004. – 28 с.
2. Чилова Р.А. Оптимизация антимикробной терапии и периперационной антибиотикопрофилактики инфекций у беременных: дис. ... д-ра мед. наук / Чилова Раиса Алексеевна. – М., 2006. – 253 с.
3. Hetfield A. Sonogrefik a cervical assessment to predict successof an odyagogoue: the systematic review with the metaanalysis / A. Hetfield, L. Sanchez-Ramos [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, №2. – P. 14–17.
4. Буланов М.Н. Современное представление о нормальной ультразвуковой анатомии и гемодинамике эндоцервикса / М.Н. Буланов, В.В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – №2. – С. 17–18.
5. Гусакова Н.С. Заболевания шейки матки и беременность / Н.С. Гусакова, Г.С. Петухова, Т.А. Фокина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, №2. – С. 18–23.
6. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе. – М.; СПб.: ДИЛЯ, 2004. – С. 17–32.
7. Embrionel's rhabdomyosarcoma (a sarcoma botrioida) of the neck representing as a cervical polyp belonged with the surgery sparing a fertility and a useful chemotherapy / K.L. Bernal, L. Fahmy, S. Remmenga [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 95 (1). – P. 24–29.
8. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С. 35–40.
9. Озерская И.А. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки / И.А. Озерская, М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №2. – С. 132–136.
10. Коломеец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: дис. ... канд. мед. наук / Коломеец Елена Витальевна. – Орел; – М., 2012. – С. 18–23.
11. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции / В.Н. Прилепская; под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 4–16.
12. Comparison of two echniques for transcervical selection of a cell acted in the same population of research / R. Choni, C. Bussani, B. Skarselli [et al.] // Prenative Diagn. – 2005. – Vol. 25. – P. 198.
13. Глебова Н.Н. Патология шейки матки / Н.Н. Глебова, В.О. Вехновский, Т.Г. Корниенко // Здоровоохранение Башкортостана. – 1994. – №1. – С. 4–11.
14. Демидов В.С. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Демидов Владимир Сергеевич. – М., 2000. – 42 с.
15. Прилепская В.Н. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии: современный взгляд на проблему / В.Н. Прилепская, О.В. Быковская // Акушерство и гинекология. – 2007. – №2. – С. 9–11.
16. Стрижаков А.Н. Клиническая кольпоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М., 2002. – С. 4–14.
17. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности: дис. ... д-ра мед. наук / Зароченцева Нина Викторовна. – М.: МОНИИАГ, 2009. – 275 с.
18. Липман А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности / А.Д. Липман, А.Ю. Черемных // Акушерство и гинекология. – 1996. – №4. – С. 25–27.
19. Джоши Б. Основы проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности / Б. Джоши // SonoAce Intern. Русская версия. – 1998. – №2. – С. 46–50.
20. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб.: SOTIS, 2000. – С. 20–35.
21. Bucciantini S. Embryonic cells in cervical slime in the first trimester of pregnancy / S. Bucciantini, F. Barkyulli, G. Skarselli // Prenatal. Diagnostic. – 2003. – Vol. 23. – P. 15–23.
22. Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 78, №8. – 978 p.
23. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тареева Татьяна Геннадьевна. – М., 2000. – С. 18–23.
24. Bulmer J.N. HLA-G positive trophoblastic of a cell in transcervical samples and their isolation and the analysis a laser microsection and QF-PCR / J.N. Bulmer, R. Choni, C. Bussani [et al.] // Prenatal. Diagnostic. – 2003. – Vol. 23. – P. 8–35.
25. Унанян А.Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А.Л. Унанян, Ю.М. Косович // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №6. – С. 40–45.
26. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения / И.А. Аполихина, Е.Д. Денисова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №6 (6). – С. 19–41.
27. Сидорова И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. – М.: МИА, 2006. – С. 37–41.
28. Шабалова И.П. Цитологический атлас диагностики заболеваний шейки матки / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян. – М.: Триада-Х, 2006. – С. 18–93.
29. Carp H.J.A. Recurrent Loss of Pregnancy: Reasons, Spores and Treatment / H.J.A. Carp // Informa health care. – 2007. – №3. – P. 290.
30. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика / П.С. Русакевич, Т.М. Литвинова. – М.: МИА, 2006. – С. 14–20.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник современной клинической медицины», Том 9, вып. 4, 2016 г., стр. 72–82.

УДК 618.1:612.821:618.19-006

## Исследование психофизиологического статуса женщин, перенесших гистерэктомию



Е.И. Кахиани<sup>1</sup>, В.Н. Цыган<sup>2</sup>, Л.И. Чаава<sup>1</sup>, Д.И. Святлов<sup>2</sup>, Н.С. Сафина<sup>1</sup>, С.Н. Жулев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Рассматриваются изменения психологического состояния женщин в раннем реабилитационном периоде после выполнения гистерэктомии по поводу миомы матки. Исследовали психофизиологический статус 104 гинекологических больных через 10–14 суток после выполнения гистерэктомии. Психологическое состояние обследуемых пациенток характеризовалось ростом значений ипохондрических, тревожно-депрессивных, истеричных, негативистичных и тревожно-мнительных проявлений и аутизацией. Для них были свойственны следующие особенности: высокий уровень осознания проблем через неудовлетворенность и пессимизм в оценке своих перспектив, инертность, выраженная глубина переживаний, скептицизм, неуверенность в себе, аффилиативная потребность в понимании, любви, доброжелательном отношении. Этот профиль отображает депрессивную реакцию в рамках адаптационного синдрома и связан с заболеванием, нарушившим обычный ход жизни и перспективные планы. Выделено преобладание трех типов личности: астено-невротического, эпилептоидно-возбудимого и гипертимного. Доля других личностных типов (сенситивного, лабильного, истероидного и неустойчивого) оказалась незначительной и составила от 4 до 7%. Эмоционально-волевая сфера пациенток характеризовалась выраженным ростом реактивной тревоги и личностной тревожности, свидетельствующим о снижении эмоциональной устойчивости, развитии невротического состояния и дезадаптационных нарушений. Рост уровней тревожности для пациенток, перенесших гистерэктомию, имеет выраженный ситуационный характер: ситуация переживается ими как психотравмирующая, состояние характеризуется отчетливым ощущением психологического дискомфорта, внутренней напряженности, беспокойства, нервозности, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией, тревожной оценкой перспективы. Под воздействием негативных факторов оперативного вмешательства и утраты репродуктивной функции происходит изменение функционального состояния нервной системы, проявляющееся нарастанием тревоги, снижением активности и ростом числа пациенток с признаками социально-психологической дезадаптации. Женщины, перенесшие гистерэктомию, нуждаются в проведении комплекса медикаментозной и психологической реабилитации с целью коррекции психологической дезадаптации.

**Ключевые слова:** гистерэктомия, миома матки, хирургическая менопауза, постгистерэктомический синдром, гипострогенемия, психологический статус, личностный профиль, реактивная и личностная тревожность.

E.I. Kakhiani, V.N. Tsygan, L.I. Chaava, D.I. Svyatov, N.S. Safina, S.N. Zchulev

### Research of psychophysiological status of women after hysterectomy

The changes of psychological women's state in the earliest rehabilitation period are considered after the fulfilment of hysterectomy in connection with myoma of uteri. The psycho-physiological status (one hundred and four) 104 of gynecological sickly women was examined from ten till fourteen days after the fulfilment of hysterectomy. The psychological state of examined patients was determined by the creation of meanings hypochondriatic, trouble-depressed, hysterics, negative and troubled nervous displays and autization. The high level of realization their problems are peculiared (the following peculiarities) through the dissatisfaction and pessimism in the valuation their perspectives, inertness, strongly expressed emotions, skepticism, uncertainty diffidence, affiliative need in understanding, love and friendly attitude. This type shows the depressive reaction in the limits of adaptational syndrome and is connected with the illness, which disturbed the usual way of life and perspective plans. There are

three types of personalities: asthenic-neurosis, epileptoidny-excited and hyperthymic. The part of other personal types (sensitive, labile, hysteroid and unstable) turned up very few and put together from four till seven present. Emotional-will sphere of patients was characterized by deeply development of reactional trouble and personal trouble, showing the lower emotional stability, development of neuropathic state and desadaptational disorders. The growth levels of troubles for the patients who felt hysterectomy was deeply shown of situational character: the situation is endured by them as psychotraumatic, their state is characterized the distinctness feeling of physiological discomfort, inside trouble, tensity, nervous, unsatisfied of actual life situation, troubled mark of perspective. Under the influence of negative facts of operative interference and losing reproductive function begins the changing of functional state of nervous system, appearing the growth of trouble, low activity and growth number of patients with the symptoms of social physiological disadaptation. The women who endured hysterectomy need in the course medical and physiological rehabilitation in order to correct the physiological desadaptation.

**Keywords:** hysterectomy, hysteromyoma, surgical menopause, posthysterectomic syndrome, hypoestrogenemia, physiological status, personality profile, reactive and personal anxiety (troubled).

## Введение

В структуре гинекологических оперативных вмешательств гистерэктомия (ГЭ) занимает ведущее место. Распространенность ГЭ в общем числе операций колеблется от 25 до 38% [1, 2, 6]. Самым частым заболеванием, лечение которого в 81–92% случаях завершается ГЭ, является миома матки [2]. Причиной такого широкого применения ГЭ при миоме матки является низкая эффективность медикаментозной терапии, поэтому у женщин репродуктивного возраста нехирургическое лечение применяется как этап предоперационной подготовки.

Реабилитационный период после перенесенной ГЭ сопровождается появлением признаков нарушений психологического состояния и обмена веществ, расстройств функционирования системы кровообращения, эндокринной и центральной нервной системы [1, 3, 6]. Основной причиной данных нарушений является гипоэстрогемия, развивающаяся в реабилитационном периоде после ГЭ [3, 5, 6]. Другой важной и почти всегда присутствующей причиной являются психологические переживания по поводу утраты репродуктивной функции [4, 6–8]. Эти причины в различной степени играют роль в появлении симптомов так называемого постгистерэктомического синдрома (или хирургической менопаузы), развивающегося у женщин, менструальная функция которых была прекращена в результате удаления яичников, яичников и матки или только матки [2, 4].

Существенное и принципиальное отличие постгистерэктомического синдрома от климак-

терического состоит в быстром, практически одномоментом, снижении продукции стероидных гормонов. Климактерический синдром развивается в течение нескольких лет, при этом приходят в действие компенсаторные механизмы, сглаживающие нарушения, связанные с гипофункцией яичников. При постгистерэктомическом синдроме компенсаторные реакции развиваться не успевают, развитие негативных последствий снижения гормональной функции яичников происходит более быстро, что проявляется значительным снижением качества жизни женщины [6].

Мало кто из практических врачей занимается психологической реабилитацией женщин после ГЭ. Все это диктует необходимость изучения последствий ГЭ с целью профилактики и коррекции осложнений, сохранения здоровья и улучшения качества жизни.

**Цель исследования.** Оценить влияние ГЭ на изменения психофизиологического состояния пациенток, прооперированных в связи с миомой матки.

## Материалы и методы

В исследование включены 104 женщины, перенесшие ГЭ по поводу миомы матки и находящиеся в раннем реабилитационном периоде (спустя 10–14 суток после ГЭ), и 50 практически здоровых женщин (контрольная группа).

Для изучения структуры личности испытуемых использовали сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМИЛ), опросник Спилбергера-Ханина и методику цветовых выборов Люшера.

Опросник СМИЛ по отобранному (на основе опросника ММРП) утверждениям-вопросам (всего 71) позволяет оценить личностный профиль испытуемого по 11 шкалам.

С помощью опросника реактивной тревоги (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) С.Д. Спилбергера, адаптированного Ю.Л. Ханиным, определяли тревожность как свойство личности. Показатель РТ характеризует тревогу как состояние пациента на момент обследования. Показатель ЛТ характеризует тревожность как устойчивую характеристику человека. В основу измерения психологических характеристик положена самооценка испытуемым своего самочувствия на данный момент [9, 10].

При анализе результатов исходили из следующих оценочных критериев:

- менее 30 баллов – низкий уровень тревоги и тревожности;
- от 30 до 45 баллов – умеренная тревога и тревожность;
- более 45 баллов – высокая тревога и тревожность.

Для выявления эмоционально-характерологического базиса личности и тонких нюансов ее актуального состояния применяли методику М. Люшера с определением значений факторов нестабильности выбора (ФНВ), отклонения от аутогенной нормы (ФОАН), активности (ФА), тревожности (ФТ), работоспособности (ФР). Диагностическая значимость методики состоит в том, что предпочтение выбора цветов связано с личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживаний.

**Результаты и их обсуждение**

Установлено, что в контрольной группе значения показателей психологического состояния, по данным методики СМЛЛ, не превышали 56 баллов. Женщин, перенесших ГЭ, характеризовал рост показателей на 1-4-й, 7-й и 8-й шкалах со снижением на 6-й и 9-й шкалах. Их психологическое состояние определялось ростом значений ипохондрических (шкала 1 – 64,81±11,40 балла), тревожно-депрессивных (шкала 2 – 67,15±10,18 баллов), истеричных (шкала 3 – 65,07±12,16 балла), негативистичных (шкала 4 – 68,96±13,28 балла) и тревожно-мнительных (шкала 7 – 65,92±10,40 балла) проявлений и аутизацией (шкала 8 – 68,71±12,90 балла). Пиковые профили наблюдались на 2-й, 4-й и 8-й шкалах.

Для пациенток с пиковыми величинами показателей по шкале 2 свойственны следующие особенности: высокий уровень осознания проблем через неудовлетворенность и пессимизм в оценке своих перспектив, инертность, выраженная глубина переживаний, скептицизм, неуверенность в себе, аффилиативная потребность в понимании, любви, доброжелательном отношении. Эти особенности в значительной степени определяют зону психотравмирующего воздействия. Такой профиль по

шкале 2 у женщин, перенесших ГЭ, отображает депрессивную реакцию в рамках адаптационного синдрома и связан с заболеванием, нарушившим обычный ход жизни и перспективные планы.

Шкала 4 выявляет у пациенток гипертимный вариант акцентуации, проявляющийся импульсивностью, затрудненным самоконтролем.

Сочетание высоких значений на шкалах 2 и 4 определяет более высокий уровень контроля сознания над поведением, что снижает агрессивность, неконформность и импульсивность пациенток.

Пиковое значение шкалы 8 свидетельствует об обособленной, созерцательной позиции пациенток, преобладании склонности к анализу ущерба, нанесенного здоровью над активностью в преодолении этой ситуации. Отмечается субъективизм в оценке явлений окружающего мира, отвлеченность от конкретики и повседневности, выраженная потребность в актуализации своей индивидуальности, ориентация на субъективизм и интуицию. Индивидуальность лишь усугубляется при противодействии окружения и настолько выражена, что прогнозирование их высказываний и поступков весьма затруднено. Для психопатических личностей этого типа характерна неуправляемая эксплозивность (взрывной характер реакций).

Выявленное низкое значение уровня шкалы 9 характеризует снижение активности, оптимизма, жизнелюбия. Ассоциация этого снижения с пиком шкалы 2 свидетельствует о депрессивности настроения, а сочетание с высоким уровнем шкалы 4 отражает выраженный суицидальный риск.

Высокие показатели на шкале 8 свидетельствуют о шизофреноподобных расстройствах пациенток: явлениях дереализации-деперсонализации, склонностях к резонерству, маскирующему интеллектуальную несостоятельность, к снижению уровня социальной адаптации, расстройности, отрыву от реальности, нарушениям восприятия.

Сочетание пиковых значений 7 и 8 шкал определяет внутреннюю напряженность пациенток, их нервозность, склонность к бесплодному обдумыванию проблем, чувство душевного дискомфорта, комплекс неполноценности, причиной которых является астенизация вследствие эмоционального перенапряжения из-за перенесенной операции.

Сочетание повышенных величин уровней 1-й и 3-й шкал с пиковым значением 2-й шкалы (так наз. «невротической триады») свидетельствует об усилении невротического самоконтроля и соматизации тревоги.

Результаты распределения различных типов личностной направ-

Таблица 1. Распределение пациенток, перенесших ГЭ, по типам личности

Тип личности	Число больных	% общей численности группы
Астено-невротический	56	53,85
Эпилептоидно-возбудимый	12	11,54
Гипертимный	13	12,50
Сенситивный	7	6,73
Лабильный	4	3,84
Истероидный	7	6,73
Неустойчивый	5	4,81

Таблица 2. Реактивная тревога и личностная тревожность в группах пациенток, перенесших ГЭ, и практически здоровых женщин (X±σ)

Показатель	Перенесшие ГЭ	Практически здоровые
Реактивная тревога, ед.	49,19±4,87	36,88±5,20*
Личностная тревожность, ед.	47,82±8,84	37,68±4,12*

Примечание: \* – p<0,05.



Таблица 3. Основные показатели психоэмоционального состояния обследованных женщин (методика Люшера), % (X±σ)

Фактор	Перенесшие ГЭ	Практически здоровые
Нестабильности выбора	21,74±13,49	19,27±11,61
Отклонения от аутогенной нормы	40,64±14,85	39,34±14,22
Активности	45,17±15,29	56,77±15,92*
Тревожности	26,35±11,39	17,41±10,51*
Работоспособности	51,34±17,97	64,33±16,29*

**Примечание:** \* – p<0,05.

ленности у гинекологических больных, представленные в таблице 1, позволяют выделить преобладание трех типов личности: астено-невротического, эпилептоидно-возбудимого и гипертимного.

При сравнительном анализе средних значений РТ и ЛТ пациенток, перенесших ГЭ, и контрольной группы обнаружено достоверное увеличение показателей в группе гинекологических больных (табл. 2).

Эмоционально-волевая сфера пациенток, перенесших ГЭ, характеризуется выраженным ростом реактивной тревоги и личностной тревожности, свидетельствующим о снижении эмоциональной устойчивости, развитии невротического состояния и дезадаптационных нарушений. Рост уровней тревоги и тревожности имеет выраженный ситуационный характер: ситуация переживается как психотравмиру-

ющая, состояние характеризуется ощущением психологического дискомфорта, внутренней напряженности, озабоченности, беспокойства, нервозности, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией, тревожной оценкой перспективы.

При анализе величин показателей методики Люшера не выявлено достоверных отличий средних значений ФНВ (табл. 3, критерий Стьюдента для независимых совокупностей, T=0,69; p=0,49) и ФОАН (табл. 3, T=0,86; p=0,39) между пациентками, перенесшими ГЭ, и контрольной группой.

Достоверный рост средних значений показателя ФТ выявлен у пациенток, перенесших ГЭ, по сравнению с контрольной группой (табл. 3, критерий Стьюдента для независимых совокупностей, T=2,32; p=0,007).

У пациенток, перенесших ГЭ, обнаружено достоверное (p=0,003)

снижение средних значений показателей ФА и ФР по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, для пациенток, перенесших ГЭ, характерно снижение значений активности и работоспособности, а также рост тревожности.

### Заключение

Под воздействием негативных факторов оперативного вмешательства и утраты репродуктивной функции происходит изменение функционального состояния нервной системы, проявляющееся нарастанием тревоги и тревожности, снижением активности и ростом числа пациенток с признаками социально-психологической дезадаптации. Женщины, перенесшие ГЭ, нуждаются в проведении комплекса медикаментозной и психологической реабилитации с целью коррекции психологической дезадаптации. ■

### Список литературы

1. Адамян Л.В. Психоэмоциональное состояние женщин после гистерэктомии / Л.В. Адамян (и др.) // Акуш. и гинекол. – 1999. – №1. – С. 35–38.
2. Акимова А.В. Особенности соматической патологии и психоэмоционального статуса пациенток с хирургической менопаузой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Акимова. – Екатеринбург, 2006. – 25 с.
3. Аскольская С.И. Гормональные изменения после гистерэктомии / С.И. Аскольская, Л.В. Адамян // Климактерий. – 2001. – №3. – С. 63.
4. Доброхотова Ю.Э. Психоэмоциональный и гормональный статус женщин после гистерэктомии без придатков / Ю.Э. Доброхотова // Росс. мед. журн. – 2000. – №4. – С. 25–28.
5. Долецкая Д.В. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки / Д.В. Долецкая // Акуш. и гинекол. – 2006. – №5. – С. 35–37.
6. Кахиани Е.И. Нарушения кровообращения в периоде реабилитации после абдоминальных гинекологических операций: дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Кахиани. – СПб., 2010. – 247 с.
7. Коломыцкая И.Н. Неврологические симптомы и психоэмоциональный статус у больных с миомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Коломыцкая. – М., 2004. – 25 с.
8. Терешкина Е.Б. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки / Е.Б. Терешкина (и др.) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – №7. – С. 51–53.
9. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Л.: ЛНИИФК, 1976. – 18 с.
10. Spielberger C.D. Anxiety, drive theory, and computer-assisted learning / C.D. Spielberger, H.F.Jr. O'Neil, D.N. Hansen // Prog. Exp. Pers. Res. – 1972. – Vol. 6. – P. 109–148.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник Российской военно-медицинской академии», №1 (57), 2017 г., стр. 68–71.

# Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи природного микронизированного прогестерона, принимаемого вагинально



Беата Шиманска, Агнешка Гардышевска, Йоанна Пабих, Кшиштоф Чайковски – д.м.н., профессор, руководитель клиники II Клиника акушерства и гинекологии, г. Варшава

Доброкачественная гиперплазия слизистой оболочки матки проявляется, в основном, в виде нерегулярных кровотечений из родовых путей и является частой причиной госпитализации пациенток в гинекологические отделения.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты лечения 41 пациентки с доброкачественной гиперплазией эндометрия при помощи микронизированного прогестерона, применяемого в виде вагинальных таблеток в дозировке 24100 мг в сутки. После трехмесячной терапии у пациенток было проведено контрольное выскабливание полости матки.

**Результаты.** В 94% случаев был получен нормальный гистопатологический результат, в 1 случае не был констатирован регресс изменений и у 1 пациентки наблюдалось прогрессирование гиперплазии из простой в сложную.

**Вывод.** Лечение доброкачественных гиперплазий эндометрия при помощи природного микронизированного прогестерона является безопасным видом лечения, особенно для пациенток с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** прогестерон, гиперплазия эндометрия.

## Введение

Гиперпластические изменения эндометрия являются одним из основных заболеваний у женщин в возрасте до и после менопаузы. Это заболевание проявляется, в основном, нерегулярными кровотечениями из родовых путей, а также увеличением толщины эндометрия, видимым при проведении УЗИ, и является одним из самых частых причин госпитализации в гинекологическое отделение. Эндометрий является тканью, изобилующей стероидными рецепторами. В своих функциях и морфологии она зависит, прежде всего, от воздействия эстрогенов и прогестерона. Данные гормоны приводят к ежемесячным периодическим изменениям эндометрия, начиная с фазы пролиферации, стимулируемой эстрогенами, через фазу секреции, за которую отвечает прогестерон.

В случае отсутствия или же недостаточности прогестерона при безовуляторных циклах, нарушениях обмена веществ (ожирение, повышенное давление), при опухолях яичника, вырабатывающих эстрогены, или же несбалансированной эстрогенной терапии, стимуляция эндометрия при помощи эстрогенов остается постоянной и непрерывной, что зачастую приводит к разным формам его патологической гиперплазии. Сущностью гиперплазии является пролиферация неодинаковых по величине и форме желез, которые изменяют соотношение между эпителием и стромой (архитектонику) и приводят к изменениям в клетках эпителия (цитология). Способ лечения зависит от типа гистопатологической гиперплазии, возраста пациентки и общего состояния здоровья. Пациенткам с атипической гиперплазией в возрасте,

приближающемся к менопаузе и после менопаузы, рекомендуется удаление матки. В случаях гиперплазий без признаков клеточной атипии, терапия состоит в применении синтетических гестагенов [1]. Данное лечение характеризуется высокой эффективностью, но осложнено большим количеством побочных эффектов, которые зачастую могут быть противопоказанием для их применения [2–5]. В течение последних лет появился альтернативный способ лечения гиперплазии эндометрия в виде применения натурального прогестерона. Микронизация частиц прогестерона повысила биодоступность лекарства и снизила дозы для применения, а возможность вагинального приема позволяет концентрировать воздействие в области больного органа и минимизировать общесистемное влияние.

## Цель работы

Целью работы была оценка эффективности лечения доброкачественных гиперплазий эндометрия при помощи микронизированного прогестерона, принимаемого вагинального в виде вагинальных таблеток в дозировке 2×100 мг в сутки.

## Материал и методы

Проспективным анализом были охвачены пациенты (41 чел.), госпитализированные во II Клинике гинекологии и акушерства Медицинской академии в Варшаве в период 2003–2005 годов в связи с нерегулярными кровотечениями из родовых путей, а также гиперплазией эндометрия, обнаруженной при проведении УЗИ. В исследовании принимали участие только те пациентки, у которых были выявлены доброкачественные гиперплазии слизистой оболочки матки. В группе проводилась оценка УЗИ репродуктивного органа с оценкой толщины эндометрия, его экзогенности и наличия миом матки, цитологии и ВМІ, репродуктивности, патогенеза заболевания.

Возрастной интервал пациенток составлял 36–75 лет, средний возраст составлял 51,2±9,01 года. Самую большую группу составляли женщины в возрасте 45–54 года, что от всего количества исследуемых составило 56,1%. Младше 40 лет было 3 (7,3%), а старше 60 лет – 6 женщин (14,6%). Величина

показателя массы тела не выходила за пределы 22,4–34,2 кг/м<sup>2</sup>, при этом у 24,4% исследуемых была нормальная масса тела. У 12,2% было констатировано ожирение, а оставшаяся часть пациенток характеризовалась излишним весом (63,4%). Средняя величина ВМІ во всей группе составила 26,9±2,95 кг/м<sup>2</sup>. У большинства женщин (56,1%) первая менструация появилась до 13 лет. 41,5% исследуемых женщин были после менопаузы, оставшиеся пациентки (58,5%) имели нерегулярные менструации.

Среди исследуемых преобладали пациентки с двумя и менее родами в анамнезе (63,4%), не рожавшие составляли 17,2%. Абсолютное большинство женщин (80,5%) не указывали в анамнезе наличия выкидышей.

Общесистемные заболевания были выявлены у 61% женщин, при чем у каждой 5 женщины было повышенное артериальное давление (12%), у 24% – сахарный диабет, у 8% – заболевания щитовидной железы.

Ни одна из пациенток не прибегала к гормональному лечению в форме ЗГТ, 2 пациентки (8%) принимали гормоны в связи с заболеваниями щитовидной железы.

Самой частой причиной выполнения диагностической абразии было нерегулярное кровотечение из родовых путей (61%), в том числе приблизительно у половины пациенток одновременно было констатировано во время исследо-

вания УЗИ утолщение эндометрия (таблица 1).

Ненормальной толщиной эндометрия у женщин, имеющих менструации, была принята величина ≥15 мм, а для женщин после менопаузы эндометрия ≥6 мм [6].

После проведения диагностической абразии, во время гистопатологического исследования, у 38 пациенток (92,7%) была констатирована простая гиперплазия без атипии, у оставшихся 3 (7,3%) – сложная гиперплазия без атипии (таблица 2).

Лечение проводилось у 41 пациентки, в том числе 24 (59%) пациенток были до менопаузы, 17 (41%) – после менопаузы. **Пациенткам до менопаузы предписывался микронизированный прогестерон в дозе 2×100 мг с 6 по 25 день цикла, а пациенткам, находящимся в периоде менопаузы, предписывалась непрерывная терапия.** По истечении первого месяца лечения пациентки проходили контрольное исследование с целью оценки переносимости лекарства и выявления возможных симптомов побочных явлений. По истечении 3 месяцев терапии производилась повторная диагностическая абразия с целью оценки эффективности лечения.

## Результаты

После первого месяца лечения по причине длительных и обильных кровотечений из родовых пу-

Таблица 1. Причины выполнения диагностической абразии

Причина абразии	N	%
Утолщенный эндометрий	22	53,7
Утолщенный эндометрий + нерегулярное кровотечение	12	29,3
Кровотечение	25	61
Эндометриальный полип	5	12,2
Миомы матки	3	7,3

Таблица 2. Результаты гистопатологического исследования эндометрия до лечения

Гистопатологический результат	До лечения	%
Гиперплазия простая без атипии	38	92,7
Гиперплазия сложная без атипии	3	7,3
Всего	41	100,0

тей 6 (14,6%) пациенток были исключены из процесса дальнейшего вагинального лечения. Терапия была заменена пероральной формой лечения.

У 7 (17%) пациенток в группе, применяющих прогестерон, было констатировано выделение небольшого количества крови из родовых путей, у 4 (9,8%) небольшой зуд вульвы и жжение влагалища. Данные симптомы не были настолько неприятными, чтобы быть указанием для приостановления терапии.

35 пациенток завершили исследование и прошли контрольное выскабливание полости матки. У 33 (94%) был получен нормальный результат гистопатологического исследования. В одном случае (2,8%) был получен результат, подобный результату до проведения лечения (*hyperplasia simplex sine atypia*), во втором было отмечено изменение характера гиперплазии (*hyperplasia simplex sine atypia na hyperplasia complex sine atypia*) (таблица 3).

### Дискуссия

Доброкачественная гиперплазия слизистой оболочки тела матки является самым важным фактором риска рака эндометрия. Лечение гиперплазии эндометрия прежде всего зависит от типа гистопатологической гиперплазии, возраста пациентки, её планов, связанных с репродукцией и сопутствующих заболеваний. Однако, степень зависимости между гиперплазией и раком и далее остается предметом дискуссий и исследований. Например, в работе Курмана и соавторов [7], проводивших 11-ти летнее наблюдение пациенток с гиперплазией эндометрия, риск перехода доброкачественных гиперплазий в рак абсолютно отличается: для простой и сложной гиперплазии он соответственно составляет 1 и 3%, а для гиперплазии с атипией возрастает с 8 до 29%. Атипическая гиперплазия является более серьезным диагнозом и нуждается в более радикальном подходе. Это изменение влечет за собой относи-

тельно высокий риск трансформации в инвазивный рак, а также у значительного процента женщин, у которых проводится гистерэктомия по причине атипической гиперплазии, констатируются уже имеющиеся очаги рака эндометрии. Хантер и его соавторы [8] констатировали наличие очагов рака эндометрии в 35% маток, удаленных по причине атипической гиперплазии. Риск развития инвазивного рака на почве простой гиперплазии настолько мал, что оправдывает использование лечения при помощи прогестеронов на первом этапе во всех возрастных группах.

Вид прогестерона, наверняка, не имеет существенного значения. До сих пор также не была разработана оптимальная схема дозирования препаратов, а также сроки терапии. Гестагенами, имеющими повсеместное применение, являются производные 17-ОН прогестерона (медроксипрогестерон) и 19 нор-тестостерона (линестрелол). Они проявляют повышенную гестагенную активность, но при пероральном применении подвергаются метаболизму в печени и воздействуют на весь организм. Проявляя андрогенное и глюкокортикостероидное воздействие, они могут неблагоприятно влиять на углеводный, липидный и минералокортикоидный обмен [9–11].

Ференци и соавторы [12] у 65 пациенток с диагнозом «гиперплазия без атипии» применяли 10 мг медроксипрогестерона в течение 14 дней цикла. По истечении 3 месяцев они проводили контрольную абразию эндометрия. Если результат был нормальным, то доза препарата сокращалась до 5 мг в сутки и он применялся в течение 11 дней цикла в последующие 3 месяца. В 86% случаев констатирован нормальный эндометрий, у 14% женщин не была отмечена регрессия гиперплазии, и ни у одной из пациенток не констатирован рак эндометрии. Из 20 пациенток с атипической гиперплазией, беспрерывно применявших 20 мг

медроксипрогестерона в сутки в течение 6 месяцев, у 50% не была отмечена регрессия гиперплазии, в 5 случаях имел место рецидив заболевания. У 25% этих женщин развился рак эндометрии. Авторы подчеркивали, что большинство женщин с доброкачественной гиперплазией эндометрия проводят гормональную терапию. В то же время пациентки, которые не лечатся при помощи гестагенов, и пациентки с атипической клеточной гиперплазией имеют повышенный риск развития рака эндометрия.

Эффективным методом лечения гиперплазий также является внутриматочный вкладыш с левоноргестрелом (LNG). Верейде и соавторы [13] сравнивали эффективность лечения при помощи IUD, высвобождающего 20 мг LNG и медроксипрогестерона (МРА), принимаемого в дозе 10 мг в сутки. По истечении 3 месяцев лечения при помощи вкладыша с левоноргестрелом, у 100% пациенток была достигнута нормализация эндометрия. В группе, принимающей МРА, включавшей в себя 35 больных, у 14 женщин не была достигнута регрессия гиперплазии. Эффективность терапии может быть напрямую зависимой от высокой концентрации левоноргестрела в матке по сравнению с концентрацией медроксипрогестерона, принимаемого перорально.

В лечении гиперплазий эндометрия свое применение нашел также даназол, принимаемый в дозах 400 мг в сутки в течение 3 месяцев. Предварительные результаты исследований в небольших группах пациенток были многообещающими, а эффективность лечения достигала почти 100% [14].

Однако, последующие исследования, охватывающие большую группу пациенток с доброкачественным типом гиперплазии, выявили отсутствие регресса заболевания у 17% пациенток, а у 8,4% его рецидив по истечении 4 месяцев.

Следующей формой лечения являются аналоги ГнРГ. Также, как

и в других случаях консервативной терапии, эффективность данного лечения в большой степени зависит от гистопатологического типа гиперплазии. Гримбизис и соавторы [15] включили в исследование 56 пациенток, которым было предписано принимать трипторелин в течение 6 месяцев. Из 37 пациенток с простой гиперплазией у 32 (86,5%) была достигнута нормализация эндометрия, в 5 случаях регресс не был констатирован. В группе из 14 женщин со сложной гиперплазией у 12 (85%) констатирована регрессия изменений, у 1 пациентки эндометрий был нечувствителен к лечению, а в 1 случае констатировано прогрессирование в сторону сложной гиперплазии с атипией. В 3 случаях атипической гиперплазии было отмечено полное отступление изменений. Однако, лечение аналогами ГнРГ является очень дорогостоящим, а продолжительная терапия создает реальный риск возникновения остеопороза.

Натуральный прогестерон, несколько забытый в медицинском мире, в основном используемый в клиниках для сохранения беременности, переживает в данное время своеобразное возрождение. Микронизация прогестерона повысила его биодоступность и расширила выбор путей его приема за счет перорального, перианального и вагинального способа. Особенный энтузиазм вызывает прогестерон, принимаемый вагинальным путем в связи с так называемым *эффектом первичного проникновения через матку* [16–17]. В 1994 году Майлз и соавторы отметили 10-ти кратное увеличение концентрации прогестерона в тканях эндометрия после вагинального его приема в сравнении с концентрацией в эндометрии после внутримышечной инъекции, несмотря на то, что концентрация в сыворотке крови была в 7 раз ниже. В 2000 году Э. Чичинелли и соавторы [18] получили подобные результаты, одновременно пытаясь объяснить этот своеобразный феномен при помощи 4 механизмов: прямое проникновение через ткани, транс-

Таблица 3. Гистопатологические результаты эндометрия после лечения

Гистопатологический результат	После лечения	%
Нормальный эндометрий	33	94
Гиперплазия простая без атипии	1	3
Гиперплазия сложная без атипии	1	3
Всего	35	100,0

порт через шейку матки, венозную или лимфатическую систему циркуляции и противоточный обмен между маточно-влагалищными венами и маточными артериями. В 1999 году Т. Леви и соавторы [19] опубликовали первую работу, описывающую фармакокинетику натурального прогестерона, принимаемого вагинальным путем с использованием таблеток по 2×50 и 2×100 мг в сутки. Концентрация в сыворотке крови по истечении 30 дней применения была в обоих случаях подобной, а период полураспада составил приблизительно 13 часов, из чего можно сделать вывод о необходимости приема лекарства 2 раза в день. Вагинальный прием препарата не повлиял на функции печени, липидный профиль и на уровни FSH, LH, кортизола и альдостерона. В обеих группах эндометрий по результатам УЗИ был тонким и составлял приблизительно 2–3 мм.

Эффективность клинической прогестагенотерапии подтвердили Аффинито и соавторы [20], назначая пациенткам с доброкачественным типом гиперплазии прием прогестерона вагинально в течение 3 месяцев между 10 и 25 днем цикла по 100 мг в сутки в виде крема. У 90,5% был отмечен регресс гиперпластических изменений. После 3-х месячного курса лечения только у 1,72% женщин не было отмечено регресса гиперпластических изменений. В ходе исследования было отмечено уменьшение количества, продолжительности и частоты месячных кровотечений. Отмечены незначительные побочные симптомы. В нашей работе прием прогестерона осуществлялся между 6 и 25

днем цикла в дозе 2×100 мг в сутки в форме вагинальных таблеток или в виде постоянной терапии у женщин после менопаузы. Количество пациенток, завершивших исследование, было подобным количеству в группах, представленных в цитируемых работах. По истечении трехмесячной терапии у 94% женщин был достигнут регресс изменений, у 1 пациентки не было изменений. В течение первого месяца лечения у 30% женщин отмечались выделения крови в виде пятен и кровотечения из родовых путей, что у 14,6% исследуемых стало причиной замены лекарства и перехода на пероральную терапию.

Высокая концентрация вагинального прогестерона в тканях эндометрия и значительно более низкая в сыворотке крови дает надежду на эффективную терапию доброкачественных гиперплазий эндометрия, а небольшое общественное влияние делает безопасным лечение, особенно для пациенток, страдающих нарушениями обмена веществ.

### Выводы

Лечение доброкачественных гиперплазий эндометрия натуральным микронизированным прогестероном, принимаемым в виде вагинальных таблеток в дозе 2×100 мг в сутки в течение 3 месяцев, связано с высоким процентом регресса патологических изменений. Эффект терапии сравним с эффектом, достигаемым после использования других препаратов. Общая переносимость лекарства была достаточно хорошей. Неудобством, которое чаще всего проявлялось, являлось небольшое нерегулярное выделение крови из родовых путей. ■

Список литературы

1. Marsden D.E., Hacker N.F. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2001; 15 (3): 393–405.
2. Gambrell R.D. Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas.* – 1986; 8 (2): 159–68.
3. Schindler A.E. Role of progestins in the premenopausal climacteric. *Gynecol Endocrinol.* – 1999; 13 Suppl. 6: 35–40.
4. Nahoul K., Dehennin L., Jondet M., et al. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Aturitas.* – 1993; 16 (3): 185–202.
5. De Lignieres B. Endometrial hyperplasia. Risk, recognition and the search for the safe hormone replacement regimen. *J Reprod Med.* – 1999; 44 (2): 191–6.
6. Fleischner A. Ultrasonografia w ginekologii i położnictwie. *PZWL.* – 2005.
7. Kurman R.J., Kamiński P.F. The behaviour of endometrial hyperplasia. *Cancer.* – 1985; 56: 403–12.
8. Hunter J.E. et al. The prognosive with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* – 1994; 55: 66–71.
9. Rosano G.M., Sarais C., Zoncu S., et al. The relative effects of progesterone and progestins in hormone replacement therapy. *Hum Reprod.* – 2000; 15 Suppl 1: 60–73.
10. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk and benefits. *Menopause.* – 2002; 9 (1): 6–15.
11. Ferenczy A., Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestin-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obste Gynecol.* – 1989; 160 (1): 126–31.
12. Vereide A.B., Arnes M., Straume B., et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol.* – 2003; 91 (3): 526–33.
13. Soh E., Sato K., et al. Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. *Cancer.* – 1990; 66 (5): 983–88.
14. Mariani L., Sedati A., Giovinazzi R., et al. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int. J Gynecol Obstet.* – 1994; 44 (2): 155–59.
15. Grimbizis G., Tsalikis T., Tzioufa V., et al. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study. *Hum Reprod.* – 1999; 14 (2): 479–84.
16. Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C., et al. Target drug delivery in gynecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod.* – 1997; 12 (5): 1073–79.
17. Levine H., Watson N., et al. Comparison of the pharmacokinetics of Crinoone 8% administred vaginally versus Prometrium administred orally in postmenopausal women. *Fertil Steril.* – 2000; 73 (3): 516–21.
18. Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P., et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod.* – 2000; 15 Suppl. 1: 159–65.
19. Levy T., Gurevitch S., Bar-Hava I., et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod.* – 1999; 14 (3): 606–10.
20. Affinito P., Di Carlo C., Di Mauro P., et al. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas.* – 1994; 20 (2–3): 191–98.

Источник: *Обзор Менопаузальный 2006; 2: 75-79.*



ПРОГЕСТЕРОН  
ДЛЯ  
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ  
100 И 200МГ



# Лютеина

Прогестерон

- Угроза выкидыша
- Профилактика выкидыша
- Привычное невынашивание
- Бесплодие
- При программе ЭКО

#### Показания к применению:

поддержка лютеиновой фазы при искусственном оплодотворении  
привычные и угрожающие выкидыши на фоне дефицита прогестерона

#### Способ применения и дозы:

*Полное отсутствие прогестерона у женщины с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (двойственно инъекток):* на фоне эстрогенной терапии по 100 мг в сутки на 13 - 14-й день цикла, затем по 200 мг в сутки с 15 по 25-й день цикла, с 26-го дня, в случае определения беременности дозу увеличивают на 100 мг в неделю до максимальной 600 мг в сутки, разделенной на 3 введения. Такая дозировка может применяться до 60 дня, при необходимости до 12 недель беременности.

*Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла при искусственном оплодотворении:* рекомендуется доза 400 - 600 мг в сутки (в 2-3 введения), начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I триместра беременности.

*Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела:* рекомендуется 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено до 12 недели беременности.

*В случаях угрозы абортa или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона:* 200 - 400 мг в сутки ежедневно в 2 введения до 12 недели беременности. Необходимость и возможность дальнейшего применения препарата определяет лечащий врач на основании клинических данных, функции плаценты и уровня прогестерона в крови беременной женщины.

Более подробную информацию о способе применения анализатора смотрите в инструкции по медицинскому применению.

#### Побочные действия:

сонливость, нарушения концентрации и внимания, чувство страха, депрессивные состояния, головные боли и головокружение; аллергические реакции (сыпь, зуд), желтушность кожи и склер.

#### Противопоказания:

повышенная чувствительность к компонентам препарата; склонность к тромбозам, острый флебит или тромбозомалия; кровоизлияние в мозг.

#### Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина. Может изменить действие бромокриптина, повысить концентрацию в плазме циклоспорина.

#### Применение в детском возрасте:

назначение детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

#### Применение в период беременности и лактации:

Прогестерон может безопасно применяться в I триместре беременности. Не оказывает маскулинизирующих, вирилизирующих, кортикоидных и анаболических эффектов. Отсутствуют клинические данные о безопасности применения прогестерона во II и III триместре беременности. Грудное вскармливание является ограничением к применению препарата.

#### Условия отпуска из аптек:

По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО  
ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ  
ПРИМЕНЕНИЮ.**

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:  
Представительство АО «Павловский фармацевтический завод Польша» в РК,  
г.Алматы, пр.Абая,109В, БЦ «Глобус», офис 13-2.  
Тел/факс: +7(727) 2776977.

PK-JC-5 № 021469, 021468 от 25.06.2015г. до 25.06.2020г.

УДК 618.1:616.992.282-08

## Актуальные аспекты лечения микст-инфекций гениталий



**О.В. Грищенко** – профессор,  
В.В. Бобрицкая, О.Л. Черняк, Л.В. Дудко, В.Л. Дудко, А.Т. Овчаренко  
Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии, Харьковская медицинская академия  
последипломного образования, г. Харьков

**Практические аспекты проблемы репродуктивного здоровья включают своевременную диагностику, эффективное лечение, а также профилактику возникновения заболеваний.**

*Ключевые слова:* микст-инфекция, микозы, Итракон, лечение, профилактика рецидивов.

O.V. Grischenko, V.V. Bobritska, O.L. Chernyak, L.V. Dudko, V.L. Dudko, A.T. Ovcharenko

### The actual aspects of genital mixt-infection treatment

Study of clinical efficiency of genital mixt-infection treatment in combination with a micotic infection. Clinically the effective is acknowledge the base chart of therapy of itracon for 200 mg in day during 6 days. A prophylaxis of relapses of candidiasis – 200 milligrams in days once in a month with a reiteration during three months. Negative results of mycology researches through 3 and 6 months is the criterion of complete curation, confirmation of efficiency of preparation.

К числу научно доказанных относятся в настоящее время факты заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой, вирусами, местные и системные микозы, как комплексные причины нарушений женского и мужского репродуктивного здоровья. Больные воспалительными заболеваниями составляют 60,0–65,0% всех гинекологических больных, расширяется контингент больных, требующих инфектологического обследования, и обращающихся в гинекологическую клинику по поводу органических заболеваний, на первый взгляд, не являющихся инфекционно-зависимыми.

Возрастает процент мужского бесплодия, что является также социальной проблемой. Это порождает необходимость поиска препаратов и методов лечения партнеров, эффективных схем терапии и профилактики.

Инфекционные процессы гениталий в большинстве случаев вызваны микст-инфекцией, то есть сочетанием нескольких патогенных или условно-патогенных микроорганизмов, вирусов, внутриклеточных возбудителей. Вероятнее всего, причиной формирования хронических вариантов микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения – все это приводит лишь к стиханию острых симптомов и к развитию хронического процесса. В дальнейшем последующие заражения другими возбудителями формируют ассоциацию, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру.

Кандидозная инфекция из сапрофитной также приобрела характер патогенной. Не исключают в настоящее время половой путь передачи

кандидозной инфекции, хотя эта точка зрения всё ещё остаётся дискуссионной (несмотря на то, что партнёры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя). По-видимому, споры определенных штаммов передаются партнерам, как и любая инфекция, передаваемая контактным путем. Последующая реализация в клинически значимый процесс зависит от состояния макроорганизма [1].

Кандидоз возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Патогенез кандидозного вульвовагинита сложен и недостаточно изучен. Учитывая тот факт, что штаммы *S. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать заключение о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита, а не свойств возбудителя. Триггером развития заболевания является не изменение свойств грибов, а снижение резистентности организма хозяина.

При кандидозном вульвовагините инфекционный процесс затрагивает чаще только поверхностные слои эпителия влагалища. В настоящее время различают 3 клинические формы кандидозного вульвовагинита: кандидоносительство, острая форма кандидозного вульвовагинита, хронический (рецидивирующий)



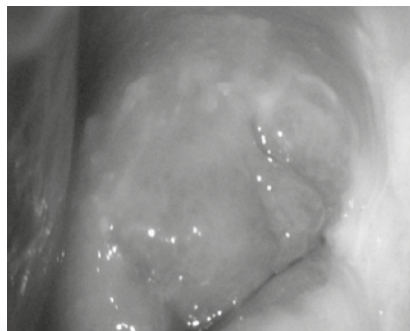
кандидозный вульвовагинит.

Кандидоносительство характеризуется отсутствием симптомов заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в небольшом количестве ( $<10^4$  КОЕ/мл). Бессимптомное носительство *Candida* отмечается у 15,0–20,0% небеременных женщин репродуктивного возраста [2].

Острая форма кандидозного вульвовагинита характеризуется ярко выраженной клинической картиной: гиперемия, отёк, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде пузырьков на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища (рис. 1). При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в высоком титре ( $>10^4$  КОЕ/мл). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 месяца.

Хронический кандидозный вульвовагинит характеризуется длительностью заболевания более 2 месяцев, а на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

При назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, являющиеся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (лактобациллы



**Рисунок 1.** Кольпоскопическая картина хронического кандидозного кольпита (пациентка Н. основной группы)

подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение). В результате рН влагалищного содержимого увеличивается (сдвигается в щелочную сторону), процесс самоочищения влагалища нарушается [3]. Кроме того, *Candida* обладают способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

После завершения курса лечения, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования, эрадикация микроорганизма может быть неполной. Это может привести к возникновению рецидивов, причём этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм [4]. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит определяется как четыре или более обострений заболевания, доказанных микологически, в течение 12 месяцев. Развивается примерно у 5,0% пациенток с кандидозным вульвовагинитом. При этом у 50,0% женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения острой формы.

Поиск препаратов, обладающих эффективным патогенетическим действием, в сочетании с удобной схемой применения, кратностью приема, остается актуальным при лечении кандидозной инфекции, и особенно в случаях микст-инфекций, в комплексе лечения которых используется массивная антибиотикотерапия. Назначение про- и зубиотиков не исключает реализации микотической инфекции половых органов и в некоторых редких случаях (в основном это касается иммуносупрессивных и дисметаболических состояний) развития системных микозов.

Целью данной работы явился поиск оптимальных патогенетически обоснованных методик лечения микст-инфекций в сочетании с микотической инфекцией.

Препаратом выбора для лечения микозов в комплексе микст-инфекций явился Итракон (1 кап-

сула содержит 100 мг итраконазола). Фармакологическое действие препарата определяется как синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола: подавляет синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*).

Практический интерес представляет тот факт, что концентрация препарата в тканях в 2–3 раза выше концентрации в плазме, что должно минимизировать побочные эффекты препарата в сочетании с клинической эффективностью.

Широкий спектр активности, удобная схема применения, высокая чувствительность по результатам культурального микологического исследования у наблюдаемых пациенток позволяют выделить препарат Итракон как средство выбора. Согласно инструкции препарата, эффективность лечения оценивается через 2–4 недели после прекращения терапии.

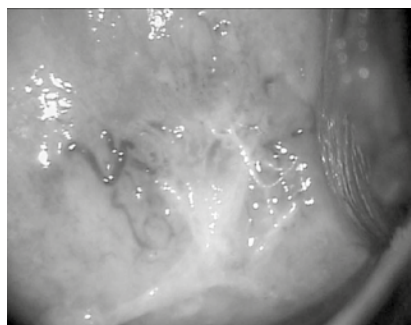
Исследовательская работа выполнена как часть научно-исследовательской работы кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО «Особенности лечения и профилактики патологических состояний в прегравидарный период и в период гестации, и пути их коррекции» № госрегистрации 0111U003583.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 87 пациенток с микст-инфекцией гениталий, в том числе лабораторно подтвержденной кандидозной инфекцией гениталий (рис. 2). У 62 (71,2%) из 87 пациенток отмечен рецидивирующий кандидоз, из них у 22 (25,2%) – рецидивы 1 раз в 2–3 месяца, у 8 (9,1%) – ежемесячно в период начала менструации.

Возрастной период женщин контрольной и основной групп – 22–34 года. Паритет: 1 роды в анамнезе – 62 (71,0%) пациентки, 2 родов – 11 (12,6%), не рожали – 14 (16,0%) пациенток. Хронический аднексит в анамнезе – 63 (72,0%) пациентки, из них только 21 (24,0%) получала длительные курсы патогенетической терапии.

Основную группу составили 52



**Рисунок 2.** Микст-инфекция гениталий: кольпоскопическая картина. Основная группа

женщины, получившие в комплексной терапии микст-инфекции Итракон (итраконазол) 200 мг в сутки – 6 дней. Итракон повторно назначен 1 раз в месяц (начало менструации) однократно по 200 мг в сутки – повтор в течение трех месяцев. Увеличение базисного периода терапии с трех (по инструкции) до шести дней основано на длительности и массивности проявлений патологического процесса гениталий, в том числе и генитальных микозов, преимущественно с рецидивирующим течением. Согласно инструкции, Итракон применяется при вульвовагинальном кандидозе по 200 мг однократно в течение 3 дней либо 200 мг 2 раза в день в течение одних суток. Практический опыт применения итраконазола доказывает клиническую эффективность данного метода при изолированном «чистом» микотическом кольпите, без выраженного влияния прочих патогенных факто-

ров, либо «свежем», впервые возникшем кандидозе.

Контрольная группа состояла из 35 пациенток, получавших в терапии комплексных инфекций прочие противогрибковые препараты (флуконазол, нистатин). Противогрибковые препараты назначались с учетом микологического исследования – чувствительности к препаратам. Необходимо отметить, что при бактериологическом (микологическом) исследовании регистрировалась чувствительность к нескольким противогрибковым препаратам. Препаратом выбора явился Итракон (итраконазол) с учетом перспективности применения препарата и широким спектром антимикотической активности.

Видовой спектр возбудителей основной и контрольной групп (абсолютное число и процентное соотношение) представлены в таблицах 1 и 2, антимикотическая чувствительность – в таблице 3.

Таблица 1. Инфектологический спектр обследованных пациенток основной группы

Возбудитель	Абсолютное число обследуемых (n=52)	% в группе обследуемых (n=52)
<i>St. haemolyticus</i>	33	88,4
<i>Enterococcus</i>	36	69,2
<i>Str. fecalis</i>	23	44,2
<i>E. coli</i>	29	55,7
<i>Str. viridans</i>	35	67,3
<i>Proteus vulgaris</i>	9	17,3
<i>Candida albicans</i>	37	71,1
<i>Candida nonalbicans</i>	9	17,3
<i>Candida glabrata</i>	3	5,7
<i>Candida krusei</i>	3	5,7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	23,0
<i>Clostridium</i>	9	17,3

Таблица 2. Инфектологический спектр обследованных пациенток контрольной группы

Возбудитель	Абсолютное число обследуемых (n=35)	% в группе обследуемых (n=35)
<i>St. haemolyticus</i>	26	74,2
<i>Enterococcus</i>	18	51,4
<i>Str. fecalis</i>	19	54,2
<i>E. coli</i>	22	62,8
<i>Str. viridans</i>	22	62,8
<i>Proteus vulgaris</i>	5	14,2
<i>Candida albicans</i>	23	65,7
<i>Candida nonalbicans</i>	7	20,0
<i>Candida glabrata</i>	3	8,5
<i>Candida krusei</i>	2	6,2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	31,4
<i>Clostridium</i>	4	11,4



# ИТРАКОН

ИТРАКОНАЗОЛ

Чисто внутри - чисто снаружи!



Препарат для системного лечения вульвовагинального кандидоза и других микозов, с широким спектром фунгицидного, противогрибкового действия.



# ИТРАКОН

## ИТРАКОНАЗОЛ

Чисто внутри - чисто снаружи!

**ИТРАКОН** Капсулы 100 мг №15 и №6  
Противогрибковый препарат для системного применения.

**Международное непатентованное название**

Итраконазол.

**Показания к применению:**

- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз.
- Микозы кожи, полости рта и глаз, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Системные или топические микозы (аспергиллез, криптококкоз, гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиомикоз, бластомикоз и другие).

**Способ применения и дозы**

Принимать внутрь после еды.

Вульвовагинальный кандидоз – по 2 капсулы 2 раза в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

**При онихомикозе** – 2 капсулы в сутки в течение 3 месяцев или по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 1 недели с последующим перерывом 3 недели; при онихомикозе стоп - 3 курса лечения, кистей – 2 курса.

**Отрубевидный лишай** – 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 7 дней.

**Дерматомикозы и кандидоз полости рта** – 1 капсулу 1 раз в сутки в течение 15 дней.

**Грибковый кератит** – 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 21 дня.

**Системные микозы** – по 1-2 капсулы 1–2 раза в сутки в течение 2–12 месяцев (в зависимости от возбудителя).

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Максимальный уровень в плазме достигается через 3-4 часа. Выведение из плазмы двухфазное с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней.

Связывание итраконазола белками плазмы составляет 99,8 %.

**Фармакодинамика**

Ингибирует цитохром-Р450-зависимый синтез эргостерола, необходимого компонента клеточной мембраны гриба; вызывает фунгицидный эффект.

**Побочные действия**

Головная боль, головокружение, диспепсия, кожная сыпь, кожный зуд.

**Лекарственное взаимодействие**

При взаимодействии итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином биодоступность итраконазола и гидроксид итраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. В случае одновременного назначения с итраконазолом дозу этих препаратов, если необходимо, следует уменьшать:

- пероральные антикоагулянты
- расщепляемые ферментом СYP3A4 блокаторы кальциевых каналов - производные дигидропиридина и верапамил. Блокаторы кальциевых каналов могут усиливать отрицательный инотропный эффект итраконазола
- некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, сиролимус (рапамуцин), такролимус
- некоторые глюкокортикостероиды (будесонид, дексаметазон, флюкатизон и метилпреднизолон).

**Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к любому ингредиенту.

Беременность и период лактации.

Детский и подростковый возраст до 18 лет.

Застойная сердечная недостаточность.

**Особые указания**

Использование Итракона при беременности и в период лактации, а также детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.

**Производитель**

ПАО «Фармак»

Адрес: Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул. Амангельды, 59 а, БЦ «Шартас», 9 этаж.  
Тел./факс: +7 727 267 64 63



Таблица 3. Распределение чувствительности микозов в группе обследованных женщин

Препарат	Абсолютное число обследуемых (n=52)	% в группе обследуемых (n=52)
Амфотерицин В	12	6,2
Итраконазол	47	90,3
Нистатин	21	40,3
Клотримазол	15	28,8
Кетоконазол	17	32,7
Флюконазол	40	77,5
Низорал	33	63,4

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного лечения в течение первой недели исчезли клинические проявления заболевания, культуральный микологический анализ показал отрицательные результаты микологического спектра возбудителей (рис. 3). Контрольное бактериологическое исследование у 45 (78,0%) пациенток основной группы не обнаружило роста патогенной флоры, у 10 (18,9%) – патогенная флора во второй-третьей степени роста, у 2 (0,3%) пациенток – 10<sup>4</sup> степени роста. В группе контроля бактериологическое исследование аналогично в процентном соотношении: 29 (82,8%) пациенток – нет роста патогенной флоры, 5 (14,2%) – вторая степень роста патогенной флоры, 1 (0,02%) пациентка имела четвертую степень роста патогенной флоры. В контрольном микологическом исследовании у 7 (20,0%) пациенток контрольной группы обнаружены грибы рода *Candida alb.* (15,4%) и *Candida non-alb.* (4,6%).

Через три месяца всем пациенткам обследуемых групп произведено бактериологическое и микологическое культуральное исследование. У пациенток основной группы микологические исследования были отрицательны, бактериологические исследования выявили условно-патогенную и патогенную флору во второй-третьей степени роста.



Рисунок 3. Контроль излеченности через 3 месяца: кольпоскопическая картина. Основная группа

Данные исследования указывают на необходимость противорецидивных антибактериальных курсов терапии наряду с противомикотической. Однако наличие условно-патогенной и патогенной флоры, возможно, является обычным микробиоценозом влагалища второй степени чистоты и ассоциируется с воспалительными заболеваниями генитального тракта только при снижении реактивности макроорганизма.

У пациенток контрольной группы через 3 месяца после проведенной терапии и при отсутствии противорецидивной антимикотической терапии кандиды различных групп определялась в 22,4% результатов. Через 6 месяцев – 28,5% результатов.

У всех пациенток основной группы контрольные результаты микологического исследования через три и

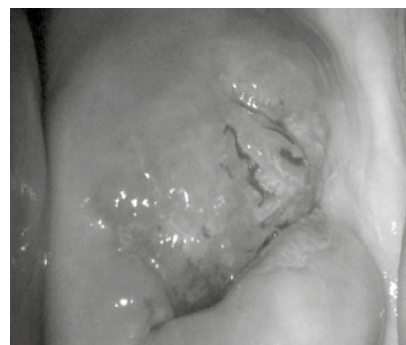


Рисунок 4. Контроль излеченности через 6 месяцев (пациентка Н. основной группы)

шесть месяцев определили как отрицательные (рис. 4).

### Выводы

1. Препарат Итракон (итраконазол) имеет абсолютную клиническую эффективность в случаях микстинфекции гениталий. Клинически эффективной следует признать базисную схему терапии Итраконом по 200 мг в сутки в течение 6 дней.

2. С целью профилактики рецидивов кандидоза рекомендуется назначение 200 мг в сутки один раз в месяц, в начале менструального цикла, с повторением в течение трех месяцев. Отрицательные контрольные микологические исследования через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения являются критерием излеченности и подтверждением эффективности препарата. ■

### Список литературы

1. Серов В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // «Новости медицины и фармации»; Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2010. – №317 (тематический номер).
2. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58. – №2. – P. 266–272.
3. Paul L. History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis / L. Paul, J. Fidel // Am. J. of Reproductive Immunology. – 2007. – Vol. 57. – №1. – P. 1–10.
4. Watson C. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis / C. Watson, H. Calabretto // The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – Vol. 47. – №4. – P. 262–272.

Впервые опубликовано в журнале «Таврический медико-биологический вестник», Том 15, №2, ч. 2 (58), 2012 г., стр. 80–84.

## Новые подходы к диагностике папилломавирусной инфекции



Н.Д. Львов, Е.М. Панюкова  
ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ РФ, ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи  
МЗ РФ, г. Москва

Одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинно-следственной связи между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и раком шейки матки (РШМ) [7]. В настоящее время в мире ежегодно регистрируется до 500 тыс. новых случаев РШМ. При раке в 90–100% случаев в опухолевом материале из шейки матки обнаруживается ДНК папилломавирусов человека (ВПЧ), в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5–20% [7]. Исследования показали, что 95% неоплазий шейки матки содержат разновидности ВПЧ, принадлежащие к типам «высокого риска» (ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 45) [11]. Диагностика ПВИ обладает высокой клинической значимостью, т.к. позволяет очертить группу онкологического риска, т.е. выявить среди здоровых женщин тех, кому в первую очередь необходимо проведение активных комплексных мер, направленных на профилактику и раннюю диагностику РШМ. В настоящее время тестирование на ПВИ широко применяется в скрининговых программах по профилактике и ранней диагностике РШМ. Согласно проспективным исследованиям, признаки ранних предраковых изменений выявляются не менее чем у 15–50% женщин, продемонстрировавших положительный ВПЧ-тест на фоне нормального цервикального эпителия, причем время морфологической трансформации измеряется всего несколькими годами или даже месяцами [9, 10, 15]. Диагностика ПВИ стала достоверной лишь с появлением методик, основанных на детекции нуклеиновых кислот – гибридизации ДНК и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В зависимости от целей и возможностей лабораторий широко применяются различные техники гибридизации, такие как Саузерн-блот, дот-блот, *in situ*, filter *in situ* и т.д. [16, 17]. Все они основаны на использовании ВПЧ-ДНК в качестве молекулярного зонда, предварительно меченого радиоактивной или биохимической меткой.

Бесспорными преимуществами в детекции ВПЧ обладает метод Саузерн-блот-гибридизации. По сравнению с другими этот метод характеризуется высокими чувствительностью, специфичностью и информативностью [17]. При осуществлении Саузерн-блота клеточная ДНК обрабатывается специфическими эндонуклеазами

рестрикции, и полученные фрагменты с помощью электрофореза разделяются в агарозном геле. После денатурации ДНК переносится на мембрану, которая в дальнейшем гибридизуется с меченым ВПЧ-зондом. При оптимальном подборе специфических зондов и условий гибридизации можно получить сведения о физическом статусе ВПЧ-ДНК в клетке, типах ВПЧ, филогенетической взаимосвязи папилломавирусов и т.д. [17–20]. Недостатками данного метода являются трудоемкость и длительность выполнения процедуры, а также необходимость использования относительно больших количеств биологического материала для анализа. Эти фак-

торы затрудняют использование Саузерн-блот-гибридизации для рутинной диагностики и решения задач скрининга.

Методики, основанные на реакции гибридизации, менее чувствительны к контаминации, чем ПЦР-диагностика, поэтому они являются методом выбора в тех условиях, когда правильная организация ПЦР-лаборатории невозможна или положительные результаты ПЦР-теста вызывают сомнения.

В течение последнего десятилетия лидирующее место в клинической диагностике ПВИ заняли методы, основанные на проведении реакции ПЦР, что связано с ее высокой разрешающей способ-



ностью, технической простотой и быстротой [21, 22].

Первоначально для ПЦР использовались типоспецифические (TS) праймеры, которые амплифицировали ДНК-последовательности строго определенного типа ВПЧ. Более поздние разработки объединяли несколько пар праймеров в одной реакции амплификации [23]. Многочисленные результаты подтвердили высокую чувствительность данных тест-систем, особенно для онкогенных типов ВПЧ [24]. Однако TS-ПЦР охватывает относительно узкий спектр разновидностей ВПЧ, поэтому ее применение имеет определенные ограничения.

Для скрининговых и эпидемиологических исследований более эффективны ПЦР-методы, в которых используются консенсусные (или «общие») пары праймеров [25]. С их помощью можно выявлять широкий спектр ВПЧ-генотипов, включая новые, неидентифицированные типы.

Несмотря на высокую потенциальную опасность, носительство ВПЧ свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Факторы, модифицирующие патогенность ПВИ и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, остаются неизвестными [8, 13].

В публикациях и докладах 1993-2011 гг. (Львов Н.Д.) обосновывается целесообразность комплексного обследования пациентов с целью выявления вирусос-вирусных и вирусос-бактериальных ассоциаций [2, 3].

С целью выявления частоты встречаемости вирусос-вирусных, вирусос-бактериальных и вирусос-протозойных ассоциаций у женщин репродуктивного возраста мы провели комплексное обследование 273 пациенток в возрасте от 22 до 34 лет, включавшее: выявление ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска в соскобах из урогенитального тракта при помощи методов ПЦР и гибридного за-

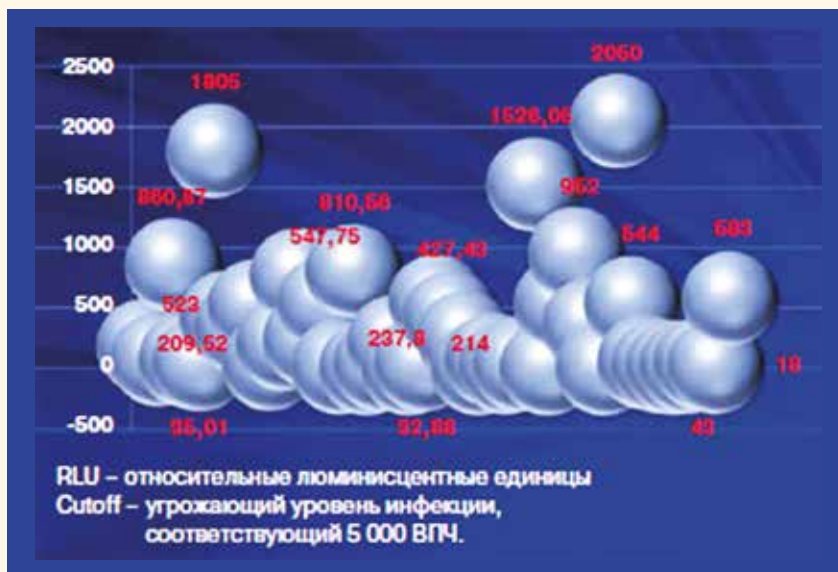


Рисунок 1. Показатели ВПЧ Digene-testa у обследованных женщин (RLU/Cutoff)

хвата (ВПЧ Digene-test), изоляцию цитомегаловируса (ЦМВ) в культуре клеток из мочи, слюны, крови, цервикального и вагинального отделяемого, определение маркеров вируса простого герпеса (ВПГ) 1/2 методом иммуноферментного анализа (ИФА), ВПГ-4 методом ИФА, диагностику хламидий, микоплазм, уреаплазм, трихомонад методом ПЦР, микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры цервикального канала, влагалища и уретры [5], цитологическое исследование и атомно-силовую микроскопию соскобов с шейки матки и цервикального канала [1].

Инфекции, передаваемые половым путем, диагностированы у 64% обследованных женщин. У 20% выявлены трихомонады, у 7% – микоплазмы, у 20% – уреаплазмы, у 4% – хламидии, у 33% – ВПЧ, у 30% – ВПГ. Причем у 24% из них обнаружена протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная, мико-, уреаплазменная, герпетическая, ПВИ), у 7% – вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая, ПВИ), у 16% выявлено наличие только скрытых урогенитальных инфекций или их ассоциаций: у 13% – хламидийная инфекция, у 3% – хламидийно-уреаплазменная. ЦМВ был выявлен методом изоляции в культуре клеток у 47% об-

следованных женщин. Выделение ЦМВ проводилось одновременно из материала проб 5 биологических жидкостей: у 12% он был выявлен в моче, у 4% – в слюне, у 6% – в крови, у 13% – в цервикальной слизи и у 12% – в выделениях из влагалища.

ПВИ была выявлена методом ПЦР у 33% обследованных женщин. Из них ВПЧ высокого онкогенного риска в цервикальном канале выделен у 27% пациенток: 16 тип – у 10% женщин, 18 тип – у 7%, 31 тип – у 4%, 52 тип – у 6%. ВПЧ низкого онкогенного риска выделен у 6% пациенток: 6 тип – у 3% женщин, 11 тип – у 2%, 44 тип – у 1%. Большинство исследователей отмечают значительное разнообразие типов папилломавирусов, выявляемых в каждой отдельно взятой популяции [14]. По данным литературы, у здоровых женщин, так же как и у больных РШМ, наиболее часто обнаруживается ВПЧ-16. В 1,5-2 раза реже выявляется ВПЧ-18. Суммарно на долю ВПЧ-16 и -18 приходится 45% от общего числа всех генитальных папилломавирусов [8]. Распределение ВПЧ по типам подвержено определенным этнико-географическим колебаниям. Например, для стран Азии характерна относительно высокая встречаемость ВПЧ-52 и -58 [12], в то время как на Филиппинах и в странах Латин-

ской Америки несколько увеличена представленность ВПЧ-45 [13].

По результатам нашего исследования, у женщин с неоплазиями шейки матки 16 тип ВПЧ выявляется в 33,3% случаев, 18 тип – в 28,6%, 31 тип – в 19%, 52 тип – в 14,3%, 56 тип – в 4,8%. Показатели ВПЧ Digene-testa у обследованных женщин колебались от 2 до 2080 относительных единиц (рис. 1).

По нашим данным, наиболее часто ПВИ выявляется в возрастной группе от 25 до 29 лет (до 20 лет – у 3,7%, в 20-24 года – у 33,3%, в 25-29 лет – у 37%, в 30-34 года – у 22,2%, в 35-39 лет – 3,7%), по данным Американской ассоциации здравоохранения (American Public Health Association (APHA)) – от 20 до 24 лет (рис. 2).

По данным анамнеза, у обследованных женщин с ПВИ в 11,1% случаев встречались воспалительные заболевания, в 3,7% – эндометриоз, в 7,4% – бесплодие, в 11,1% – миома, у 7,4% пациенток выявлена дисфункция яичников. Полученные нами ранее данные [4] показали, что у женщин с ПВИ чаще, чем в контрольной группе, встречается миома матки (рис. 3).

В нашем исследовании у женщин с ПВИ был выявлен ВПЧ как моноинфекция только у 45% пациенток. У 7% определялась вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая и ПВИ), а у 14% – протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная, микоплазменная, герпетическая, ПВИ). При этом у 3% пациенток была выявлена вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая и ПВИ), а у 6% – протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная, мико-, уреоплазменная, герпетическая, ПВИ).

У пациенток с фоновыми заболеваниями и легкой дисплазией шейки матки антитела к вирусу герпеса 4 типа выявлялись в 50% случаев, у пациенток с тяжелой дисплазией – в 66%, с плоскоклеточным РШМ – в 83%.

При изучении показателей ин-

Возраст (лет)	Частота встречаемости (%)
От 14 до 19	24,5
От 20 до 24	44,8
От 25 до 29	27,4
От 30 до 39	27,5
От 40 до 49	25,2
От 50 до 59	19,6
От 14 до 69	26,8

**Рисунок 2.** Распространенность ВПЧ-инфекции различных возрастных группах по оценкам Американской ассоциации здравоохранения [Revzina N.V., DiClemente R.J. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review // Int. J. STD & AIDS. – 2005. – Vol. 16. P. 528–537]



**Рисунок 3.** Частота и структура гинекологической заболеваемости у женщин с ПВИ

терфероновому статусу у 76% пациенток была снижена продукция интерферона-α до 40 (при норме от 128 до 640), у 54% – снижена продукция интерферона-β до 16 (при норме от 32 до 256). Причем у женщин с моноинфекцией (ПВИ) наиболее часто (75%) отмечается снижение продукции α-интерферона, а у пациенток с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией – снижение продукции α- и β-интерферона (72,7%) [6].

Некоторые исследователи выявили уменьшение количества клеток Лангерганса при ПВИ гениталий, кондиломах [26, 27]. Вероятно, уменьшение плотности клеток Лангерганса в эпидермисе ВПЧ-инфицированных тка-

ней просто представляет собой выход антигенпрезентирующих клеток Лангерганса из эпителия в лимфатические узлы для презентации антигена нативными Т-лимфоцитами [28]. Цитокины являются важным медиатором миграции клеток Лангерганса из ВПЧ-инфицированных тканей в лимфатические узлы. Особенно важна роль цитокинов ИЛ-1α и фактора некроза опухоли (в основном секретируемых кератиноцитами) и ИЛ-1 (в основном секретируемого клетками Лангерганса), которые промотируют миграцию клеток Лангерганса, и ИЛ-10, секретируемого кератиноцитами [29]. Возможная ассоциация между дефицитом цитокинов и перси-





стенцией ВПЧ была постулирована [30] на основании факта снижения уровня цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$  и -1 $\beta$ , TNF, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора) в некоторых ВПЧ-инфицированных цервикальных клеточных линиях и цервикальных опухолевых линиях. Также было показано, что экспрессия TNF кератиноцитами отсутствует в SIL (плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения) – биопсированных тканях,

но присутствует во всех биоптатах нормального цервикального плоскоклеточного эпителия [31]. И наоборот, экспрессия ИЛ-10 кератиноцитами представлена во всех SIL-биопсированных тканях, но отсутствует в нормальном эпителии. Таким образом, повреждения в системе регуляции экспрессии указанных цитокинов могут отразиться на представлении антигенов в инфицированных тканях клеткам Лангерганса, что

может привести к увеличению риска ПВИ или ассоциированных заболеваний.

Таким образом, комплексное обследование пациентов и выявление вирус-вирусных и вирус-бактериальных ассоциаций целесообразны с целью выявления факторов, возможно модифицирующих патогенность ВПЧ и, как следствие, провоцирующих канцерогенез у инфицированных женщин. ■

### Список литературы

1. Львов Д.К., Львов Н.Д., Манькин А.А., Панюкова Е.М., Яковлева В.А. Типирование вируса папилломы человека и атомно-силовая микроскопия при папилломавирусной инфекции у женщин // РМЖ. 2011. № 31. С. 1950.
2. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология // РМЖ. 2012. № 22. С. 1133.
3. Львов Н.Д. Разработка лечебных противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1992.
4. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Клинические проявления папилломавирусной инфекции и структура гинекологических заболеваний у женщин с различными типами ВПЧ: Мат-лы X съезда Всерос. науч.-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения РФ». Москва, 12–13 апреля 2012 г. С. 292.
5. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Исследование состава вагинальной жидкости у женщин с папилломавирусной инфекцией: Мат-лы X съезда Всерос. науч.-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения РФ». Москва, 12–13 апреля 2012 г. С. 292.
6. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Показатели интерферонового и цитокинового статуса у женщин с папилломавирусной инфекцией: Мат-лы X съезда Всерос. науч.-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения РФ». Москва, 12–13 апреля 2012 г. С. 292-293.
7. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. P. 244-265.
8. De Sanjose S., Santamaria M., Alonso de Ruiz P. et al. HPV types in women with normal cervical cytology // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). Lyon, France: IARC, 1992. P. 75-84.
9. De Villiers E.M. Human pathogenic papillomavirus types: an update // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1994. Vol. 186. P. 1-12.
10. Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // J. Nat. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. P. 506-511.
11. Holly E.A. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV // Ann. Rev. Public. Health. 1996. Vol. 17. P. 69-84.
12. Huang S., Afonina I., Miller B.A., Beckmann A.M. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from chinese women // Int. J. Cancer. 1997. Vol. 70. P. 408-411.
13. Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al. Riskfactor for HPV DNA detection in middle-aged women // Sex. Transm. Dis. 1996. P. 504-510.
14. Richardson H., Franco E., Pintos J. et al. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students // Sex. Transm. Dis. 2000. Vol. 27. P. 79-86.
15. Syrjanen K., Syrjanen S. Epidemiology of human papillomavirus infection and genital neoplasia // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 1990. Vol. 69. P. 7-17.
16. De Villiers E.M. Hybridization method other than PCR: an update // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). Lyon, France: IARC, 1992. P. 111-119.
17. Wick M.J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // Clin. Lab. Med. 2000. Vol. 20. P. 271-287.
18. Bernard H.U., Chan S.Y., Manos M.M. et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms // J. Infect. Dis. 1994. Vol. 170. P. 1077-1085.
19. Kjaer S.K., Jensen O.M. Comparison studies of HPV detection in areas at different risk for cervical cancer // The epi-

- miology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). Lyon, France: IARC, 1992. P. 243-249.
20. Lorincz A.T. Detection of human papillomavirus DNA without amplification: prospects for clinical utility // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). Lyon, France: IARC, 1992. P. 135-145.
  21. Bauer H.M., Manos M.M. PCR detection of genital human papillomavirus // Diagnostic Molecular Microbiology / D.H. Persing (ed.) Washington DC, 1993. P. 407-419.
  22. Meijer C.J.L.M., van den Brule A.J.C., Shijders P.J.F. et al. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). Lyon, France: IARC, 1992. P. 271-281.
  23. Mitrani-Rosenbaum S., Tsvieli R., Lavie O. et al. Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polymerase chain reaction // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 171. P. 784-790.
  24. Schiffman M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1994. Vol. 186. P. 55-81.
  25. Manos M.M., Ting Y., Wright D.K. et al. Use of polymerase chain reaction for detection of genital human papillomavirus // Cancer Cells. 1989. Vol. 7. P. 209-214.
  26. Morelli A.E., Belardi G., DiPaola G. et al. Cellular subsets and epithelial ICAM-1 and HLA-DR expression in human papillomavirus infection of the vulva // Acta Derm Venereol. 1994. Vol. 74. P. 45-50.
  27. Morris H.H., Gatter K.C., Sykes G. et al. Langerhans' cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia // Br J Obstet Gynaecol. 1983. Vol. 90. P. 412-420.
  28. Memar O.M., Arany I., Tying S.K. Skin-associated lymphoid tissue in human immunodeficiency virus-1, human papillomavirus, and herpes simplex virus infections // J Invest Dermatol. 1995. Vol. 105. P. 99-104.
  29. Wang B., Amerio P., Sauder D.N. Role of cytokines in epidermal Langerhans cell migration // J Leukoc Biol. 1999. Vol. 66. P. 33-39.
  30. Woodworth C.D., Simpson S. Comparative lymphokine secretion by cultured normal human cervical keratinocytes, papillomavirus immortalized, and carcinoma cell lines // Am J Pathol. 1993. Vol. 14. P. 1544-1555.
  31. Mota F., Rayment N., Chong S. et al. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium // Clin Exp Immunol. 1999. Vol. 116. P. 33-40.

# Дюфастон®

10 мг Дидрогестерон



## КИСЛОРОД ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ



РК-ЛС-5№014248 от 16.01.14 до 16.01.2019 г. **Международное непатентованное название.** Дидрогестерон **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. **Состав.** Одна таблетка содержит активное вещество – дидрогестерон 10 мг; вспомогательные вещества - лактозы моногидрат, титана диоксид (E-171) и др. **Показания к применению.** Нарушение менструального цикла; эндометриоз; дисменорея; бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности; угрожающий аборт по причине недостаточности прогестерона; привычное невынашивание беременности по причине недостаточности прогестерона; предменструальный синдром. При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях: для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; дисфункциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея. **Способ применения и дозы.** Предлагаемые режимы приема можно корректировать в зависимости от тяжести состояния и индивидуальной реакции на лечение. Нерегулярные менструации – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Эндометриоз – по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дисменорея – по 1-2 таблетке (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Угрожающий аборт по причине недостаточности прогестерона – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем рецидиве симптомов лечение продолжить приемом эффективной дозы, достигнутой ранее. Привычное невынашивание беременности по причине недостаточности прогестерона – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия. Дисфункциональные маточные кровотечения. Для прекращения кровотечения - по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней. Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения с профилактической целью 1 таблетки (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. Вторичная аменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами. Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы – в комбинации с непрерывным приемом эстрогенов - по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. Предменструальный синдром – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дети и подростки младше 18 лет: безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена. **Побочные действия.** Часто: мигрень, головная боль, тошнота, расстройства менструации, включая метроррагию, меноррагию, олиго/аменорею, дисменорею и нерегулярные менструации. **Противопоказания.** Наличие противопоказаний к эстрогенам при комбинированной терапии; вагинальные кровотечения неустановленной этиологии; серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов; гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата; диагностированные или подозреваемые прогестаген- или эстрогензависимые злокачественные новообразования. **Лекарственные взаимодействия.** Данные исследований *in vitro* указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита – 20-альфа-дигидродидрогестерона (ДГД), который катализируется альдо-кето редуктазой 1С (AKR 1C) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Поэтому метаболизм дидрогестерона и ДГД может повышаться при одновременном приеме препаратов, которые повышают синтез ферментов системы цитохрома, например, антиконвульсантов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулостатиков и противовирусных (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба. Ритонавир и нелфинавир, известные как мощные ингибиторы энзимов цитохрома, наоборот, проявляют свойства индукторов энзимов при одновременном приеме со стероидами. Клиническое значение повышения метаболизма дидрогестерона заключается в снижении эффективности. Исследования *in vitro* показали, что дидрогестерон и ДГД в терапевтических концентрациях не подавляют и не индуцируют энзимы цитохрома. **Форма выпуска и упаковка.** По 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Дюфастон®, утвержденную приказом МЗСР РК N001410 от 12.04.2016г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.  
ТОО «Абботт Казахстан» 050059, г. Алматы  
пр. Достык 117/6, Бизнес-центр «Хан Тенгри-2», Республика Казахстан.  
Тел.: +7 727 2447544, +7 727 2447644.  
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

KZ-3KZ-DUSTO170102

Заключение №1177 РГП на ПВХ «РЦЭС, ИМН и МТ» Республики Казахстан от 27.04.17.

 **Abbott**

# Случай спонтанно возникших лютеиновых кист яичников в сроке 10–11 недель беременности



О.Г. Дражина, А.Н. Вергейчик, А.В. Федосеенко,  
Э.Н. Дейлидко, Н.В. Волчок, Е.В. Мурашко  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск  
УЗ «Городской клинический родильный дом №2», г. Минск

Лютеиновые кисты при беременности вызывают значительное увеличение яичников, могут достигать гигантских размеров, обычно бывают множественными и двусторонними. Образование их связано с высоким уровнем циркулирующего в крови хориального гонадотропина. Это бывает также при трофобластической болезни и ятрогенных формах лютеиновых кист яичников. Лютеиновые кисты склонны к разрывам, перекрутам. Они регрессируют после прекращения беременности с полным удалением плацентарной ткани. Сроки спонтанного регресса могут затягиваться до 6 месяцев. В настоящей статье нами представлен случай спонтанного развития двусторонних лютеиновых кист яичников и благоприятный исход беременности и родов после оперативного лечения лапароскопическим доступом разрывов кист яичников и перекрута правых придатков в 10–11 недель гестации.

**Ключевые слова:** лютеиновые кисты, беременность.

O.G. Drajina, A.N. Vergejchik, A.V. Fedoseenko, E.N. Dejlidko, N.V. Valchok, N.V. Murashko

## A case report of bilateral spontaneous lutein ovarian cysts at 10–11 weeks of gestation

Lyuteinovy cysts at pregnancy cause significant increase in ovaries, can reach the huge sizes, usually happen multiple and bilateral. Education them is connected with the high level of the horialny gonadotrophin circulating in blood. It happens also at trofoblastichesky illness and the yatrogennykh forms the lyuteinovykh of cysts of ovaries. Lyuteinovy cysts are inclined to gaps, perekruta. They regress after the termination of pregnancy with full removal of placentary fabric. Terms of spontaneous regress can be tightened till 6 months. In the present article we presented a case of spontaneous development bilateral the lyuteinovykh of cysts of ovaries and a favorable outcome of pregnancy and childbirth after expeditious treatment by laparoscopic access of ruptures of cysts of ovaries and a perekruta of the right appendages in 10–11 weeks of a gestation.

**Keywords:** lutein cysts, pregnancy.

Выявление опухолей во время беременности является грозным признаком как для здоровья женщины, так и для беременности. Опухоли яичников требуют проведение тщательного обследования и чаще всего удаления с проведением срочного гистологического исследования. Существуют различные виды опухолей яичников, к их числу относятся образования, возникновение которых связано с беременностью. Лютеиновые кисты при беременности вызывают значительное увеличение яичников, могут достигать гигантских размеров (до 25 см), обычно бывают множественными и двусторонни-

ми. Образование их связано с высоким уровнем циркулирующего в крови хориального гонадотропина, что бывает также при трофобластической болезни и ятрогенных случаях лютеиновых кист яичников. При этом лютеиновые кисты склонны к разрывам, перекрутам. Они регрессируют после прекращения беременности с полным удалением плацентарной ткани. Сроки спонтанного регресса могут затягиваться до 6 месяцев. Ятрогенные формы лютеиновых кист наблюдаются при экзогенной стимуляции процесса овуляции, чаще при введении хорионического гонадотропина, реже без его использования.

Клинически часто проявляются в виде синдрома гиперстимуляции яичников, состоянии, характеризующимся гиперергическим неконтролируемым ответом яичников на гонадотропин со значительным увеличением и формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист, которые могут возникнуть, а затем полностью исчезнуть в течение нескольких недель, сопровождаться асцитом, реже гидротораксом. Отсутствие четких знаний патофизиологии процесса делает невозможным проведение эффективного патогенетически обоснованного лечения, поэтому на данном этапе при ведении пациенток

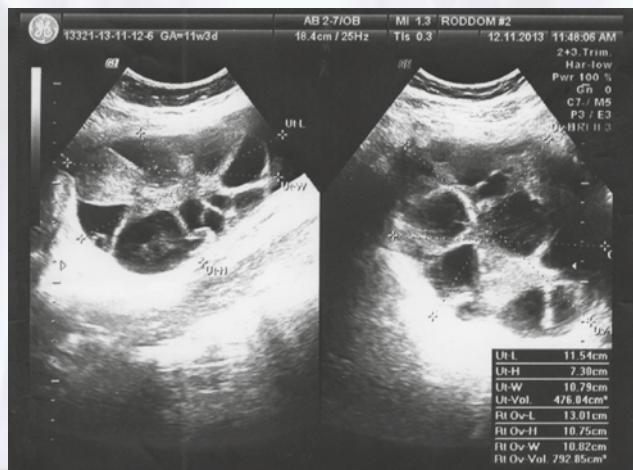
с лютеиновыми кистами яичников придерживаются консервативной симптоматической терапии, в редких случаях прибегают к оперативному лечению.

В настоящей статье мы приводим случай спонтанного развития двусторонних лютеиновых кист яичников при беременности 10–11 недель.

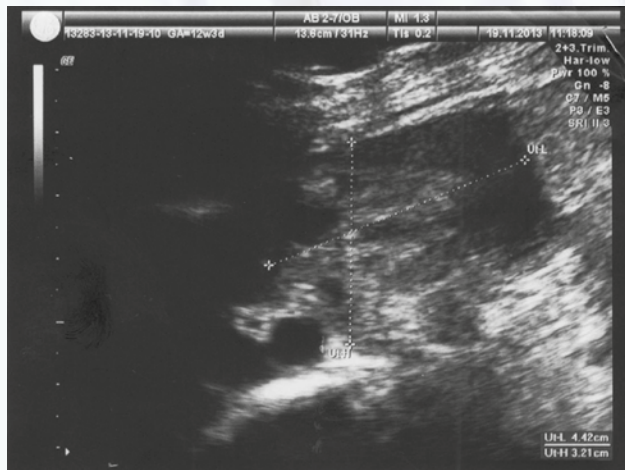
**Больная М.**, 30 лет поступила в гинекологическое отделение 2 роддома с жалобами на боли внизу живота в течение 2 дней. Направлена врачом женской консультации с приема с диагнозом «Беременность 10–11 недель, угроза прерывания. Двусторонние кисты яичников (впервые выявлены)». Осмотрена в поликлинике хирургом, острой хирургической патологии не выявлено. Состоит на учете по беременности. Настоящая беременность третья. Предыдущие беременности наступали после стимуляции овуляции (кломистилбегидом): первая закончилась самопроизвольным выкидышем 4 года назад в сроке 18–19 недель (по результатам гистологического исследования задержка созревания ворсин хориона, плодные оболочки и децидуальная ткань с серозно-продуктивным воспалением), вторая – родами в срок год назад. Со слов женщины во время второй беременности на УЗИ были признаки гиперстимулированных яичников. Кормила ребенка грудью до настоящего времени 12 месяцев. Менструации были после родов не-

регулярные, несколько раз (последние – 10 недель назад). Настоящая беременность наступила случайно, со срока 5–6 недель принимает дюфастон 20 мг в сутки (назначен врачом женской консультации в связи с мажущими кровянистыми выделениями из половых путей), увеличение яичников выявлено при гинекологическом осмотре во время настоящей беременности впервые в данном сроке (10–11 недель). Прием каких-либо препаратов с целью стимуляции овуляции отрицает. Состояние при поступлении удовлетворительное. Пульс 76 в минуту, АД 120/70 мм рт.ст. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Перитонеальных симптомов нет. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Выделений из половых путей нет. Гинекологический статус: Шейка матки чистая, выделения светлые. Шейка длиной 2,5 см, цилиндрическая, плотная, цервикальный канал закрыт. Смещения шейки матки безболезненные. Тело матки увеличено до 9–10 недель беременности, мягковатое. В области придатков с обеих сторон определяются шаровидные образования эластической консистенции, диаметром по 10 см, слегка болезненные при пальпации. В общем анализе крови: эритроци-

ты  $5,15 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 143 г/л, гематокрит 41,1%, тромбоциты  $240 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $12,2 \times 10^9/л$ , СОЭ 5 мм/ч. Уровень хорионического гонадотропина в периферической крови более 30 000 мМЕ/мл. Биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи без особенностей. Произведено УЗИ: Матка  $96 \times 75 \times 90$  мм, в полости матки плодное яйцо с эмбрионом, КТР 29 мм (соответствует 9 недель 4 дня), сердцебиение определяется, желточный мешок 4 мм в диаметре. Правый яичник позади матки  $81 \times 62 \times 72$  мм, объем 193 см<sup>3</sup>, левый –  $87 \times 53 \times 76$  мм, объем 188 см<sup>3</sup>, структура обоих яичников с множественными анэхогенными образованиями с тонкой капсулой от 10 до 30 мм в диаметре. Длина шейки матки 38 мм. В позадиматочном пространстве жидкость не определяется. Заключение: Беременность 9 недель 4 дня (10 недель 4 дня по первому дню последней менструации). Эхо-признаки лютеиновых кист яичников. При УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. Консилиумом выставлен диагноз: «Двусторонние кисты яичников. Беременность 10 недель, угрожающий выкидыш. ОАГА». Проводилось клиниско-лабораторное, ультразвуковое обследование и мониторинг, инфузионная терапия (физиологический раствор, ГЭК) и НМГ с целью улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции, сохраняю-



**Рисунок 1.** Ультразвуковая картина яичников в сроке 10–11 недель беременности. Лютеиновые кисты яичников



**Рисунок 2.** Ультразвуковая картина правого яичника в сроке 11–12 недель беременности. 7-е сутки после операции

шая терапия (дротаверин) в отделении гинекологии (в течение 6 дней без существенной динамики). На 7 сутки появились резкие боли внизу живота. При ультразвуковом исследовании: Матка 116×57×83 мм, в полости матки плодное яйцо с эмбрионом, КТР 35,7 мм (соответствует 10,4 недели), сердцебиение определяется, желточный мешок 4 мм в диаметре. Правый яичник позади матки 115×73×108 мм объем 476 см<sup>3</sup>, левый – 130×107×108 мм, объем 792 см<sup>3</sup> структура обоих яичников с множеством анэхогенных образований до 30 мм в диаметре (рис. 1). Длина шейки матки 38 мм. Жидкость определяется: параовариально слева свободный вертикальный карман до 42 мм, справа – 53 мм, печеночный угол – 43 мм, селезеночный – 40 мм. В плевральной полости жидкость не определяется. Заключение: беременность 10,4 недель (11,4 недель по первому дню последней менструации). Эхо-признаки лютеиновых кист яичников. Проведен консилиум, решено с диагностической целью произвести лапароскопию.

При лапароскопии обнаружено: Матка соответствует 10 неделям беременности, правильной формы и консистенции, макроскопически без патологии. Правые придатки: яичник увеличен, 13×10 см, за счет множества кист с серозным содержимым, на поверхности яичника множество лампасных разрывов до 2 см, маточная труба без изменений, частичный перекут правых придатков (на 120°). Левые придатки: яичник расположен в Дугласовом пространстве,

увеличен, 10×8 см, за счет множества кист с серозным содержимым, на поверхности яичника множество лампасных разрывов до 1 см, маточная труба не изменена. В брюшной полости около 500 мл серозно-геморрагической жидкости. Смежные органы без патологии. Лапароскопический диагноз: «Двусторонние кисты яичников. Разрыв кист яичников с двух сторон. Частичный перекут правых придатков. Беременность 10–11 недель». С учетом макроскопических изменений в яичниках интраоперационным консилиумом решено произвести резекцию яичников в пределах здоровых тканей. Произведено: резекция обоих яичников (правого в объеме 60%, левого – 80%) биполярным электродом в режиме резки 60 Вт со срочным гистологическим исследованием; гемостаз биполярным электродом в режиме коагуляции 40 Вт; выведение дренажа в разрез в правой подвздошной области. Во время операции с целью восполнения факторов свертывания крови проводилось переливание свежзамороженной плазмы (610 мл). Кровопотеря во время операции составила 200 мл. Моча светлая 200 мл. Осложнений не было.

Результаты гистологического исследования (экспресс и окончательного): ткань яичника с премордиальными фолликулами, обильными кровоизлияниями, единичные зреющие фолликулы, фрагменты серозной кисты яичника, фрагменты яичника с кистозноизмененным желтым телом с кровоизлияниями, киста желтого тела яичника.

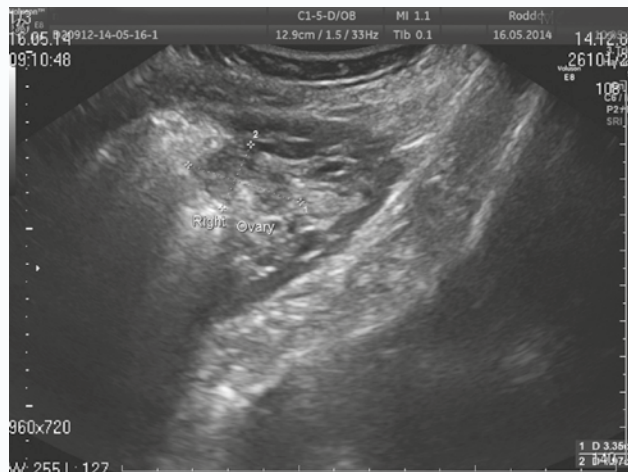


**Рисунок 3.** Ультразвуковая картина левого яичника в сроке 11–12 недель беременности. 7-е сутки после операции

В послеоперационном периоде находилась в отделении реанимации 4 суток для динамического наблюдения и лечения. Получала обезболивающие препараты (промедол, анальгин, папаверин, диклофенак), инфузионную терапию (физиологический раствор, раствор глюкозы), антибиотикотерапию (амклав согласно бакпосеву на чувствительность к антибиотикам), фрагмин, сохраняющую терапию (утрожестан, магния сульфат). Дренаж удален на 2 сутки (отделяемое серозно-геморрагическое 150 мл за сутки), произведено ультразвуковое исследование: Матка 116×57×83 мм, в полости матки плодное яйцо с эмбрионом, КТР 37 мм (соответствует 10,5 недели), сердцебиение определяется, желточный мешок 4 мм в диаметре. Правый яичник позади матки 61×33×43 мм, объем 45 см<sup>3</sup>, левый – 56×28×48 мм, объем 39 см<sup>3</sup>, структура обоих яичников с двумя округлыми жидкостными образованиями 18 и 22 мм в диаметре. Длина шейки матки 38 мм. Свободная жидкость в брюшной полости и позади-маточном пространстве не определяется. Заключение: беременность 10 недель 5 дней (11 недель 6 дней по первому дню последней менструации). Состояние после операции (резекция обоих яичников). Контрольное ультразвуковое исследование на 7 сутки после операции: Матка расположена правильно, размерами 118×80×102 мм, в полости матки плодное яйцо с эмбрионом, КТР 46 мм (соответствует 10,4 недели), сердцебиение определяется, носовая кость визуализируется, толщина воротникового пространства 1,5 мм, хорион формируется по передней стенке матки. Правый яичник размерами 44×32×26 мм объем 18 см<sup>3</sup>, левый – 48×27×35 мм, объем 24 см<sup>3</sup>, структура обоих яичников обычная (рис. 2, 3). Длина шейки матки 37 мм. Свободная жидкость в брюшной полости и позади-маточном пространстве не определяется. Заключение: беременность 11 недель 4 дня (12 недель 3 дня по первому дню по-



**Рисунок 4.** Ультразвуковая картина правого яичника после родов (7-е сутки)



**Рисунок 5.** Ультразвуковая картина левого яичника после родов (7-е сутки)

следней менструации). Состояние после операции (резекция обоих яичников). В отделении гинекологии наблюдение и лечение до 13 суток. При выписке состояние удовлетворительное. Лабораторные анализы в пределах нормы. Гинекологический статус: Визуально шейка матки чистая, выделения светлые, скудные. Шейка матки длиной 2 см, плотная, наружный зев закрыт. Матка до 13–14 недель беременности, мягкая, подвижная, безболезненная. Яичники безболезненные при пальпации, справа 4×5 см, слева 4×4 см. Инфильтратов в малом тазу нет. Клинико-лабораторные анализы без патологии. Заключительный диагноз: «Двусторонние кисты яичников. Разрыв кист яичников с двух сторон. Перекрут правых придатков. Беременность 13 недель (сохранена). ОАГА». Рекомендовано: наблюдение врача женской консультации, прием утрожестана (до 16 недель беременности), препаратов железа, УЗИ в сроке 18–20 недель.

Течение данной беременности имело следующие особенности. Пациентка находилась на стационарном лечении в отделении гинекологии в 17–19 недель. Проводилась сохраняющая терапия (утрожестан), санация очагов инфекции (амклав, рувидон), начата терапия гестационной гипотироксинемии (эутирокс, йодомарин), коррекция истмико-цервикальной недостаточности путем наложе-

ния кругового подслизистого шва на шейку матки в 18 недель 3 дня, установка акушерского разгружающего pessaria в 19 недель. До 31 недели наблюдение врача женской консультации, обследование и ведение беременной согласно выявленной патологии и срокам беременности по клиническим протоколам, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Кроме того, пациентка проходила стационарное лечение в отделении патологии беременности с 31 недели с диагнозом: «Угрожающие преждевременные роды. ИЦН смешанного генеза. Гестационная гипотироксинемия. Анемия беременных. Хроническая фетоплацентарная недостаточность, вторичная относительная. Хроническая гипоксия плода, компенсированная. Маловесный плод к сроку гестации. ОАГА». Проведена сохраняющая терапия (гинипрал, верапамил, утрожестан, дротаверин), профилактика синдрома дыхательных расстройств плода (дексаметазон по схеме), два курса антибиотикотерапии, лечение фетоплацентарной недостаточности (актовегин, пирацетам, фрагмин, пентоксифиллин). По доплерографии плацентарный и плодовый кровотоки не нарушены. В 37 недель снят шов с шейки матки. Роды в 37 недель 3 дня с отхождения околоплодных вод. Продолжительность родов 4,5 часа. Родилась живая доношенная

девочка весом 3000 г, ростом 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Кровопотеря в родах 300 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, получала препараты железа, окситоцин, ацетилсалициловую кислоту, антибиотикотерапию в связи с анемией средней степени тяжести, высоким риском по кровотечению и инфицированию. Контрольное УЗИ органов малого таза на 4 сутки без особенностей: Тело матки расположено правильно, размерами 131×74×102 мм, объем 472 см<sup>3</sup>. Полость не расширена. Область придатков без особенностей. Снимки ультразвуковой картины яичников (правый размерами 33×19×21 мм, левый – 24×14×23 мм) представлены на рисунках 4 и 5. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии с ребенком на 6 сутки.

Особенностью течения данного случая явилось наличие спонтанных лютеиновых кист яичников, осложнившихся разрывом и перекрутом правых придатков в сроке 10–11 недель беременности. После обширной резекции обоих яичников лапароскопическим доступом с последующей прогестероновой поддержкой удалось сохранить беременность. В последствие она имела особенности течения с постоянным наблюдением и коррекцией в стационарных и амбулаторных условиях и закончилась благоприятно для матери и плода в сроке 37 недель. ■

# Клинический случай билатерального рака молочной железы



Ю.В. Кетцян – ординатор, Н.М. Федоров – к.м.н., доцент  
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

**Данный клинический случай билатерального рака молочной железы показывает насколько важны методы ранней диагностики злокачественного процесса и возможности выявления опухолей минимальных размеров с помощью совершенствования методов инструментальной диагностики.**

**Ключевые слова:** билатеральный рак молочной железы, клинический случай, цифровая маммография, трепанбиопсия под контролем ультразвукового исследования.

## Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее изученных форм злокачественных новообразований. Этот факт объясняется тем, что РМЖ является самой распространенной опухолью у женщин, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Частота билатерального РМЖ варьирует в достаточно широких пределах – от 3 до 20% [2]. Частота синхронного рака составляет 0,8–3%. Известно, что синхронный РМЖ в большинстве случаев развивается у пациенток старшего возраста, часто находящихся в менопаузе. При этом у пациенток с билатеральным РМЖ в 80% случаев отмечено наличиеотягощенного семейного анамнеза. Гистологическая форма синхронного РМЖ в 70% случаев одинаковая [2, 3].

## Материалы и методы

Проанализирована амбулаторная карта и история болезни пациентки И., 61 год.

## Результаты и обсуждение

История болезни: В марте 2016 года, при прохождении планового медицинского осмотра, по резуль-

татам маммографии от 09.03.2016 – фиброзно-жировая инволюция, кисты молочных желез, направлена в маммологический центр г. Тюмень с целью дообследования.

Заключения проведенных исследований в маммологическом центре:

Маммография 16.03.2016: R-признаки умеренно-выраженной фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента. В правой молочной железе: фибролипوما 10 мм. В левой молочной железе: кальцинат 8 мм.

УЗИ молочных желез 15.03.2016: образование правой молочной железы (ВI?).

Пациентке дважды выполнялась ТИАБ образования правой молочной железы 28.03.2016 и 05.04.2016: не информативно.

Цитологическое исследование 11.04.2016: скirroзная аденокарцинома М-8141/3.

20.04.2016 Направлена в МКМЦ «Медицинский город» для дальнейшего обследования и лечения. Проведено комплексное обследование. Установлен и верифицирован диагноз рак правой молочной железы в верхне-внутреннем квадранте. Ia стадия, cT1a, N0, M0. Клиническая группа IIa. Пациент-

ка госпитализирована в онкологическое отделение №1 для хирургического лечения.

История жизни: Туберкулез, желтуху, венерические заболевания – отрицает. Онкологическая наследственность: У матери рак молочной железы, рак щитовидной железы. Вредные привычки: отрицает. Гинекологический анамнез: беременностей – 5. Родов – 3.Abortов – 2. Менопауза с 50 лет. Операции: Экстирпация матки с придатками по поводу миомы в 2012 г. Аллергоanamнез: не отягощен. Сопутствующие заболевания: отрицает.

Данные объективного обследования на момент поступления: Общее состояние удовлетворительное. В сознании, поведение адекватное, ориентирована в собственной личности, месте и времени. Кожные покровы бледные. Положение активное. Телосложение правильное. Конституция нормостеническая. Питание нормальное. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы интактны. Костно-мышечный аппарат без видимых патологий. Органы дыхания: дыхание через нос свободное. ЧДД 16 в минуту. Форма грудной клетки правильная. Пальпация грудной клетки безболезненна. Перкутор-



ный звук легочный. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям. Хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 76 в мин. АД 125/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления, со слов, без особенностей.

Диагноз (основной): Рак правой молочной железы в верхне-внутреннем квадранте. Ia стадия, cT1a, N0, M0. Клиническая группа IIa.

24.05.2016 выполнена радикальная резекция правой молочной железы с исследованием «сторожевого» лимфатического узла радиоизотопным методом.

Морфологическое заключение: 8500/3 инфильтрирующий протоковый рак молочной железы. Лимфатический узел без признаков метастатического поражения. ИГХ: РЭ – 80%. РП – 50%. Her2-neo 0+. Ki67 – 5%.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

30.05.2016 во время общего осмотра лечащего врача, при пальпации молочных желез, обнаруже-

но образование в левой молочной железе. Выполнена цифровая маммография – образование левой молочной железы, размером 5 мм, в связи с чем выполнена ТИАБ образования под ультразвуковым контролем. Цитологическая картина соответствует протоковому раку.

10.06.2016 пациентка повторно госпитализирована в онкологическое отделение №1 для продолжения хирургического этапа лечения.

Диагноз (основной): Билатеральный рак молочных желез, Ia стадия, cT1, N0, M0, клиническая группа II.

15.06.2016 выполнена резекция левой молочной железы с определением «сторожевого» лимфатического узла радиоизотопным методом.

Морфологическое заключение: 8500/3 инфильтрирующий протоковый рак молочной железы. Лимфатический узел без признаков метастатического поражения. ИГХ: РЭ – 99%. РП – 95%. Her2-neo 0+. Ki67 – 18%.

Консилиумом врачей принято решение провести 4 курса АПХТ по схеме АС.

Пациентка выписана с диагнозом: Билатеральный рак молочных желез, Ia стадия, pT1, N0, M0, клиническая группа III. С 15.08.2016 по 31.10.2016 проведено 4 курса АПХТ по схеме АС. Лечение перенесла удовлетворительно. Осложнений нет.

16.11.2016 проведен расширенный консилиум для определения дальнейшей тактики лечения. Учитывая стадию заболевания, морфологический тип и ИГХ статус опухоли, начать длительную гормонотерапию тамоксифеном 20 мг/сутки. П/о курс ДЛТ не показан.

Пациентка наблюдается в МКМЦ «Медицинский город» согласно срокам диспансерного наблюдения. Без особенностей.

### Выводы

Данный клинический случай показывает возможности цифровой маммографии как скринингового метода исследования. ■

### Список литературы

1. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №4. – С. 258–265.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – М: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
3. Кудряков А.Ю., Зуев В.Ю., Гайсин Т.А., Зырянов А.В., Федоров Н.М., Подгальня Е.Б., Сюбаев В.А. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2014 год. Информационный бюллетень. Тюмень, 2015. – 46 с.

УДК: 618.16-002

## Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза



**В.В. Скворцов** – д.м.н., доцент, М.В. Лунков, И.М. Пашенко, А.В. Тумаренко – к.м.н. ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике бактериального вагиноза.**

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, трихопол, дисбиоз влагалища, лактобациллы, метрогил, метрид, биоценоз влагалища, условно-патогенная флора, кандидоз.

V.V. Skvortsov, M.V. Lunkov, I.M. Paschenko, A.V. Tumarenko  
VSMU

### New approaches in diagnostics and treatment of bacterial vaginosis

This article is devoted to questions of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, approaches to diagnosis, therapy and prevention of bacterial vaginosis.

**Keywords:** bacterial vaginosis, trichopol, vaginal dysbiosis, lactobacilli, metrogil, metrid, vaginal biocenosis, conditionally pathogenic flora, candidiasis.

Несмотря на значительные успехи современных технологий в клинической микробиологии, фармакологии антибактериальных препаратов, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта продолжают занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологической патологии. В связи с высокой частотой развития инфекционные заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и/или микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры половых путей женщин, являются проблемными. Наиболее значимым из них является бактериальный вагиноз (БВ).

БВ – это дисбиоз влагалища, сопровождающийся высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных услов-

но-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Bacteroids spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*) и резким снижением или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [1, 3].

Частота бактериального вагиноза среди небеременных женщин составляет 15–35,5%, а среди беременных она достигает 38%. Научно-практический интерес к бактериальному вагинозу возрос в последние два десятилетия, когда в целом ряде исследований было показано, что бактериальный вагиноз ассоциирован с нарушениями репродуктивного здоровья женщины как в гинекологической практике (вагинит, цервицит, неопластические процессы шейки матки, воспалительные заболевания органов

малого таза, бесплодие, инфекционные осложнения после операций и малоинвазивных вмешательств, неудачные попытки ЭКО), так и в акушерской (невынашивание беременности, хориоамнионит, гестоз, плацентарная недостаточность, слабость и дискоординация родовой деятельности, послеродовый эндометрит, субинволюция матки). Кроме того, бактериальный вагиноз неблагоприятно влияет на неонатальные исходы (респираторный дистресс-синдром, неонатальная инфекция, внутрижелудочковые кровоизлияния и др.). Нарушение микробиотоза половых путей значительно увеличивает риск травмы промежности в родах (эпизиотомия на неполноценных тканях промежности часто переходит в разрыв) [3, 7].

### Этиология

У здоровых девушек и женщин 16–40 лет ведущее место в вагинальном биоценозе занимают лактобактерии, имеющие историческое название «палочки Додерлейна». Они занимают более 95% всей микрофлоры влагалища.

Кроме лактобактерий, в состав влагалищной микрофлоры входят более 300 микроорганизмов, которые составляют оставшиеся 5%. В состав нормальной микрофлоры влагалища могут входить всевозможные микроорганизмы (Таблица 1) [4, 12].

Таблица 1. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного периода

Грамположительные палочки	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>
Грамотрицательные облигатно анаэробные палочки (14–55%)	<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i>
Грамположительные кокки (30–80%)	<i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Peptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Micrococcus varians</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus viridans</i> и др.
Грамотрицательные кокки	<i>Veilonella spp.</i> , <i>Acidominococcus fermentans</i> , непатогенные <i>Neisseria spp.</i> (не <i>gonorrhoeae</i> )
Энтеробактерии	<i>Echerihia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> и др.

Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы принимают участие в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность влагалищной микрофлоры. Защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, адгезивных свойств. Однако основным механизмом, обеспечивающим устойчивость влагалищной микрофлоры, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. В норме вагинальное содержимое имеет кислую реакцию (рН=3,8–4,5), возникающую в результате образования молочной кислоты (продукта метаболизма лактобактерий). При низких показателях рН влагалища происходит подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как гарднерелла, стрептококки и облигатные анаэробы [17].

Особенностью микрофлоры влагалища является её изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. На биоценоз оказывают влияние физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла, различные нарушения менструальной функции. Большое значение имеют степень половой активности, использование антибактериальных препаратов, гормонотерапия, хирургические вмешательства. При бактериальном вагинозе, развившемся в результате действия одного или сочетания перечисленных факторов, происходит существенное снижение количества лактобацилл,

сопровождающееся колонизацией влагалища *Gardnerella vaginalis* и другими БВ-ассоциированными микроорганизмами (всего около 200 видов) [5, 6].

### Патогенез

Высокие концентрации этих микроорганизмов влекут за собой изменения в состоянии влагалища. Так, уменьшение содержания молочной кислоты, продуцируемой факультативными лактобациллами, приводит к повышению рН, что, в свою очередь, стимулирует рост анаэробных микроорганизмов. При увеличении бактериального роста при БВ возрастает продукция аномальных аминов факультативными анаэробами. Амины при увеличении вагинального рН становятся летучими, обуславливая типичный «рыбный» запах, усиливающийся при добавлении 10%-ного раствора гидроксида калия к влагалищному секрету.

Бактериальные полиамины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусной и янтарной) оказывают цитотоксическое действие, вызывая отторжение эпителиальных клеток, что приводит к обильным вагинальным выделениям. *Gardnerella vaginalis* способствует интенсификации процесса отторжения эпителиальных клеток, особенно в условиях алкалоза, обнаруживаемого при БВ. В результате образуются патогномоничные «ключевые клетки» (эпителиальные клетки, покрытые гарднереллами и анаэробами) [8].

На биоценоз влагалища, безусловно, влияют гормональные изменения, происходящие в орга-

низме женщины на протяжении всей жизни. Эпителиальные ткани, в том числе эпителий свода влагалища и шейки матки, реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, и в первую очередь на уровень стероидных гормонов. Под действием эстрогенов происходит рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез гликогена, продукция слизистого секрета в шейке матки. Многослойный плоский эпителий, насыщенный гликогеном, и слизистая пробка цервикального канала, выполняя барьерную функцию, преграждают путь повреждающему агенту (специфической или неспецифической инфекции), препятствуют развитию воспаления.

Аналогичное эстрогенам пролиферативное действие на влагалищный эпителий могут оказывать и андрогены. Прогестерон тормозит созревание многослойного плоского эпителия. Если его количество увеличено, то клетки могут созреть только до промежуточного слоя. Под действием прогестерона происходит цитолиз и десквамация многослойного плоского эпителия с высвобождением в просвет влагалища гликогена. Из гликогена при участии клеточных ферментов образуются сахара мальтоза и декстроза, являющиеся питательной средой для молочнокислых бактерий [1, 5].

В период постменопаузы в силу уменьшения продукции стероидных гормонов, влекущего за собой изменение процессов цитолиза и десквамации, уменьшается уровень гликогена, повышается рН влагалища, что вызывает дальнейшее

ухудшение состояния и способствует росту патогенных микроорганизмов.

Определенная роль в возникновении БВ отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных триггерных факторов заболевания. В нашей стране к триггерным факторам развития БВ в большей мере относят эндогенные факторы, а в зарубежной литературе, наоборот, среди основных триггерных факторов развития БВ называют экзогенные причины, такие как частые незащищенные половые контакты, частые влагалищные души, смена полового партнера, ношение облегающего негигроскопичного белья, куннилингус, характер флоры препуциального мешка у партнеров и др. Следует отметить, что все эти факторы далеко не всегда приводят к нарушению микрофлоры влагалища. Иммунная система организма поддерживает нормальную микрофлору и помогает ей восстанавливаться в случае незначительного нарушения [7, 13].

#### Клиника

Следует выделить два варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с клиническими симптомами. Следует отметить, что большинство женщин (50–75%), у которых выявляют бактериальный вагиноз, вообще не имеют никаких симптомов этого состояния. В этом случае говорят о так называемой бессимптомной форме бактериального вагиноза. При бессимптомном течении отсутствуют клинические проявления заболевания наряду с положительными лабораторными признаками. Остальные пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с «рыбным» запахом, особенно после незащищенного полового акта или во время менструации. Семенная жидкость имеет рН 7,0, поэтому после эякуляции вагинальная рН возрастает, вследствие

чего амины переходят в свободное состояние и обуславливают неприятный запах. Таким образом, усиление неприятного запаха после полового сношения служит определенным дифференциально-диагностическим признаком БВ [2, 3]. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При прогрессирующем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенистыми, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных. Сам по себе БВ не представляет угрозы здоровью, однако длительные и обильные вагинальные выделения сопровождаются значительным снижением качества жизни женщины (нарушается половая функция, снижается работоспособность и т.п.). По другим данным, бактериальный вагиноз признается фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения заболеваний женской репродуктивной системы, осложнений течения беременности, родов и послеродового периода. Исследования многих авторов показали, что бактериальный вагиноз может привести к развитию патологических маточных кровотечений, росту частоты осложненных после операций на органах малого таза и кесарева сечения, преждевременному разрыву плодных оболочек, аномалии родовой деятельности, хорионамниониту, послеродовому эндометриту, снижению веса и пневмонии у новорожденного. При бактериальном вагинозе увеличивается риск инфицирования ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, передающимися половым путем. Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость разработки новых способов лечения бактериального вагиноза [5, 14].

#### Диагностика бактериального вагиноза

Основным клиническим проявлением БВ являются выделения из

влагалища с неприятным запахом. Большинство женщин при данной патологии отмечают диспареунию. Жалобы на зуд, жжение во влагалище, дизурические расстройства предъявляют 20–30% больных. При объективном исследовании чаще всего отмечается наличие у больных гомогенных, жидких, серого цвета выделений, равномерно распределенных по стенкам влагалища. Визуально и при кольпоскопии не выявляются признаки воспаления слизистой оболочки влагалища [9].

В настоящее время для диагностики бактериального вагиноза приняты критерии, предложенные R. Amsel и соавт. в 1983 г. Диагноз бактериального вагиноза можно поставить при выявлении трех из четырех симптомов:

- обильные выделения из влагалища с неприятным запахом;
- появление запаха «гнилой рыбы» при проведении аминного теста с вагинальными выделениями;
- увеличение рН вагинального содержимого выше 4,5;
- наличие «ключевых клеток» в мазках, окрашенных по Граму.

Одним из наиболее доступных и информативных методов диагностики БВ является положительный аминный тест – усиление или появление запаха «гнилой рыбы» при смешивании равных пропорций гидроокиси калия и влагалищных выделений. Этот признак достоверен у 94% пациенток с БВ. «Рыбный» запах, вызываемый алкилированием влагалищного содержимого, свидетельствует о наличии летучих аминов, таких как кадаверин, фенетиламин, тирамин, путресцин, гистамин, изобутиламин, – продуктов метаболизма строгих анаэробов. Значение рН вагинального отделяемого при БВ превышает нормативные показатели (более 4,5), что определяется элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания. Для выполнения рН-метрии можно использовать универсальную

индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации рН-метров [15].

В 1991 г. R.P. Nugent и соавт. предложили для диагностики БВ модификацию метода Spiegel по оценке окрашенных по Граму вагинальных мазков. Метод основан на определении относительной доли морфотипов бактерий в окрашенных по Граму мазках из влагалища. Оценка проводится по наличию больших грамположительных палочек (морфотипы *Lactobacillus*), малых грамотрицательных/грамвариабельных палочек (морфотипы *Gardnerella vaginalis*) и изогнутых грамположительных палочек (морфотипы *Mobiluncus spp.*), шкала включает от 0 до 10 пунктов (баллов). Оценка <4 баллов – это норма, 4–6 баллов – промежуточное значение, оценка >6 баллов (7–10) соответствует наличию бактериального вагиноза. Однако данный анализ не позволяет учесть патологические изменения флоры, помимо явного бактериального вагиноза. Кроме того, природа так называемой промежуточной флоры остается неясной. Кроме скрининговых тестов, для диагностики БВ используют лабораторные методы: микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму, хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном содержимом, выявление ферментов пролинаминопептидазы, сиалидазы и некоторых других. Метод газожидкостной хроматографии позволяет сравнить содержание в вагинальном отделяемом основных продуктов метаболизма лактобацилл и облигатно-анаэробных микроорганизмов: молочной и янтарной кислоты. В норме соотношение янтарной и молочной кислот – менее 0,4, а при БВ – более 0,4. Методом выбора для диагностики БВ в настоящее время считают микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму. Чувствительность и специфичность метода близки к 100% [13, 15].

При бактериоскопии мазков дополнительными признаками БВ, кроме «ключевых клеток», явля-

ются: 1) преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами; 2) обнаружение при увеличении с иммерсией менее 5 лактобацилл в поле зрения. Культуральное исследование *Gardnerella vaginalis* для диагностики БВ не рекомендуется, поскольку не является специфичным [11].

В последнее время в практике акушеров-гинекологов часто наблюдаются рецидивы БВ. Нет четких критериев для определения рецидивирующего бактериального вагиноза. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 месяцев после курса лечения. По оценкам различных авторов, частота рецидивов составляет от 15 до 30%. После повторного курса лечения почти у 52% пациенток отмечаются повторные рецидивы в течение года [4, 10].

### Лечение

Можно выделить основные принципы лечения БВ:

- Противомикробная терапия, направленная на подавление анаэробной микрофлоры, местно или системно.
- Создание оптимальных физиологических условий среды влагалища.
- Восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища. Коррекция микробиоценоза кишечника.
- Применение десенсибилизирующих средств.
- Проведение иммунокорректирующей терапии.

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о том, что препаратом выбора в настоящее время считаются Трихопол (метронидазол), который эффективен против анаэробной микрофлоры [1, 5, 8].

В РФ Трихопол<sup>®</sup> используется для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний более 40 лет, его эффективность и безопасность подтверждены большим количеством исследований. Трихопол<sup>®</sup> – «золотой стандарт» ле-

чения бактериального вагиноза.

В настоящее время Трихопол<sup>®</sup> – единственный в России препарат с действующим веществом метронидазол, имеющий 3 формы выпуска: таблетки 250 мг для приема внутрь, вагинальные таблетки 500 мг и раствор для внутривенного введения 0,5% – 100 мл [5].

Международные рандомизированные исследования показали, что трихопол (метронидазол) – основной, лучше всего изученный и надежный препарат, обеспечивающий индивидуальный подход к терапии БВ в форме пероральных и вагинальных таблеток.

Трихопол (метронидазол) является производным 5-нитроимидазола с противопаразитарным и антибактериальным действием. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Трихопол (метронидазол) быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта, биодоступность не менее 80%. Наличие пищи снижает скорость всасывания и максимальную концентрацию метронидазола в сыворотке крови. Менее 20% препарата связывается с белками сыворотки крови [15].

Метронидазол проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер.

Максимальная концентрация метронидазола в крови достигается через 1–3 часа.

Около 30–60% метронидазола метаболизируется путем гидроксирования, окисления и

взаимодействия с глюкуроновой кислотой. Главный метаболит метронидазола (2-оксиметронидазол) также проявляет антибактериальное и противопротозойное действие.

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) при нормальной функции печени составляет в среднем 8 ч. (от 6 до 12 ч.). Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе (T<sub>1/2</sub> сокращается до 2,6 ч.). У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать).

Почечное выведение метронидазола снижается у больных пожилого возраста [14, 15].

Назначение парентеральных 5-нитроимидазолов (например, метрида, метрогила) при БВ нецелесообразно, поскольку установлена высокая корреляция с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, аллергиями, иммунодефицитом, ростом других побочных эффектов, что также подтверждает преимущество местного лечения БВ. Именно интравагинальное и пероральное назначение трихопола при лечении БВ отнесено к ряду предпочтительных согласно российским методическим рекомендациям и фигурирует как важный способ лечения в Европейских рекомендациях и рекомендациях ВОЗ (2003).

Препарат относится к группе антибактериальных препаратов, содержащих имидазольное кольцо. Проникая внутрь микробной клетки, метронидазол превращается в активную форму, связывается с ДНК и блокирует синтез нуклеиновых кислот.

Трихопол широко применяется при БВ в различных схемах, причем описана эффективность препарата как при разовых схемах в дозе 2 г, так и при 7-дневных курсах лечения по 500 мг внутрь 2 раза в день. Однако пероральное применение препарата неред-

ко вызывает побочные реакции, такие как металлический вкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции, тем самым несколько ограничивая его использование.

В то же время в результате многочисленных исследований установлено, что влагалищный путь лечения бактериального вагиноза не уступает по эффективности пероральной терапии. Кроме того, влагалищный путь лечения является более предпочтительным из-за меньшей вероятности развития побочных реакций.

Сравнение результатов применения различных схем показало, что лечение трихополом, основанное на интравагинальном применении, является более мягким, минимизирует системное воздействие на организм и рекомендуется как более предпочтительное для лечения беременных. Назначать препарат внутрь во время беременности нужно очень осторожно и как можно более коротким курсом.

Чаще всего назначают интравагинальные таблетки трихопола (метронидазола). Эффективность такого лечения не уступает, по данным М. Yudin и соавт., курсовому применению метронидазола в таблетках (в режиме 500 мг 2 раза в день 5 дней) Эти авторы не отметили значимой разницы в терапевтической эффективности метронидазола в двух группах, получавших метронидазол внутрь и интравагинально (71 и 70% соответственно).

В ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ было проведено исследование, целью которого явилось определение эффективности и приемлемости препарата Трихопол с разными путями введения (пероральный и интравагинальный). В исследование были включены 84 пациентки с бактериальным вагинозом. Всем пациенткам исследуемой группы после клинико-лабораторной верификации диагноза был назначен Трихопол по схеме: 250 мг – 3 раза в сутки перорально и 500 мг – на ночь интравагинально в течение 7 дней. Показано, что

с учетом эффективности и оценки затрат на установленный курс лечения разными лекарственными формами метронидазола, экономически выгодным для лечения БВ вагиноза является трихопол в таблетках для приема внутрь. Другие нитроимидазолы могут быть альтернативой при выраженных побочных реакциях на системное применение метронидазола, большинству пациентов рекомендуется назначать внутрь трихопол.

Таким образом, возможен и эффективен комбинированный метод лечения: одновременное назначение в течение 7–10 дней пероральной формы метронидазола (Таблетки Трихопол<sup>®</sup> 250 мг 2–3 раза в день) и вагинальной формы метронидазола (Трихопол<sup>®</sup> в виде вагинальных таблеток по 500 мг 1 раз в день в течение 7–10 дней). Таблетки для перорального применения можно использовать независимо от приема пищи. Вагинальную таблетку Трихопола<sup>®</sup>, смоченную в кипяченой воде, вводят во влагалище [8].

Комбинированный вариант применения вагинальных форм метронидазола в комплексе с пероральным применением препарата увеличивает эффективность лечения бактериального вагиноза, а также снижает риск возникновения побочных реакций, наступающих при пероральной монотерапии метронидазолом.

Сравнение результатов применения различных лекарственных форм для интравагинального применения (таблетки, овули, гель) показало, что их эффективность примерно одинакова. Эти схемы лечения более мягкие, поскольку минимизируют системное воздействие на организм, и оказываются предпочтительными схемами для лечения беременных.

Установлено, что недельный курс метронидазола внутрь и интравагинальное назначение метронидазола во время беременности у женщин с дисбалансом микрофлоры влагалища оказалось равнозначным по терапевтической эффективности [16, 17]. ■

## Список литературы

1. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №1. – С. 18.
2. Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинан при лечении неспецифического вагинита // Гинекология. – 2009. – Т. 11. – №1. – С. 13–17.
3. Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания, передаваемого половым путем // Вісник морької медицини. – 2000. – №3. – С. 28–32.
4. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // Trials. – 2011. – Vol. 12. – P. 239.
5. Leppälüoto P.A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90. – №12. – P. 1302–1306.
6. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Лазарева О.В. Бактериальный вагиноз // Лечащий врач. – 2008. – №6. – С. 61–66.
7. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека. – 2005. – №2. – С. 20–24.
8. Eschenbach D.A. Vaginitis including bacterial vaginosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 4. – №6. – P. 389–391.
9. Sobel J., Peipert J.F., McGregor J.A. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 9. – №1. – P. 9–15.
10. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // Гинекология. – 1999. – Т. 1. – №3. – С. 80–82.
11. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки. – М.: Медицина, 1997. – С. 82–85.
12. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Муравьева В.В. и др. Препарат тиберал в лечении бактериального вагиноза // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – №4. – С. 44–47.
13. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 165. – №4. – Pt. 2. – P. 1210–1217.
14. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. – М.: Медицинская книга, 1999. – 414 с.
15. ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 216–217.
16. Livengood C.H. 3rd, Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 163. – №2. – P. 515–520.
17. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women // Compr. Ther. – 1999. – Vol. 25. – №6–7. – P. 335–346.

УДК 618.146-073.582

## Кольпоскопия как экспертный метод диагностики патологии шейки матки



И.О. Ульянова – к.м.н., доцент, Т.А. Макаренко – д.м.н., доцент, Д.Е. Никифорова – аспирант, М.Я. Домрачева – к.м.н., доцент  
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск

**В статье приводятся собственные клинические наблюдения, в которых с экспертной позиции в плане диагностики заболеваний шейки матки выступила расширенная кольпоскопия.**

**Ключевые слова:** рак шейки матки, цитологический скрининг, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия.

I.O. Ulyanova – С.М.Sc., Associate Professor, T.A. Makarenko – D.M.Sc., Associate Professor, D.E. Nikiforova – Postgraduate Student, M.J. Domracheva – С.М.Sc., Associate Professor

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

### Colposcopy as expert method for diagnosis cervix uteri pathology

The article presents author's own clinical observations, in which from the expert position for diagnosing the cervical diseases is acted the extended colposcopy.

**Keywords:** cervical cancer, cytological screening, HPV testing, colposcopy.

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему занимает лидирующее место среди причин летального исхода от онкологических заболеваний женских половых органов. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется 529,4 тыс. вновь заболевших РШМ и 274,9 тыс. из них умирает [1].

Несмотря на широкое распространение программ скрининга РШМ остается третьим наиболее распространенным видом рака в развивающихся странах. На основе осуществления программы по выявлению РШМ с использованием более совершенных методов скрининга, а также в связи с осознанием важной роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиологии РШМ частота этого заболевания в развитых странах мира снижается [10]. В то же время, РШМ – это хорошо управляемое

заболевание, развитие которого можно не допустить, если выявить его на стадии предрака. Таким образом, целью скрининговых программ является выявление поражений шейки матки задолго до перерождения их в рак.

Открытие немецким вирусологом Х. Хайзенем (1983) ВПЧ и доказательство его роли в развитии РШМ резко изменило понимание патогенеза заболевания, а также диагностические подходы и тактику лечения. Поэтому одним из направлений скрининговой диагностики РШМ является выявление субклинических и латентных форм ВПЧ. В настоящее время профилактический осмотр влагалища и шейки матки, цитологический мазок и ВПЧ-тест являются «золотым стандартом» согласно принципам американской онкологической Ассоциации [10].

Максимальная распространенность ВПЧ инфекции у женщин (20–30% и более) отмечается в возрасте 15–30 лет. Достаточно высокий удельный вес инфицированных наблюдается в подростковом возрасте, тогда как наиболее низкий – среди лиц старше 65 лет [1]. Популяционные исследования в Великобритании показали, что, по данным Digene-теста, распространенность ВПЧ в возрастных группах 20–29, 30–39, 40–49 и 50–64 года составила 33%, 15%, 9% и 6% соответственно, при этом уже через 1 год наблюдения самостоятельная элиминация вируса произошла почти у 60% женщин моложе 30 лет [1]. По данным других авторов, самопроизвольное излечение от ВПЧ происходит еще чаще у молодых лиц, достигая 90% [1].

Частота обнаружения ДНК онкогенных типов ВПЧ при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I составляет 25%, при CIN II и CIN III – 80% и 88% соответственно. В то же время при CIN III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия – лишь в 32%. Прогрессирование цервикальной неоплазии зависит, прежде всего, от типа вируса. Наибольший удельный вес прогрессирования неопластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, наблюдается при инфицировании вирусом 16-го и 18-го типов [1].



В современных условиях скрининговым методом для ранней диагностики РШМ остается цитологический метод, уникальные возможности которого были продемонстрированы Папаниколу в 40-х годах прошлого столетия. Очень важным вопросом в цитологическом скрининге остается чувствительность метода: она составляет от 60 до 85%. Наличие ложноотрицательных результатов связано с некачественным забором материала, недостаточным его количеством, неравномерным распределением биологического материала на стекле, наличием артефактов по причине высыхания препарата после взятия мазка (отсутствие влажной фиксации) и др. [2, 3]. К сожалению, на сегодняшний день в России нет четкой программы организованного цитологического скрининга. Кроме того, остается открытым вопрос о периодичности проведения скрининга, тем более что в разных странах мира приняты различные скрининговые интервалы [2, 3].

Зарубежные коллеги считают, что наилучшим скринингом в отношении РШМ является генотипирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ 16 и 18 типов, и, в случае положительного результата таких пациенток отправляют на кольпоскопию; при выявлении аномальных кольпоскопических признаков – рекомендовано взятие биопсии [8, 9].

Высокоинформативным, инвазивным, безопасным и не имеющим противопоказаний методом диагностики патологии шейки матки является кольпоскопия. Так, мета-анализ статей по изучению эффективности кольпоскопии показал, что чувствительность/специфичность этого метода для нормы/ненормы составляет 96 и 48%, для LSIL/HSIL – 69 и 82% соответственно. Видимо в этой связи в некоторых странах Европы показанием к проведению кольпоскопии служат обнаружение аномальных клеток при цитологическом исследовании, либо визуальные изменения на шейке матки. Однако высокая сто-

имость исследования (в сравнении с цитологическим скринингом), необходимость длительного тренинга врача, низкая специфичность для диагностики LSIL являются определенными ограничителями в использовании данного метода [4].

В настоящее время в России процедура кольпоскопии входит в обязательный диагностический минимум при проведении ежегодного рутинного гинекологического осмотра, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденному приказом МЗ Российской Федерации №72н от 01.11.12.

Таким образом, на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о скрининге РШМ [5, 6]. Это связано именно с тем, что ни один из методов диагностики патологии шейки матки по отдельности не является высокочувствительным и специфичным. Однако, как показал наш опыт, имеются клинические случаи, в которых кольпоскопия выступает экспертным методом в диагностике предраковых заболеваний и РШМ, а также является исследованием, строго зависящим от опыта врача [6, 7]. Ниже мы приводим несколько клинических примеров, подтверждающих этот факт.

*Клинический пример №1. Пациентка К.*, 41 год. По результатам ретроспективного анализа выявлено, что с 2009 года (с возраста 35 лет) регулярно наблюдалась в женской консультации.

В 2009 году проведена жидкостная цитология без типирования на ВПЧ, по заключению которой – цитограмма без особенностей; выполнено ВПЧ-тестирование (на 6, 11, 16, 18, 31, 33 типы), результат: «отрицательно». Через 3 месяца пациентке проведена кольпоскопия. Заключение: удовлетворительная кольпоскопическая картина. ЗТ I типа. Ненормальная кольпоскопическая картина II степени. Грубый ацетобелый эпителий (АЦБ). Грубая пунктуация. Кондилома? Далее было проведено обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) методом

ПЦР – инфекций не обнаружено; по результатам микроскопии мазка из половых путей на флору – бактериальный вагиноз. Проведено деструктивное лечение шейки матки – петлевая эксцизия. Результат гистологического исследования – признаки лейкоплакии без дисплазии эпителия.

В 2010 году больной повторно проведена кольпоскопия, при этом патологии не выявлено (в заключении: нормальная кольпоскопическая картина). В мазке на цитологическое исследование с шейки матки: «клетки многослойного плоского эпителия без атипии».

В период с 2011 по 2014 гг. (в возрасте 36–40 лет) ежегодно во время профилактических осмотров производился забор мазков с шейки матки на онкоцитологию, во всех заключениях: клетки плоского эпителия без атипии.

В 2015 году (в возрасте 41 года) у больной была взята жидкостная цитология из цервикального канала. Заключение: пласты цилиндрического эпителия с признаками дистрофии. Рар-тест – отрицательный (1 класс мазка). По результатам кольпоскопии: подозрение на HSIL. Произведено деструктивное лечение шейки матки в объеме конусовидной эксцизии. В результатах гистологического исследования: признаки эпидермизирующегося эндоцервикоза с наличием наботных кист, а также признаки лейкоплакии с пролиферацией базального слоя и очагами CIN III. Больной было предложено оперативное лечение в объеме экстирпации матки без придатков.

Вывод: в данном клиническом примере обращают на себя внимание неоднократные ложноотрицательные результаты мазков на цитологию (во всех случаях с 2009 по 2015 гг. отклонений от нормы выявлено не было), при этом тяжесть патологии шейки матки по результатам гистологического исследования возросла от простой лейкоплакии без атипии до CIN III. Интересным является и тот факт, что генотипирование на ВПЧ тоже не дало положитель-

го результата. С экспертной позиции продемонстрировало себя кольпоскопическое исследование, по результатам которого были выставлены показания для биопсии шейки матки, что помогло с учетом гистологического результата не пропустить дисплазию III.

**Клинический пример №2. Пациентка Л.,** 26 лет, впервые обратилась в женскую консультацию в 2008 году с жалобами на учащенное и болезненное мочеиспускание. В течение 2008–2009 года неоднократно получала курсы системной и местной антибактериальной терапии по поводу вагинита. По результатам мазка с шейки матки на цитологическое исследование – патологии не выявлено. Далее пациентка нерегулярно посещала женскую консультацию (с 2009 по 2011 гг. гинекологом не осматривалась, кольпоскопия за данный период времени не проводилась).

В 2011 году при проведении профилактического осмотра была выявлена гиперемия шейки матки, при этом результаты анализа мазка на цитологию – без отклонений от нормы. В конце 2011 года появились жалобы на гнойные выделения из половых путей с резким неприятным запахом. Было проведено обследование на ИППП методом ПЦР, выявлены *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.* в титре, превышающим  $10^4$  КОЕ/мл, *Trichomonas vaginalis*, по поводу чего проведена этиотропная терапия.

В 2012 году больной проводилось повторное лечение ИППП, после чего анализ мазка на ВПЧ методом ПЦР – все инфекции «отрицательно».

В 2013 году у больной вновь появились жалобы на обильные жидкие выделения из половых путей с резким неприятным запахом. Взят мазок на цитологическое исследование с шейки матки – воспаление, по поводу чего была назначена местно-санирующая терапия. Через месяц по УЗИ выявлены признаки объемного образования шейки матки: шейка матки изменена за счет образования неправильной

формы с неровными контурами, пониженной экзогенности с неоднородной структурой размерами  $54 \times 35 \times 63$ . Цервикальный канал не изменен. Пациентка направлена в онкологический диспансер, где была обследована. Диагноз при выписке: с-г colli uteri IIIbSt T3vNxMo. Влагалищно-параметральный вариант. Больной был проведен курс сочетанной лучевой терапии.

Вывод: за длительный период наблюдения (в течение 6 лет проведено 4 цитологических исследования) не было выявлено аномальных цитологических признаков, подозрительных в отношении предрака или рака шейки матки. Обращает на себя внимание «отрицательный» результат ПЦР на ВПЧ, а также отсутствие кольпоскопии за период наблюдения. Данный клинический пример подтверждает, что цитологическое исследование шейки матки может иметь ложноотрицательный результат (по данным литературы до 10–30%). Вероятно, при своевременном проведении данной больной кольпоскопии были бы выявлены аномальные кольпоскопические признаки, которые послужили бы поводом для взятия биопсии и верификации диагноза.

**Клинический пример №3. Пациентка А.,** 27 лет, проходила обследование для подготовки к плановому оперативному лечению по поводу цистаденомы левого яичника. Результат мазка с шейки матки на цитологию – I тип. Проведена кольпоскопия: неудовлетворительная кольпоскопическая картина. Аномальная кольпоскопическая картина II степени. Плотный АЦБ. Подозрение на HSIL. Обследована ВПЧ: выявлен ВПЧ 16 типа в значимой концентрации 106. Был выставлен диагноз: ВПЧ инфицирование, 16 тип. Субклиническая форма. Подозрение на HSIL. Бактериальный вагиноз.

После предварительной местно-санирующей и противовирусной терапии произведена биопсия шейки матки с подозрительного в отношении HSIL участка. По результатам гистологического исследова-

ния: с-г in situ с эпидермизирующимся измененным эпителием устьев и просветов желез на глубину 2 мм в пределах данной биопсии. Произведен экспертный пересмотр гистологического материала в условиях онкологического диспансера, по результатам которого диагноз подтвержден: микрокарцинома шейки матки. С учетом возраста больной и ее заинтересованности в репродуктивной функции была произведена широкая конусовидная эксцизия шейки матки.

Вывод: в данном клиническом примере цитологический мазок снова оказался неинформативным. Тогда как выявленные при кольпоскопии грубые ненормальные признаки стали показанием к биопсии, что обеспечило своевременную верификацию диагноза.

**Клинический пример №4. Пациентка Л.,** 28 лет, наблюдалась в женской консультации с 2011 года, где проходила ежегодное скрининговое обследование шейки матки, включая ПЦР на ВПЧ (во всех случаях результат был отрицательным), мазок на цитологическое исследование – без патологии. Кольпоскопия не проводилась.

В 2012 году во время беременности у больной был взят мазок на атипичные клетки: I тип мазка. Проведена кольпоскопия, по результатам которой – подозрение на CIN. Было рекомендовано провести биопсию шейки матки после родов. В 22–23 недели беременности диагностировано ВПЧ-инфицирование, проводилось лечение «Генфероном». Далее у больной произошли преждевременные роды.

В 2013 году после родов продолжает наблюдение в условиях женской консультации, биопсия шейки матки не выполнена. 30.05.2013 г. проведена кольпоскопия: эктопия шейки матки. Рекомендовано криолечение. 07.06.2013 г. взят мазок на атипичные клетки шейки матки: I тип мазка. В июне 2013 года проведено криолечение шейки матки.

21.01.2015 г. больная обратилась к гинекологу женской консультации для планового обследования.

По результатам УЗИ органов малого таза от 02.02.2015 г.: экхопризнаки полипа цервикального канала, кист шейки матки. Больной была назначена явка для обследования с целью удаления полипа. Больная не явилась.

С 10.07.2015 г. встала на учет по беременности в женскую консультацию в сроке 8 недель беременности. Обследована: мазок на атипические клетки от 27.07.15 г. – воспалительный тип мазка. Кольпоскопия от 13.07.2015: плацентарный полип. Рубцовая деформация шейки матки. Кольпит. Рекомендовано: обследование на ВПЧ, взятие цитологического мазка с шейки матки, проведение противовоспалительной терапии. Больная рекомендации игнорировала.

24.09.2015 г. обратилась с жалобами на мажущие кровянистые выделения из половых путей. При осмотре в зеркалах – стенки влагалища нависают, шейка выводится плохо, по характеру визуализируемой ткани создавалось впечатление, что имеет место аборт в ходу. Было выполнено УЗИ органов малого таза: Suspicio tumor colli uteri. С 05.10.2015 г. по 20.10.2015 г. находилась на стационарном лечении в онкологическом диспансере с диагнозом: с-г colli uteri T2NxM0.

Вывод: в данном клиническом случае обращает на себя внимание, что пациентке при наличии показаний (выявленные грубые аномальные кольпоскопические признаки) своевременно не была проведена биопсия шейки матки. Ретроспективный анализ позволяет утверждать, что повторная кольпоскопия с интервалом в год произведена некачественно, и в совокупности с ложноотрицательным результатом мазка на онкоцитологию выбор аблативной методики лечения патологии шейки матки (криодеструкция) был неверным. Возможно, это привело к усугублению имеющейся у больной патологии шейки матки, а также к затруднению интерпретации результатов диагностических мероприятий в последующем.

Таким образом, анализируя данные клинические примеры, можно сделать вывод о том, что кольпоскопия в руках опытного специалиста может стать экспертным методом диагностики патологии шейки матки, а ненормальные кольпоскопические признаки – показанием к своевременному проведению биопсии шейки матки, что позволяет выявить предраковые процессы и рак шейки матки с более высокой точностью, чем при проведении

только цитологического скрининга. Очень важно, с учетом омоложения рака шейки матки, определить комплексный подход к скринингу патологии шейки матки, который будет включать обязательное проведение кольпоскопии, после чего – проведение цитологии мазков с подозрительных участков, а также проведение ВПЧ-тестирования.

В России проведение ежегодного скринингового обследования шейки матки с обязательным применением ВПЧ тестирования и/или жидкостной цитологии на данном этапе ограничено ввиду высокой стоимости этих методик. Однако мы имеем возможность проведения кольпоскопии с необходимой частотой (не реже 1 раза в год). Кроме того, очевидной является необходимость использования кольпоскопии в каждом случае при проведении прицельной очаговой биопсии шейки матки, что позволит снизить число ложноотрицательных результатов этого метода.

Особое внимание следует уделить качеству подготовки врачей-специалистов по проведению кольпоскопии, так как именно этот метод, как показала практика, может стать решающим в диагностике доброкачественных заболеваний и РШМ. ■

### Список литературы

1. Диагностика ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – [Электронный ресурс]. – URL. – <http://www.zdrav.ru/articles/80848-diagnostika-vpch-assotsiirovannyh-porajeniy-sheyki-matki> (дата обращения к источнику 09.10.2016 г.).
2. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // Онкогинекология. – 2013. – №1. – С. 35–42.
3. Плескова С.Н. Метод жидкостной цитологии в скрининге и диагностике рака шейки матки // Ремедиум Приволжье. – 2013. – №6. – С. 15–20.
4. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 3-е изд., испр. и доп., 2013. – 240 с.
5. Червонная И.Ю., Тимошкова М.Ю. Жидкостная цитология как метод повышения чувствительности и специфичности скрининга РШМ // Главный врач ЮГА России. – 2014. – №1. – С. 47–49.
6. Arvizo C., Chen Q., Du H. P16 Immunohistochemistry in Colposcope-Directed and Random Cervical Biopsies of CIN2 and CIN3 // Journal of lower genital tract disease. – 2016. – Vol. 20. – №3. – P. 197–200.
7. Basu P., Muwonge R., Mittal S. Implications of semi-quantitative HPV viral load estimation by Hybrid capture 2 in colposcopy practice // Journal of medical screening. – 2016. – Vol. 23. – №2. – P. 104–109.
8. Chatzistamatiou K., Moysiadis T., Moschaki V. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening // Gynecologic oncology. – 2016. – Vol. 142. – №1. – P. 120–127.
9. Felix J.C., Lacey M.J., Miller J.D. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis // Journal of womens health. – 2016. – Vol. 25. – №6. – P. 606–616.
10. Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging // Journal of buon. – 2016. – Vol. 21. – №2. – P. 320–325.

Впервые опубликовано в журнале «Сибирское медицинское обозрение», №6, 2016 г., стр. 99–106.

# Методы диагностики и лечения предрака шейки матки, ассоциированного с беременностью



Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup> – профессор, М.Г. Венедиктова<sup>1</sup> – профессор,  
Е.И. Боровкова<sup>1</sup> – профессор, С.Ж. Данелян<sup>2</sup> – к.м.н., А.Н. Саранцев<sup>2</sup> – к.м.н.,  
К.В. Морозова<sup>1</sup> – к.м.н., К.Ф. Оруджова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» ДЗ г. Москвы

Беременность и злокачественные заболевания представляют собой нестандартную и сложную клиническую ситуацию, в последние годы наблюдается тенденция к росту числа таких случаев. Это связано и с увеличением среднего возраста беременных женщин, и с большой распространенностью HPV-инфекции. В структуре гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, рак шейки матки (РШМ) занимает 1-е место. Сочетание РШМ и беременности осложняется невозможностью проведения полного комплекса диагностических и лечебных мероприятий, т.к. необходимо думать о рисках со стороны матери и со стороны плода. В настоящей статье рассматриваются точки зрения отечественных и мировых экспертов, занимающихся данной проблемой, которая находится на стыке специальностей. Также в данной статье рассмотрены методы диагностики и ведения беременных пациенток с предраковыми процессами шейки матки. В последние годы наблюдается тенденция к динамическому наблюдению, если речь идет о предраковых состояниях. Также стали рассматриваться варианты органосохраняющих операций в случае микроинвазивного РШМ. В связи с актуальностью этой проблемы целесообразно изучить оптимальные методы диагностики, ведения и лечения пациенток с предраком шейки матки, ассоциированным с беременностью.

**Ключевые слова:** CIN, рак шейки матки и беременность, методы ведения, диагностика.

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, M.G. Venediktova<sup>1</sup>, E.I. Borovkova<sup>1</sup>, S.Zh. Danelyan<sup>2</sup>, A.N. Sarantsev<sup>2</sup>, K.V. Morozova<sup>1</sup>, K.F. Orudjova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №40, Moscow

## Methods of diagnosis and treatment of cervical precancer associated with pregnancy

Pregnancy and malignant diseases represent a non-standard and complex clinical situation, the trend towards which has increased in recent years. This is related to the increase in the average age of pregnant women and the high prevalence of HPV infection. In the structure of gynecological tumors associated with pregnancy, cervical cancer ranks first. The combination of cervical cancer and pregnancy is complicated not by the possibility of carrying out a full range of diagnostic and therapeutic measures, as it is necessary to think about the risks on the part of both the mother and the fetus. This article examines the points of view of domestic and international experts dealing with this problem, which is at the intersection of specialties. Also this article considers the methods of diagnosis and management of pregnant women with the cervical precancer. In recent years, there has been a trend towards dynamic observation, when it comes to precancerous conditions. Also, variants of organ-preserving surgeries in the case of microinvasive cervical cancer are considered. In connection with the urgency of this problem, it is advisable to study the optimal methods of diagnosis, management and treatment of patients with the cervical precancer associated with pregnancy.

**Keywords:** CIN, cervical cancer and pregnancy, methods of management, diagnostics.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 1-е место среди гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью: от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей, включая послеродовой период, и 1 случай на 1000–2500 родов [1].

РШМ, обнаруженный в течение 6 мес. после прерывания беременности и 12–18 мес. после родов, относится к опухолям, ассоциированным с беременностью, т.к. клинико-морфологические проявления злокачественного процесса присутствуют уже во время беременности [1]. Так, средний возраст больных РШМ в сочетании с беременностью – 30 лет [2].

Также ряд авторов отмечают тенденцию к увеличению числа беременных, у которых были

выявлены предрак шейки матки и РШМ, т.к. все чаще женщины откладывают решение о материнстве. Возраст первородящих в Европе увеличился за последнее десятилетие в среднем на два года [3].

Если речь идет о дисплазии шейки матки и РШМ, то стоит отметить, что факторы риска у беременных такие же, как и у небеременных пациенток. К таким факторам относятся раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отсутствие барьерной контрацепции, что нередко приводит к инфицированию HPV [2].

Стоит отметить, что частота хронической HPV-инфекции, которая связана с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, самая высокая среди женщин детородного возраста (20–25 лет). Но несмотря на это, современная тактика лечения за эти годы сменилась – от агрессивного хирургического воздействия до консервативного подхода [4].

Выявление патологии шейки матки на уровне цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia (CIN)) стало возможно благодаря профилактическим осмотрам с использованием цитологического исследования мазков с шейки матки и цервикального канала на атипичные клетки. Эффективность цитологического скрининга была доказана, данный метод является «золотым стандартом» профилактики и диагностики дисплазии и РШМ. С учетом факторов риска, а также среднего возраста пациенток с данными патологическими состояниями целесообразность цитологического скрининга при постановке на учет по беременности не вызывает сомнения.

### **Методы диагностики дисплазии во время беременности**

Преобладание цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) в популяции беременных женщин составляет примерно 1% [5]. По данным литературы, в последние годы рекомендуется цито-

логическое исследование в качестве рутинного метода обследования во время беременности, т.к. большинство поражений шейки матки встречается у молодых женщин в детородном возрасте [4].

В I триместре при кольпоскопии будет отмечаться наличие белесоватых точечных возвышений, связанных с физиологической гипертрофией, обширной сети сосудов. Во II и III триместрах визуально может определяться физиологическая эктопия призматического эпителия, а кольпоскопически – белые пятна метаплазированного эпителия на фоне сосудистого рисунка. Данные изменения подвергаются обратному регрессу в послеродовом периоде в течение 2–4 нед. и могут привести к гипердиагностике во время беременности [2].

Ряд авторов отмечают, что интерпретация данных PAP-теста во время беременности может быть затруднена из-за таких факторов, как эрозия, воспаление, а также наличие децидуальных клеток, которые принимаются за атипию (так называемая реакция Ариас-Стелла) [3].

Но не менее опасной в вопросах диагностики может быть гиподиагностика в связи с неоднозначным отношением клиницистов и морфологов к возможным малигнизирующим процессам в тканях шейки матки у беременных. В настоящее время доказано, что малигнизированные внутриэпителиальные процессы не имеют связи с пролиферативными процессами во время беременности. В дополнение к этому, как показали исследования F.G. Jones, частота выявления рака *in situ* во время беременности равна соотношению 3:10 000. Такое же соотношение было отмечено и у небеременных [2].

После того как при цитологическом скрининге была обнаружена аномальная цитологическая картина, следует рекомендовать беременным пациенткам ряд обследований, таких как визуальный осмотр шейки матки при помощи зеркал, цитологическое исследование, кольпоскопия. Ряд авторов

считают, что диагностические процедуры не должны отличаться от таковых у небеременных женщин [3].

Наблюдение в течение беременности за группой пациенток с CIN (верифицированной цитологически) необходимо проводить с помощью регулярных гинекологических осмотров, включая PAP-мазок, кольпоскопию и прицельную биопсию (по показаниям). Была доказана безопасность данных обследований, и они рекомендуются группами экспертов [4].

Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) рекомендует при обнаружении атипичных клеток плоского эпителия неопределенного значения (ASC-US) или клеток со слабой степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (L-SIL/CIN 1) у беременных отложить кольпоскопию на период до 6 нед. после родов, поскольку вероятность обнаружить CIN 2–3 в этих случаях после родов составляет только 3,7% [6]. Если нет никаких доказательств, подтверждающих наличие РШМ, никакое лечение не должно осуществляться во время беременности, вся терапия может быть отложена до послеродового периода. У пациенток с *cancer in situ* и с микроинвазивным процессом без каких-либо изменений рекомендуется мониторинг: кольпоскопия в любом триместре, в случае подозрения в отношении прогрессии следует выполнять модифицированную конизацию шейки матки [3].

Для уточнения предполагаемого диагноза при выявлении дисплазии эпителия шейки матки умеренной или тяжелой степени без признаков воспаления, а также при подозрении на злокачественную опухоль шейки матки по данным цитологического исследования как этап углубленной диагностики целесообразно выполнение морфологического исследования ткани шейки матки. Вопрос о методе забора материала для гистологического

исследования во время беременности остается дискуссионным. На данный момент рассматриваются несколько методов забора материала для гистологического исследования, такие как прицельная биопсия под контролем кольпоскопии, множественная квадрантная биопсия и модифицированная конизация шейки матки [7].

Часть авторов предлагают использовать множественную пункционную биопсию, учитывая то, что данный метод – наиболее щадящий и практически не вызывает осложнений. Но, по данным литературы, при таком способе забора материала была отмечена значительная частота ошибочных заключений – от 6 до 25% [7].

Ряд авторов придерживаются мнения о необходимости выполнения *модифицированной конизации шейки матки*, т.к. значительное число отклонений в репаративных процессах шейки матки возникает на стыке двух видов эпителия: плоского и цилиндрического, считают достаточной глубину конуса от 1,5 до 2,0 см вместо 3–3,5 см [7]. Используя метод модифицированной конизации, врач получает более точную информацию о патологическом процессе за счет большего числа срезов, выполненных гистологом, что дает преимущество в диагностике по сравнению с прицельной биопсией, даже выполненной из нескольких участков.

При подозрении на РШМ *прицельная биопсия* или модифицированная конизация может быть выполнена на любом сроке беременности, но следует помнить, что выполнение конусовидной биопсии на раннем сроке беременности и после 34 нед. может сопровождаться тяжелыми осложнениями: обильными кровотечениями, выкидышами, преждевременными родами [7].

При обследовании беременных сохраняется принцип двухэтапности диагностики ранних форм РШМ. Основным методом первичного выявления преклинического РШМ является цитологическое исследование (I этап).

При сомнительных и позитивных цитологических данных применяется комплекс диагностических методов: кольпоскопия, повторное цитологическое исследование и прицельная биопсия как во время беременности, так и после (II этап). Как исключение – при подозрении на инвазивный рост опухоли и при нежелании женщины прервать беременность возможно выполнение атипичной конизации (меньшего объема по сравнению с общепринятым) или клиновидной биопсии во время беременности [2].

### Лечение предрака шейки матки, ассоциированного с беременностью

Тактика ведения беременных с CIN в настоящее время выжидательная, поскольку риск прогрессирования в инвазивный рак за столь короткий промежуток времени крайне низкий – 0,0–0,4% [2]. Конизация шейки матки может быть выполнена через 6–8 нед. после завершения беременности, а именно после срочных влагалищных родов [2]. На способ родоразрешения при наличии дисплазии шейки матки разной степени тяжести могут влиять только акушерские показания.

Изменения, характерные для CIN 1, подвергаются регрессу после родов примерно в 60% случаев и остаются неизменными примерно в 30%. Прогрессирование к более сложным изменениям (CIN 3) отмечается редко – максимум у 6% пациенток. При CIN 3 процент регрессии после родов низок – около 30%, и прогрессирование наблюдается приблизительно у 10% пациенток.

Из-за низких темпов прогрессирования во время беременности в настоящее время принято считать, что для большинства пациенток будет безопасна выжидательная тактика в течение всего срока гестации, если инвазивный процесс был исключен [4].

Ряд иностранных исследователей в своих работах сообщают о значительно более высокой скорости послеродовой регрессии CIN в группе беременных, чем в группах

небеременных пациенток. Некоторые авторы предположили, что у женщин с ВПЧ-инфекцией типичный гормональный фон во время беременности индуцирует активацию вируса, что впоследствии приводит к увеличению скорости спонтанной регрессии после родов [8]. В исследовании Ahdoot et al. показано, что скорость регрессии была выше у женщин, которые не подвергались биопсии шейки матки как части дородовой оценки, по сравнению с женщинами, которые подверглись биопсии (70% по сравнению с 52%) [9]. Другие исследования свидетельствуют о корреляции между CIN и способом родоразрешения, обнаружив более высокую скорость регрессии дисплазии шейки матки после влагалищных родов по сравнению с кесаревым сечением (67% по сравнению с 13%) [4]. Возможный механизм этого может быть связан с потерей диспластического эпителия шейки матки во время созревания, открытия шейки матки и прохождения плода через родовые пути [4]. Другие исследования не сообщали о каких-либо различиях в частоте регрессии среди пациенток с влагалищными родами и кесаревым сечением [4]. У беременных пациенток с диагнозом CIN 2 – CIN 3 скорость прогрессирования в инвазивный РШМ, по данным различных авторов, разная. В своих работах Ackermann et al. и Everson et al. сообщили о скорости прогрессирования 2,4% [10] и 3% [11], в то время как Coppola et al. – о более высоком уровне в 8% [4].

### Выводы

Проанализировав данные исследований иностранных и российских ученых, стоит отметить, что при выполнении цитологического скрининга у беременных и в случае выявления в мазках картины, соответствующей дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени и даже *cancer in situ*, возможно избежать конизации шейки матки, которая может привести к самопроизвольному аборт, преждевременным родам, кровотечению

и другим осложнениям. Сегодня тактика ведения беременных с дисплазией шейки матки заключается в динамическом наблюдении, включающем в себя цитологическое исследование, кольпоскопическую оценку состояния покровного эпителия шейки матки с учетом физиологических особенностей, характерных для беременности. При подозрении на инвазивный процесс возможно использование более щадящих способов забора гистологического материала, таких как прицельная биопсия. Все дополнительные диагностические мероприятия целесообразно отложить на послеродовой период – проводить их не ранее чем через 6–8 нед. после родоразрешения. Несмотря на приведенные выше данные о частоте регресса дисплазии шейки матки, данная группа пациенток требует тщательного наблюдения, поскольку в течение 2–5 лет сохраняется высокий риск рецидива дисплазии. ■

### Список литературы

1. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // *Прак. онкология*. – 2002. – Т. 3. – №3. – С. 183–193 [Urmancheeva A.F. Rak sheyki matki i beremennost' // *Prak. Onkologiya*. – 2002. – Т. 3. – №3. – С. 183–193 (in Russian)].
2. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли женских половых органов и беременность: Пособие для врачей. – СПб.: Н-Л, 2011. – 40 с. [Urmancheeva A.F. Ul'rikh E.A. Opukholi zhenskikh polovoykh organov i beremennost': Pos. dlya vrachey. – SPb.: N-L, 2011. – 40 s. (in Russian)].
3. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy – a literature review // *Contemp Oncol (Pozn)*. – 2016. – Vol. 20 (3). – P. 193–198. doi: <https://doi.org/10.5114/wo.2016.61559>.
4. Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – P. 74. doi: [10.1186/s12884-016-0861-8](https://doi.org/10.1186/s12884-016-0861-8).
5. Insinga R.P., Glass A.G., Rush B.B. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study // *Am J. Obstet Gynecol*. – 2004. – Vol. 191. – P. 105–113. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.043>.
6. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки // *Фарматека*. – 2014. – №4. – С. 68–70 [Ul'rikh E.A., Verbitskaya E.A., Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F. Taktika vedeniya beremennosti pri preinvazivnom rake sheyki matki // *Farmateka*. – 2014. – №4. – С. 68–70 (in Russian)].
7. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 288 с. [Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E. Onkoginekologiya v praktike ginekologa. – М.: GEOTAR-Media, 2015. – 288 s. (in Russian)].
8. Serati M., Uccella S., Laterza R.M. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy // *Acta Obstet Gynecol*. – 2008. – Vol. 87. – P. 1296–300. doi: [10.1080/00016340802482986](https://doi.org/10.1080/00016340802482986).
9. Ahdoot D., Van Nostrand K.M., Nguyen N.J. et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period // *Am J. Obstet Gynecol*. – 1998. – Vol. 178. – P. 1116–1120. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70310-2).
10. Ackermann S., Gehrsitz C., Melhorn G., Beckman M.W. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2006. – Vol. 85. – P. 1134–1137. doi: [10.1080/00016340600555926](https://doi.org/10.1080/00016340600555926).
11. Everson J.A., Stika C.S., Lurain J.R. Postpartum evolution of cervical squamous intraepithelial lesions with respect to the route of delivery // *J Lower Genit Tract Dis*. 2002. Vol. 6. P. 212–217.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №15, 2017 г., стр. 1084–1086  
Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

## Чем опасна высокая температура тела в I триместр беременности?

Несколько десятилетий назад ученые заметили, что повышение температуры тела в I триместр беременности может приводить к формированию у будущего ребенка пороков сердца или деформаций лица, таких как расщелина мягкого и твердого неба. Механизм патологического влияния лихорадки долгое время оставался неизвестным и являлся предметом споров. В ходе новой работы специалисты Медицинского центра Университета Дьюка (Duke University Medical Center), США, определили, что повышенная температура тела сама по себе не является основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению пороков развития на сроке 3–8 нед гестации. Выводы, опубликованные в журнале «Science Signaling», были получены при изучении эмбрионов лабораторных животных и птиц.

Для определения влияния повышенной температуры тела на развитие плода ученые исследовали рыбок данио и куриные эмбрионы. Они выявили, что клетки нервного гребня, из которых развиваются сердце, лицо и челюсти, отличаются повышенной температурной чувствительностью. В частности они имеют чувствительные к температуре ионные каналы, которые часто отмечаются в сенсорных нейронах. В ходе исследования ученые разработали неинвазивную магнитную технологию, позволяющую создать условия, сходные с повышением температуры тела, в двух чувствительных каналах нервного гребня – TRPV1 и TRPV4. Такое воздействие приводило к формированию у эмбрионов черепно-лицевых деформаций и пороков сердца, таких как удвоение легочной артерии, тетрада Фалло и др. Тип порока зависел от того, когда повышалась температура тела, – в период формирования сердца, лица или головы. При этом не удалось определить, влияет ли степень и продолжительность лихорадки на выраженность нарушений развития.

Автор работы доктор Эрик Беннер (Eric Benner) отметил, что полученные результаты свидетельствуют о том, что часть врожденных пороков развития можно предотвратить при своевременном применении парацетамола при повышенной температуре тела в I триместр беременности. Он надеется, что специалисты начнут сообщать женщинам, планирующим беременность, не только о необходимости применения витаминов, в том числе фолиевой кислоты, но и о важности безотлагательного обращения к врачу при повышении температуры тела и приеме препаратов для ее нормализации. Э. Беннер подчеркнул: «Несмотря на то что большинство специалистов советуют беременным избегать приема лекарственных препаратов, применение парацетамола при лихорадке – безопасный и эффективный метод профилактики нарушений развития плода». Другие типы нестероидных противовоспалительных препаратов, например ибупрофен или ацетилсалициловая кислота, также снижают повышенную температуру тела, однако их применение часто ограничено в период беременности.

*Duke University Medical Center (2017) How fever in early pregnancy causes heart, facial birth defects: Research in animals suggests some defects could be prevented with a fever reducer. ScienceDaily, Oct. 10 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/10/171010144407.htm>).*

*Hutson M.R., Keyte A.L., Hernández-Morales M. et al. (2017) Temperature-activated ion channels in neural crest cells confer maternal fever-associated birth defects. Science Signaling, Oct. 10 [Epub. ahead of print].*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Прием витаминов в период беременности снижает риск рождения ребенка с аутизмом

Ученые Дрексельского университета (Drexel University), Филадельфия, США, в ходе новой работы определили, что применение беременной мультивитаминных препаратов является эффективным методом снижения риска развития аутизма у ее будущего ребенка. Полученные результаты исследователи представили в журнале «The BMJ».

Аутизмом, или расстройствами аутистического спектра (РАС), специалисты называют состояния, влияющие на развитие ребенка, что проявляется нарушениями поведения, общения и социальных навыков. Кроме того, у пациентов с аутизмом возможны нарушения интеллекта, проблемы с мышлением и обучением. По оценкам специалистов Центров по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), в настоящее время РАС отмечают чаще, чем раньше. Признаки патологии сегодня выявляют у 1 из 68 детей, а в 2002 г. – у 1 из 150.

Не вызывает сомнений у специалистов тот факт, что развитие патологии начинается в антенатальный период, причем вклад генетических факторов составляет, по данным различных исследований, от 50 до 80%. В ходе предыдущих работ ученые пришли к выводу, что диета будущей матери в период беременности может влиять на риск развития аутизма у ребенка. Так, в ходе работы, проведенной в 2013 г., стало известно, что наименьший риск возникновения РАС у детей, чьи матери в период беременности регулярно употребляли продукты питания с высоким содержанием омега-3- и омега-6-жирных кислот.

### Мультивитамины и риск развития аутизма

В указанной работе ученые проанализировали данные 273 107 пар «мать – ребенок», в которых дети родились в 1996–2007 гг. За состоянием здоровья последних ученые наблюдали до 2011 г. (до достижения ими 4–15 лет). Оцени-



вая составы витаминно-минеральных препаратов, применяемых их матерями в период беременности, ученые распределили участниц на 6 групп: применявших только препараты железа, только фолиевую кислоту, железо и фолиевую кислоту, только мультивитамины, мультивитамины с железом и мультивитамины с фолиевой кислотой.

Исследователи определили, что наименее склонны к развитию РАС с нарушениями умственного развития были дети, чьи матери применяли в период беременности мультивитамины с добавлением железа и фолиевой кислоты или без них. Взаимосвязей между приемом железа и фолиевой кислоты и снижением риска возникновения аутизма ученые не выявили.

Необходимость проведения дополнительных исследований

Автор работы доктор Брайан К. Ли (Brian K. Lee) отметил наблюдательный характер данного исследования, что не дает возможность определить наличие причинно-следственных связей. Однако он полагает, что полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительного изучения взаимосвязи между пренатальным воздействием витаминов на плод и возникновением аутизма в будущем. В то же время доктор подчеркнул, что изучение влияния пищевых продуктов на развитие отдельных патологий обычно ограничено материнскими характеристиками, а именно на диетическую модель могут оказывать влияние социально-экономические факторы состояния здоровья и особенности поведения.

Ученые указали на некоторые ограничения данной работы. Так, информацией о витаминах, которые применяли беременные, специалисты интересовались на первом приеме. Возможно, в дальнейшем будущие матери дополняли прием еще какими-либо препаратами, но не отмечали этого при общении с врачами.

*DeVilbiss E.A., Magnusson C., Gardner R.M. et al. (2017) Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. BMJ, Oct. 04 [Epub. ahead of print].*

*Lyall K., Munger K.L., O'Reilly E.J. et al. (2013) Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. Am. J. Epidemiol., 178(2): 209–220.*

*Whiteman H. (2017) Could multivitamin use in pregnancy protect children from autism? Medical news today, Oct. 5 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/319660.php>).*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Местные гормональные препараты безопасны для женщин в период менопаузы

Заместительная гормональная терапия препаратами эстрогена не повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака у женщин в период менопаузы – к такому выводу в ходе новой работы пришли американские ученые. Они оценивали вероятность развития инсульта, ишемической болезни сердца, переломов, рака молочной железы, эндометрия, прямой кишки, тромбоза легочной артерии и глубоких вен при интравагинальном применении эстрогена.

В ходе предыдущих работ ученые определили, что пероральный прием препаратов эстрогена повышает риск образования тромбов и развития инсульта, а при одновременном применении их с прогестероном – инвазивного рака молочной железы. Вульвовагинальная атрофия (ВВА) в период постменопаузы является частым результатом снижения уровня эстрогена. Она характеризуется диспареунией, ощущением сухости во влагалище, болезненностью и дизурией. Специалисты из Североамериканского общества по проблемам менопаузы (North American Menopause Society) для лечения пациентов с данным состоянием рекомендуют применять негормональные увлажняющие средства, а в тяжелых случаях – интравагинальные препараты эстрогена с низкими дозами гормона. Такой метод введения позволяет избежать системного воздействия препарата и способствует быстрому устранению симптомов. Однако с какими побочными эффектами ассоциирован такой тип терапии, ранее известно не было.

Участницами исследования стали 764 женщины с симптомами ВВА в период постменопаузы. Они были поделены на 4 группы. Участницы первой группы интравагинально применяли препарат эстрогена с 4 мкг действующего вещества, 2-й группы – с 10 мкг, а 3-й – с 25 мкг. Представительницы 4-й группы получали плацебо. Проанализировав состояние участниц через 12 нед исследования, ученые пришли к выводу, что те из них, которые применяли препараты эстрогена, значительно чаще, чем женщины, принимавшие плацебо, отмечали улучшение состояния и были удовлетворены действием препаратов ( $p < 0,05$ ). Большинство из них заявили о своем желании продолжить местную гормональную терапию после завершения работы.

Такие результаты позволили ученым говорить о высокой степени приемлемости интравагинальных форм препаратов эстрогена и их эффективности при купировании симптомов ВВА. Кроме того, авторы исследования подчеркнули, что в ходе данной работы они впервые изучали потенциальные неблагоприятные последствия использования указанных лекарственных форм и пришли к выводу, что вагинальные препараты являются безопасными средствами для устранения мочеполювых симптомов, связанных с менопаузой.

*Kingsberg S.A., Krull R., Goldstein I. et al. (2017) Patient acceptability and satisfaction with a low-dose solubilized vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR. Menopause, 24(8): 894–899.*

*University of California — Los Angeles Health Sciences (2017) For post-menopausal women, vaginal estrogens do not raise risk of cancer, other diseases. Medical News Today, Aug. 18 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/319045.php>).*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Нарушение сна может приводить к преждевременным родам

У беременных с нарушениями сна, такими как апноэ во сне или бессонница, повышен риск наступления преждевременных родов – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UC San Francisco), США. Результаты данного исследования, в котором впервые была изучена взаимосвязь между особенностями сна и исходами родов, опубликованы онлайн в журнале «Obstetrics & Gynecology».

Объектом данного исследования были не изменения сна, которые часто отмечают в период беременности, а патологические нарушения. Их распространенность неизвестна, поскольку специалисты редко диагностируют их у беременных. В ходе исследования ученые сравнили исходы беременности у 2265 женщин с расстройствами сна, которые были диагностированы в период беременности и у такого же количества женщин без проблем со сном, но с сопоставимым анамнезом, способствующим преждевременным родам, например курение в период беременности или диагностированная гипертоническая болезнь.

Учитывая большой размер выборки, исследователям удалось оценить наличие взаимосвязи между различными типами расстройств сна и вариантами преждевременных родов (ранними, самопроизвольными и искусственно инициированными вследствие состояния матери или ребенка). Оказалось, что распространенность преждевременных родов, произошедших до 37-й недели гестации, среди женщин с нарушениями сна составляла 14,6%, а среди беременных без данных патологий – 10,9%. Более того, ранние преждевре-

менные роды – до 34-й недели гестации – в 2 раза чаще происходили у женщин с апноэ во сне и бессонницей, чем у здоровых.

Автор работы доктор Дженнифер Фелдер (Jennifer Felder) отметила, что полученные результаты подтвердили их предположение о том, что преждевременные роды могут быть обусловлены именно нарушениями сна, а не другими причинами. Она подчеркнула, что женщины, у которых были диагностированы расстройства сна, наверняка имели очень выраженные симптомы патологии. Вполне вероятно, что распространенность изучаемых заболеваний была бы намного выше, если бы больше женщин были обследованы специалистами для выявления данных расстройств. В ходе предыдущих работ ученые получили доказательства, что в общей популяции при нарушениях сна эффективны методы когнитивной поведенческой терапии. Их преимущества для беременных заключаются в отсутствии фармакологических воздействий, однако эффективность подобного лечения у данной группы пациенток ранее не изучалась.

Ученые подчеркнули, что преждевременные роды, особенно ранние, часто сопровождаются развитием тяжелых осложнений у ребенка и матери, и советуют специалистам внимательно изучить полученные результаты. Своевременное лечение при расстройствах сна, по мнению исследователей, может быть одним из способов снижения риска преждевременных родов.

*Felder J.N., Baer R.J., Rand L. et al. (2017) Sleep disorder diagnosis during pregnancy and risk of preterm birth. Obstetr. Gynecol., August 08 [Epub. ahead of print].*

*University of California — San Francisco (2017) Sleep disorders linked to preterm birth in large California study: Insomnia, sleep apnea nearly double the risk of a preterm delivery before 34 weeks. ScienceDaily, August 08 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/08/170808182345.htm>).*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



## Хромосомный микроматричный анализ проводится впервые в Казахстане и только в Центре молекулярной медицины

Хромосомный микроматричный анализ (Microarray test) позволяет исследовать структуру всего генома с высоким разрешением в одном исследовании – 245 цитогенетически-значимых синдромных регионов (все хромосомы человека, все микроделеционные и микродупликационные синдромы, сложные хромосомные перестройки) и более 980 функционально-значимых генов.

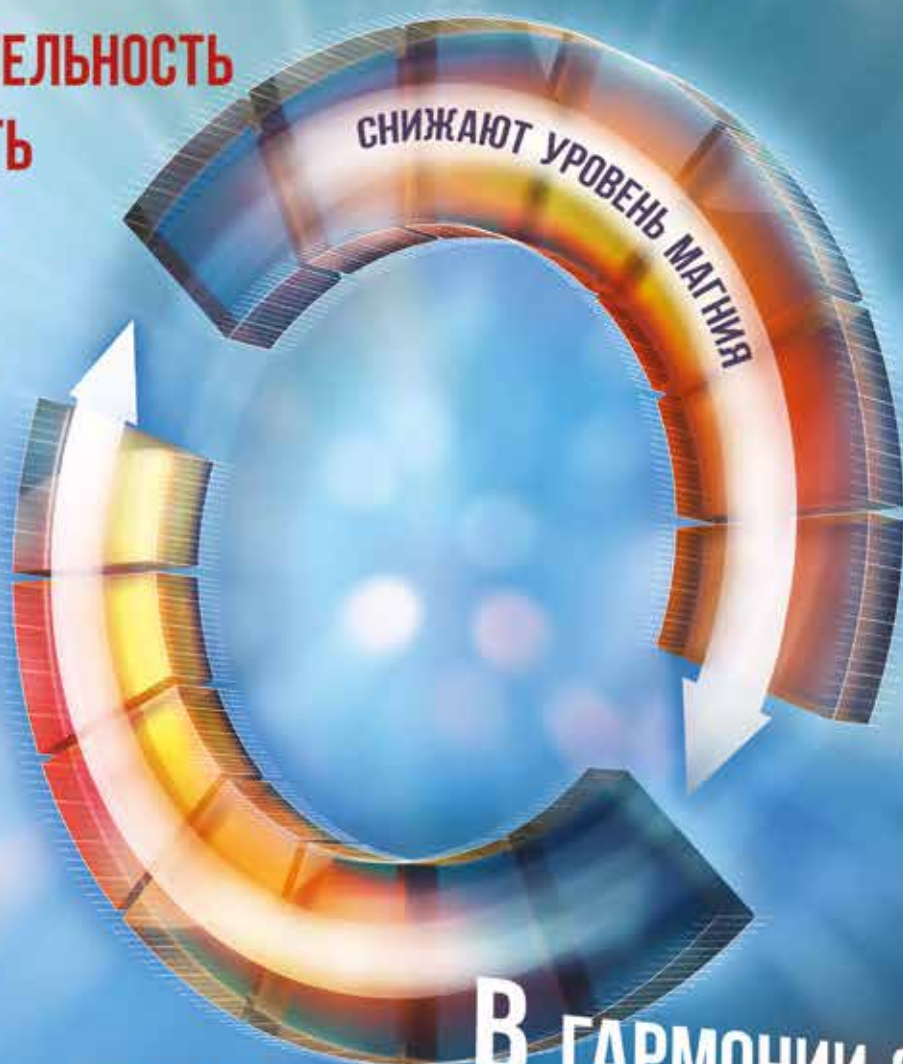
### Показания к проведению:

- Задержка психомоторного развития или умственная отсталость.
- Расстройства аутистического спектра.
- Эпилепсия.
- Нарушение поведения.
- Дифференциальная диагностика микроделеционных синдромов.
- Врожденные пороки развития.

Данный тест проводится в Центре молекулярной медицины, мы находимся по адресу: г. Алматы, ул. Айтиева, 130



**РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ  
НЕРВОЗНОСТЬ  
УСТАЛОСТЬ**



**МАГНИЙ**

**МАГНЕ В<sub>6</sub>® ПРЕМИУМ**

**В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!**

**ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:**

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

**Показания к применению:**

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

**Способ применения и дозы:**

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

**Дети:**

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

**Беременность и период лактации:**

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

**Особые указания:**

**ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.**

**Побочные явления:**

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

**Условия отпуска:**

**Без рецепта**

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

