

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

Как предотвратить ЭКО?

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Эрозия, эктопия
и эктропион шейки матки**

**Этиотропное
лечение пациенток
с инфекционным генезом
невынашивания**

**Первые результаты
молекулярно–
генетической диагностики
синдрома X–фрагильной
хромосомы в Казахстане**

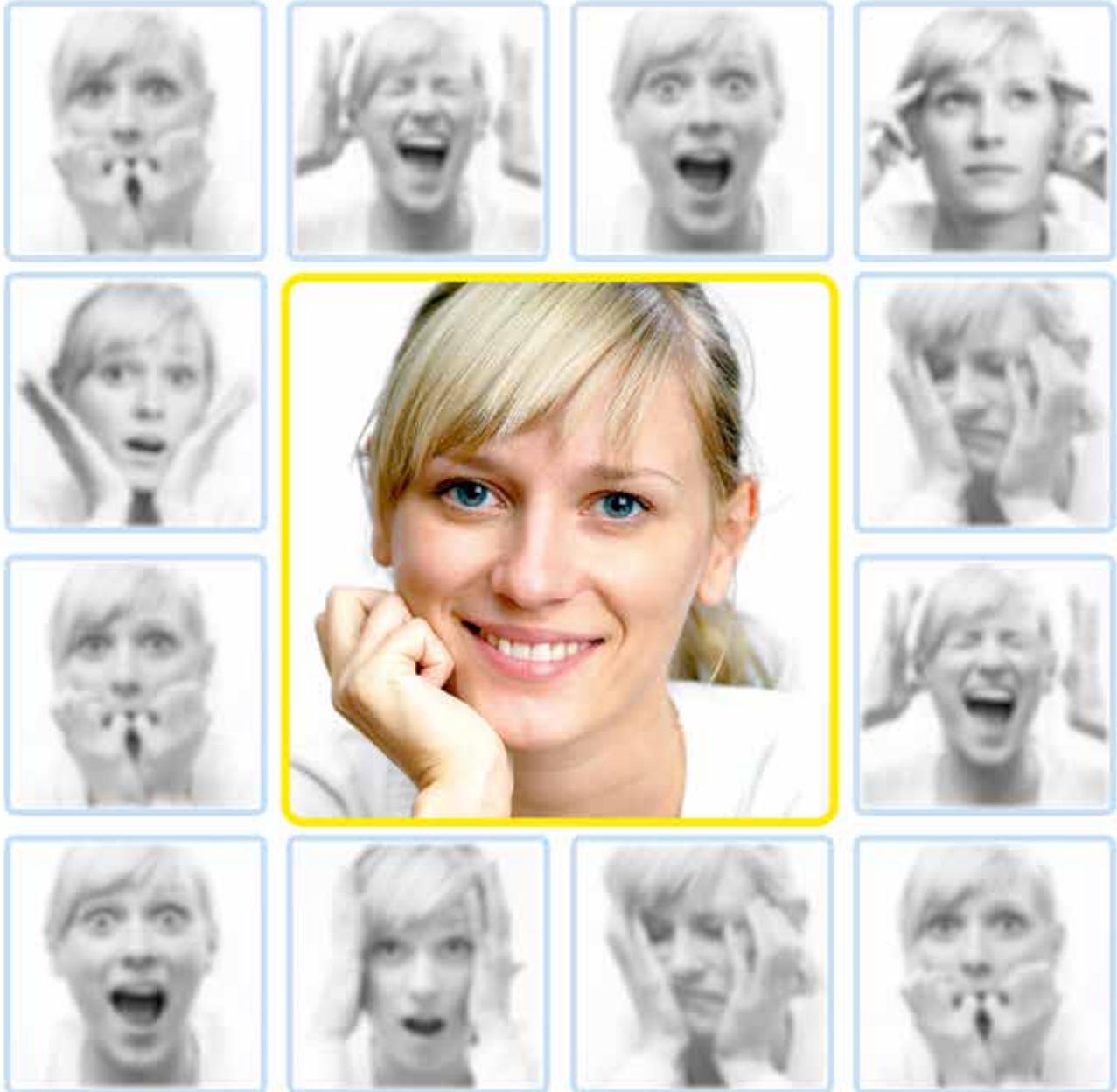
**Патология шейки матки
какие задачи стоят перед
врачом гинекологом?**



№ 7 (68), 2016

Гинекология





Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, тревожные состояния легкой степени, преходящая усталость, незначительные нарушения сна; признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца); мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Взрослые: по 6-8 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Дети: по 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) по 4-6 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим стаканом воды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея; абдоминальная боль; кожные реакции; аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием с леводопой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Этот лекарственный препарат предназначен для взрослых и детей старше 6 лет. Беременность и период лактации. При необходимости магний может применяться при любом сроке беременности по назначению врача. Каждый компонент, магний или витамин В₆ индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В₆ в период лактации 20мг/день.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

PK-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018



Перед применением внимательно прочтите инструкцию. Копданар ағында нұсқаулықты мұқият оқиға шығыңыз.

МАГНЕ В₆

Магний (Mg++) - 48 мг + пиридоксин гидрохлорид - 5 мг

Магний (Mg++) - 48 мг + пиридоксин гидрохлорид - 5 мг

50 таблеток, покрытых оболочкой. Для приема внутрь. Көбікпен қапталған 50 таблетка, ішке қабылдауға арналған

PK-ЛС-5-№019802

KP-ДЗ-5-№019802

SANOFI

SANOFI

www.sanofi.kz
 ТОО «Санofi-авентис Қазақстан»
 г.Алматы, ул. Фурманова 187Б
 Тел: 8 (727) 244 50 98
 Факс: 8 (727) 258 25 98

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

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)
Джустипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев 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)
Табева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нағима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

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:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 7 (68), 2016
Гинекология

Уважаемые коллеги!



Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», впервые посвященный гинекологии. Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации.

Этот выпуск открывает интервью с президентом Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, д.м.н., профессором, членом-корреспондентом НАН РК, В.Н. Локшиным, в котором он рассказывает о проблемах бесплодия и развитии вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане, у истоков которых он стоял, каких успехов достигли ВРТ в нашей стране.

Мы публикуем Клинический протокол диагностики и лечения: Эрозия, эктопия и эктропион шейки матки.

В Клубе гинекологов представлен системный взгляд на патологию шейки матки.

На страницах журнала вы найдете статьи, посвященные таким грозным заболеваниям, как рак шейки матки, яичников, эндометриоз яичников, гигантская тератома яичника. Много нового узнаете о современных методах терапии вагиноза, цервицита, подтвержденных клиническими исследованиями, о широких возможностях магнитно-резонансной томографии при исследовании таза.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IX Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2016.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

26-27 октября в г. Алматы

28 октября в г. Шымкент

С программой Конгресса можно ознакомиться на сайте www.chil.kz с 1 октября 2016 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ

Как предотвратить ЭКО?6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Эрозия, эктопия и эктропион шейки матки10

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Профилактика субинволюции матки в послеоперационном периоде препаратом дезаминокситоцин. *Т.Г. Кравцова, С.Ш. Исенова, Г.А. Хамзина, К.Ш. Батырханова, Е.В. Самарцева*18

Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями.
М.Р. Хайрутдинова, Л.Д. Эгамбердиева22

Этиотропное лечение пациенток с инфекционным генезом невынашивания.
Ю.Д. Костина, Я.Г. Турдыбекова, Р.В. Воробьева28

Two sides of the same coin – an interview study of Swedish obstetricians' experiences using ultrasound in pregnancy management. *Annika Åhman, Margareta Persson, Kristina Edvardsson, Ann Lalos, Sophie Graner, Rhonda Small and Ingrid Mogren*32

Влияние препаратов фолиевой кислоты на течение и исход беременностей у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе. *Е.А. Сандакова, Е.О. Гостева*40

ОБЗОРЫ

Два пути развития серозного рака яичников. *К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева*44

Роль биопленок в патогенезе бактериального вагиноза.
Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева, Г.Т. Биржанова50

Роль дефицита магния в акушерской патологии.
Е.А. Горбатова, И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова53

Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза.
Э.Р. Довлетханова58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай гигантской тератомы яичника у юной пациентки. *В.Б. Цхай, И.С. Брехова, О.И. Котова, А.А. Андреева, М.Я. Домрачева, В.Н. Коновалов, Н.М. Ковтун*64

Микоплазменная инфекция у женщины с вагинитом, цервицитом, бесплодием. *Н.И. Чернова*67

КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Патология шейки матки какие задачи стоят перед врачом гинекологом?
Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко70

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

МРТ в гинекологической практике. *В.А. Рогожин*80

Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза. *И.В. Хамаганова*89

Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников.
И.В. Сахаутдинова, Г.Т. Мустафина, Р.Н. Хабибуллина, Е.И. Яркина94

Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности. *Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк*98

Первые результаты молекулярно-генетической диагностики синдрома X-фрагильной хромосомы в РК. *Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.Т. Садырбекова, А.В. Ге, А.Г. Байысбекова* 104

НОВОСТИ 108

IX Международный конгресс – 2016

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



26-27 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

28 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые

Казахстана, России, Украины

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz



Как предотвратить ЭКО?

Репродуктивное здоровье является одной из приоритетных областей глобального здравоохранения. Бесплодие, невозможность забеременеть в течение длительного периода после незащищенного полового акта является критически важным, но зачастую пренебрегаемым аспектом репродуктивного здоровья. Невозможность иметь детей влияет на пары любой национальности в любой стране, вызывая эмоциональный и психологический стресс у мужчин и женщин. Многие факторы, в том числе физиологические, генетические, экологические и социальные, способствуют бесплодию. Об этом и многом другом разговор с президентом Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, д.м.н., профессором, членом-корреспондентом НАН РК, В.Н. Локшиным.

– Какова статистика по бесплодию в Казахстане?

– Точной статистикой по бесплодию в нашей стране не располагает никто. Дело в том, что имеющиеся статистические данные являются неполными. Проблема заключается в отчетности, которую ведут и сдают только государственные учреждения, а ведь еще есть множество частных центров. Поэтому существующие на сегодняшний день данные приблизительны. В 90-е годы в РК велось изучение бесплодия, и оно составляло примерно 15%. Думаю, что тенденции к значительному изменению этой цифры нет, что подтверждается в целом и мировыми средними показателями.

Причины бесплодия многообразны, примерно в 40% случаев это женское бесплодие или мужское, и в 20% – комбинированное бесплодие. На сегодняшний день частота бесплодия выше в городах, что связано с большим количеством аборт, более высокой частотой воспалительных заболеваний, упрощенным отношением к половой жизни. В целом же и в сельских областях бесплодие достигает 12–13%.

– Как решаются проблемы бесплодия в РК?

– С 2010 года лечение бесплодия включено в гаранти-

рованный объем бесплатной медицинской помощи в нашей стране. За последние 20 лет в Казахстане сделано достаточно много в плане методов лечения, и сегодня мы знаем, что не менее 40% пар, имеющих проблемы с деторождением, нуждаются в проведении ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий). Остальным 60% могут помочь обычные методы лечения: консервативное, противовоспалительное, гормональное, в конце концов, хирургическое, то есть коррекция нарушенных в организме процессов. Когда же все эти методы неэффективны, тогда есть необходимость в проведении ВРТ, которые следует делать сразу после постановки диагноза. Например, если наблюдается непроходимость обеих маточных труб у женщины или число сперматозоидов ниже 5 млн. у мужчины – это абсолютные показания для ВРТ. Существует множество и относительных показаний, когда, например, женщина в течение длительного времени неэффективно лечится от эндокринного бесплодия, при неэффективной хирургической реконструкции маточных труб, эндометриозе, неясных формах сперматогенеза у мужчин и т.д. Но в случае относительных показаний не рекомендуется ле-

читься больше 1 года, а прибегать к ВРТ.

– Назовите основные вехи ВРТ в Казахстане?

– В 1995 году была открыта первая лаборатория в центре репродукции человека под руководством Тамары Джусубалиевой. 1996 г. – рождение первого в Казахстане «ребенка из пробирки». ИКСИ (Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку), суррогатное материнство, донорство клеток, заморозка эмбрионов, внедрение генетической диагностики, – все это важные этапы развития ЭКО. Таким образом, за эти 20 лет все лучшее, что накоплено в ВРТ, существует и в Казахстане. Важным событием следует считать и создание КАРМ, и первого научно-практического журнала «Репродуктивная медицина». В 2015 году в стране выпущено первое практическое руководство по ЭКО. Важно, что ВРТ в Казахстане сегодня развивается так, как развивается во всем мире.

– Каковы причины бесплодия?

– Говоря о бесплодии, важно понять, что бесплодие – это конечный этап течения многих заболеваний репродуктивной системы. Необязательно любое



воспалительное заболевание приводит к бесплодию, но при длительном и тяжелом течении оно может привести к непроходимости маточных труб у женщин, семенных протоков у мужчин, что, в свою очередь, вызывает бесплодие. Причин бесплодия весьма много, и они разнообразны. Бесплодие может возникать при эндокринном нарушении в пубертатном периоде у мальчиков и девочек, в результате раннего аборта у девочек, паротита у мальчиков. До 30% женщин, страдающих ожирением, имеют проблемы с деторождением, то же самое наблюдается и у мужчин. Но несмотря на великое множество причин, многие из них можно предотвратить. Поэтому в первую очередь необходимо задуматься о профилактике. Ведь огромные суммы, которые мы тратим на лечение, можно сэкономить, организовав правильную профилактику.

– Что такое правильная профилактика?

– Правильная профилактика включает правильную по-

ловую жизнь, контрацепцию, защиту от инфекций, передающихся половым путем, предупреждение детских инфекций и т.д., т.е. проведение мер первичной профилактики. Вторичная профилактика заключается в своевременном лечении гинекологических заболеваний женщин и заболеваний урогенитальной области мужчин. Например, эндометриоз у женщин. Порой женщины проходят через ряд хирургических операций, хотя достаточно одной, чтобы понять, что это неизлечимо. Если женщина не беременеет после операции в течение полугода, следует назначать процедуры ЭКО (экстракорпорального оплодотворения). Не стоит снова и снова делать операции, истощая резерв яичников женщины.

Поэтому, когда мы говорим о бесплодии, следует привлекать гинекологов женских консультаций, врачей-андрологов, урологов, терапевтов, эндокринологов, – все они в той или иной мере участвуют в процессе лечения супружеских пар. Если они правильно подходят к их лече-

нию, то пары вовремя приходят в клинику ВРТ.

Практический случай: женщина 42 лет. Пять лет назад ей удалили обе маточные трубы по поводу серьезного воспалительного процесса. ВРТ следовало делать через три месяца после операции, а не ждать 5 лет. Допускаю, что не было финансовой возможности. Но в любом случае, так долго ждать не следовало, тем более до 42 лет. Женщины сегодня занимаются карьерой или по каким-то другим причинам откладывают деторождение на неопределенный срок, решая рожать ближе к 40 годам. Но после 40 лет эффективность ВРТ составляет не более 1–2%. Даже если не решены личные вопросы в жизни, женщины сейчас имеют возможность криоконсервировать свои яйцеклетки и родить детей позже. Или прибегнуть к суррогатному материнству, что законодательно разрешено в РК.

Не делать аборт, не пить лекарства во время беременности... Только применяя все эти меры, можно снизить возникновение показаний для ЭКО.

– Понятно, что причин бесплодия множество. Но если все условно разделить на относящиеся к пациентам и врачам, что Вы можете сказать о нерадивых врачах?

– Сейчас выучиться на врача можно за 10 лет. Раньше учили 7 лет. Самое главное, мы должны быть уверены, что после окончания вуза врач знает и умеет то, что должен знать и уметь. Любая медицинская специальность в стране должна быть стандартизирована. Говоря о врачах, следует различать нерадивых, тех, что проявляют халатность, небрежность, отказываются оказывать помощь – таких нужно наказывать – и тех, кто допускает врачебные ошибки. В случае врачебной ошибки наказания быть не должно! Врач тем и силен, что готов признать свою ошибку, чтобы его коллеги могли учесть его опыт и не допустить ее повторения в своей практике. У каждого практикующего врача встречаются и ошибки, и смерти пациентов, бывают диагностические ошибки. Их надо уметь признавать, но они никогда не делаются умышленно, преднамеренно. Многие заболевания проходят нетипично, для выявления ошибок необходима тщательная экспертиза. К сожалению, люди будут умирать всегда, врачам на роду это написано. В моей практике женщины умирали при родах, имея серьезное заболевание, например, порок сердца.

Врача нельзя запугивать и наказывать, иначе врач станет трусливым и боязливым, а это уже не врач. Мы потеряем хирургов, гинекологов, никто не придет в профессию. Если врачей привлекать к уголовной ответственности, кто будет работать? Престиж профессии уже и так опущен. Но у нас ведь есть и много самоотверженных практикующих специалистов. Нельзя всех мешать в одну кучу. Говоря о врачах астанинского перинаталь-

ного центра, которым был вынесен приговор 11 апреля, один из них был признан лучшим врачом в 2012 году. Это хороший доктор! И как правило, именно хорошие страдают, потому что именно они стоят на передовой. К тяжелым случаям плохих докторов не допускают. В критических случаях именно лучшие берут на себя ответственность и идут к тяжелым пациентам! И за это их еще и наказывают? Мы рискуем потерять лучших врачей при таком подходе. Если врачей бить по рукам и не допускать к практике, мы скоро вообще лишимся профессионалов.

У нас есть проблемы в медицинском образовании, их пытаются решать. Раньше с 5-летним обучением врачи выпускались более подготовленными, чем нынешние резиденты. У нашего медицинского университета до сих пор нет клинических баз. В цивилизованных странах акушер-гинеколог, например, умеет делать все. У нас же он может проводить только одну операцию, потому что его не допускают к другим. А сертификат выдается всем общего формата. У нас есть хирурги, которые оперируют один раз в месяц, два месяца. А хирург должен оперировать каждый день и не по разу. То же самое с гинекологами.

Медицина стала частной и платной. А врач не должен зависеть материально от пациента, у него должна быть достойная зарплата. С низкой зарплатой никакой врач не сможет позволить себе поехать на конгресс, конференцию поучиться чему-то. У столичных врачей еще есть возможность что-то увидеть и подучиться, а как быть сельским врачам? Естественно, они отстают, страдает профессионализм. Даже приезжая в город на повышение квалификации, сельским врачам порой поесть не на что, поэтому циклы усовершенствования сокращают, чтобы люди быстрее уехали назад.

При этом, согласен, есть грамотные врачи. И вымогательство в медицине, как и в любой другой сфере, совершенно недопустимо. Если врач обещает что-то сделать, требуя денег, он нарушает не только медицинские, но и правовые законодательные нормы.

Нам нужно анализировать мировой опыт, врача следует защищать и страховать. Но одновременно нужно поднимать планку требований к врачам. И эти процессы должны идти параллельно.

– Какие три проблемы Вы бы выделили для решения проблем профилактики ЭКО?

– 1. Репродуктивное здоровье мальчиков и девочек. Следует вести воспитательную и просветительскую работу среди детей и подростков, чтобы предотвратить раннюю заболеваемость. У нас существует подростковая беременность, подростковый сифилис и гонорея, туберкулез у молодых женщин, который вызывает непроходимость маточных труб, т.е. 100% бесплодие и др. Это значительные проблемы с заболеваемостью.

2. Профессионализм врачей акушеров-гинекологов, андрологов, урологов. Своевременная постановка диагноза, правильное лечение и своевременное направление в клинику ВРТ.

3. Повышение планки требований к клиникам ЭКО. Необходимо разрабатывать стандарты клиник и стандарты специалистов для их корректной аттестации.

– Что бы Вы пожелали для развития ВРТ в Казахстане?

– 100% доступности для всех нуждающихся женщин, как это делается во Франции, Израиле и др. развитых странах.

– Спасибо за интервью!

Елена Сон

Клинический протокол диагностики и лечения: Эрозия, эктопия и эктропион шейки матки

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
от 20 ноября 2015 года
Протокол №16

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Эрозия, эктопия и эктропион шейки матки

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ–10:

N86 эрозия и эктропион шейки матки

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ПАП-тест – тест Папаниколау

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РШМ – Рак шейки матки

HSIL – высококачественное поражение плоского эпителия

AGC – атипичный железистый эпителий

ASC – атипичные клетки плоского эпителия

ASC-US – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения

LSIL – низкокачественное поражение плоского эпителия

LEEP – электрорадиохирургическая петлевая эксцизия

(конизация) шейки матки

LLETZ – большое петлевое иссечение зоны трансформации

5. Дата разработки протокола: 2015 год

6. Категория пациентов: взрослые женщины

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, врачи акушер-гинекологи

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Критерии, разработанные Канадской Целевой группой Профилактического Здравоохранения (Canadian Task Force on Preventive Health Care) для оценки доказательности рекомендаций

Уровни доказательности	Уровни рекомендаций
I: Доказательность основана, по крайней мере, на данных одного рандомизированного контролируемого исследования	A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-1: Доказательность основана на данных контролируемого исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации	B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-2: Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного или исследования типа «случай-контроль», предпочтительно многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами)	C. Существующие свидетельства являются противоречивыми и не позволяют давать рекомендации за или против использования клинического профилактического воздействия; однако другие факторы могут влиять на принятие решения
II-3: Доказательность основана на данных сравнительного исследования с вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых экспериментальных испытаний (например, такие как результаты лечения пеницилином в 1940-х) могли также быть включены в эту категорию	D. Существуют достоверные свидетельства, чтобы давать рекомендацию в пользу отсутствия клинического профилактического действия
III: Доказательность основана на мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов	E. Существуют доказательные данные, чтобы рекомендовать против клинического профилактического действия
	L. Существует недостаточно доказательных данных (в количественном или качественном отношении, чтобы давать рекомендацию; однако, другие факторы могут влиять на принятие решения)

8. Определение [1]:

Эрозия (истинная эрозия) – заболевание шейки матки, при котором наблюдается дефект эпителия, покрывающего влажную часть шейки матки.

Эктопия (псевдоэрозия) – заболевание шейки матки, при котором происходит смещение границ высоко-го цилиндрического эпителия эндоцервикса за пределы наружного зева на влагалищную часть шейки матки.

Эктропион – это выворот слизистой оболочки цервикального канала.

9. Клиническая классификация [1, 2]

Классификация эрозии (истинной эрозии):

- воспалительная;
- травматическая;
- трофическая (при наличии опущения и выпадения шейки матки).

Классификация эктопии [1, 2]:

По этиопатогенезу:

- врожденная (влияние высокого уровня гормонов материнского организма);
- приобретенная (в период пубертата отмечается быстрый рост мышечных структур шейки матки с отставанием пролиферативного процесса в многослойном плоском эпителии).

По клиническому течению:

- неосложненная форма;
- осложненная форма (сочетание с цервицитом, вагинитом);

По гистологическому строению:

- железистая (фолликулярная) – множество железистых ходов;
- папиллярная (сосочковая) – разрастание стромы;
- эпидермизирующая (заживающая) – участки цилиндрического эпителия замещаются многослойным плоским в результате метаплазии резервных клеток или «наползания» клеток плоского эпителия с периферии на зону эктопии.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: нет

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне [2]:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование – общий гинекологический осмотр;
- мазок на степень чистоты влагалища;
- цитологическое исследование мазков с шейки матки (ПАП-тест);
- кольпоскопия.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне [2]:

- ОА с определением времени свертываемости крови;
- микрореакция;
- ВИЧ (при подготовке к хирургическому лечению);
- жидкостное цитологическое исследование соскоба шейки матки и цервикального канала;
- ПЦР на хламидии (ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПГ 2 – для определения онкогенного риска вируса папилломы человека) (УД – ПС);

- прицельная биопсия (для верификации диагноза при подозрении на интраэпителиальную неоплазию, рекомендуется производить забор ткани с патологического участка под контролем кольпоскопии) (УД – IA);

- выскабливание цервикального канала с последующим исследованием соскоба (необходимо в случаях, когда не визуализируется стык цилиндрического и многослойного плоского эпителия, при результате ПАП-теста AGC, и у женщин старше 45 лет) (УД – ПВ).

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез (характер возникновения и проявления болевого синдрома) [2]:

Жалобы:

- слизистые выделения из половых путей;
- гнойные выделения из половых путей;
- межменструальные кровянистые выделения из половых путей;
- контактные кровянистые выделения из половых путей.

Анамнез:

- наличие онкозаболеваний у близких родственников;
- особенности менструальной детородной функции (количество родов, аборт, характер контрацепции);
- перенесенные гинекологические заболевания (срок и длительность выявления патологии шейки матки).

12.2 Физикальное обследование:

При гинекологическом осмотре:

Эрозия: дефект слизистой наружного зева ярко-красного цвета, неправильной формы, относительно четкими границами, легко травмируется, кровоточит.

Эктопия: дефект слизистой наружного зева с неправильными очертаниями от ярко-красного до бледно-розового цвета. Возможна значительная гиперемия, nabotovyе железы, отек.

Эктропион: характеризуется выворотом слизистой оболочки цервикального канала. Шейка матки может быть гипертрофирована с наличием рубцовой деформации.

12.3 Лабораторные исследования:

Основные:

- мазок на степень чистоты влагалища (наличие воспалительного процесса во влагалище);
- цитологическое исследование мазков с шейки матки/ПАП-тест (отсутствие атипичных клеток и интраэпителиальной неоплазии), смотрите приложение 1. Интерпретация результатов цитологического исследования, согласно терминологической системе Бетезда [3, 4, 5], смотрите приложение 2.
- жидкостное цитологическое исследование соскоба шейки матки и цервикального канала – отсутствие интраэпителиальных неоплазий со слизистой цервикального канала и влагалищной части шейки матки;

- ПЦР-диагностика на хламидии, ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПГ 2 (определение наличия или отсутствие вируса папилломы человека);
- бактериологическое исследование для идентификации микрофлоры (определяет наличие инфекционного агента и его чувствительность к противомикробным средствам).

12.4 Инструментальные исследования:

Расширенная кольпоскопия/видеокольпоскопия [4, 5, 6, 7]:

Эрозия:

- дефект эпителия с обнаженной подэпителиальной стромой с четкими краями, в котором обнаруживаются признаки воспалительной реакции: расширение капилляров, нарушение микроциркуляции, отечность. После применения раствора уксусной кислоты дно эрозии бледнеет, после раствора Люголя – дно не окрашивается.

Эктопия:

- отмечается смещение цилиндрического эпителия на экзоцервикс с зоной трансформации (зона превращения), которая характеризуется наличием метапластического эпителия различной степени зрелости, открытых и закрытых желез, островков цилиндрического эпителия с нечеткими контурами, иногда с сосудистой сети.

Эктропион:

- обнаруживается выворот и обнажение слизистой цервикального канала, при котором может нарушаться граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием шейки матки.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика эрозии, эктопии и эктропион шейки матки

Патология	Отличительные признаки	Обследование для верификации
Дисплазия	В анамнезе неудовлетворительный результат ПАП-теста.	ПАП-тест: атипические изменения в цитологическом исследовании соскоба шейки матки; кольпоскопия: ацетобелый эпителий, атипичные сосуды, пунктация и мозаика; прицельная биопсия: интраэпителиальная неоплазия.
Рак шейки матки	В анамнезе неудовлетворительный результат ПАП-теста. Могут быть жалобы на метроррагии (обильные и нерегулярные вагинальные кровотечения).	ПАП-тест: атипические изменения в цитологическом исследовании соскоба шейки матки; кольпоскопия: ацетобелый эпителий, атипичные сосуды, пунктация и мозаика; прицельная биопсия: подтверждает диагноз и определяет стадию заболевания.
Цервицит	Жалобы на дискомфорт, боли во влагалище, гнойные выделения из половых путей, зуд и жжение. При осмотре – признаки воспалительного процесса во влагалище.	Мазок на степень чистоты: выявление воспалительного процесса; ПЦР: выявление <i>Chlamydia trachomatis</i> или другие ИППП; бактериологическое исследование: выявление патологической флоры.

Прицельная биопсия:

Эрозии:

- отмечается дефект многослойного плоского эпителия, инфильтрированный лейкоцитами. В дне эрозии наблюдается разрастание грануляционной ткани и инфильтрация из полиморфноядерных лейкоцитов, гистиоцитов, а также отмечается полнокровие сосудов и набухание эндотелия.

Эктопия:

- различают железистую, папиллярную и незрелую плоскоклеточную метаплазию. Железистая характеризуется наличием железистых структур в подэпителиальной ткани, высокий цилиндрический эпителий выстилает ветвящиеся железистые ходы – эрозийные железы, вокруг которых отмечается воспалительная реакция. Папиллярная – характеризуется разрастанием стромы с формированием сосочков различной величины, покрытых цилиндрическим эпителием.

Эктропион:

- метаплазия цилиндрического эпителия цервикального канала многослойным плоским, возможно разрастание соединительной ткани;
- выскабливание цервикального канала с последующим исследованием соскоба – отсутствие атипичных клеток.

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация онколога при выявлении тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии, атипических железистых клеток и при подозрении на рак шейки матки.

Цели лечения: оздоровление шейки матки.

Тактика лечения [6, 7]:

- нет рутинного лечения эрозии, эктопии и эктропиона шейки матки;
- если нет жалоб и патология выявлена во время осмотра, при удовлетворительных результатах обследования – то нет необходимости в лечении (УД – 1А);
- при наличии жалоб пациента – необходимо лечение, цель которого – удаление патологически измененного участка ткани и восстановление нормальной структуры.

14.1 Немедикаментозное лечение – нет

14.2 Медикаментозное лечение:

- специфического медикаментозного лечения нет (УД – 1А);
- медикаментозная терапия возможна при осложненной эктопии, включающая противовоспалительную терапию сопутствующего воспалительного процесса шейки матки и влагалища согласно результатам бактериологического и бактериоскопического исследований.

14.3 Другие виды лечения:

Криодеструкция

Показания:

- эктопия (псевдоэрозия шейки матки).

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания половых органов;
- онкологические заболевания шейки матки;
- наличие атипичической гистологической картины.

Химическая коагуляция (солковагин)

Показания:

- эктопия.

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания половых органов;
- наличие атипичической гистологической картины.

Лазерокоагуляция

Показания:

- эктопия (псевдоэрозия);
- эрозированный эктропион.

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания половых органов;
- распространение патологического процесса выше нижней трети цервикального канала;
- наличие атипичической гистологической картины.

14.4 Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

Электрорадиохирургическая коагуляция шейки матки:

Показания:

- эктопия (псевдоэрозия шейки матки).

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания половых органов;

- наличие у пациентки кардиостимулятора и нарушения ритма сердечной деятельности органического происхождения;
- наличие атипичической гистологической картины.

Электрорадиохирургическая петлевая эксцизия (конизация) шейки матки (LEEP, LLETZ):

Показания:

- эктропион;
- эктопия (псевдоэрозия шейки матки с аномальной кольпоскопической картиной и цитограммой при возрасте выше 35 лет).

Противопоказания:

- острые воспалительные заболевания половых органов;
- наличие у пациентки кардиостимулятора и нарушения ритма сердечной деятельности органического происхождения.

NB! Радиоволновая хирургия – атравматичный метод лечения патологии шейки матки (1А). На основании мета-анализа установлено после данной процедуры риск преждевременных родов в последующей беременности был 1 на 143 случая. Кроме этого, 42 группы исследователей полагают, что низкий риск связан с глубиной воздействия радиоволн менее 10 мм.

14.5 Профилактические мероприятия:

- первичная профилактика (здоровый образ жизни с исключением возможных факторов риска, вакцинация от ВПЧ определенных групп населения);
- вторичная профилактика (качественный и хорошо организованный скрининг женского населения, включающий цитологическое исследование мазка из шейки матки (традиционная и жидкостная цитология) – ПАП-тест.

14.6 Дальнейшее ведение:

- при отрицательных результатах ПАП-теста очередное обследование проводится в установленные программой скрининга сроки;
- при неадекватности материала необходимо повторить его забор;
- при цитологическом заключении ASC-US – рекомендуется наблюдение и повторное цитологическое исследование через 6 и 12 месяцев; если в динамике сохраняется ASC-US или утяжеление, необходимо проведение кольпоскопии и прицельная биопсия всех подозрительных очагов;
- при выявлении ASC-US/LSIL или более тяжелого поражения на контрольном обследовании необходимо проведение кольпоскопии и прицельной биопсии (УД – III B);
- при цитологическом заключении HSIL – обязательная кольпоскопия и прицельная биопсия. При отсутствии зоны трансформации необходимо произвести кюретаж цервикального канала. Если при пересмотре подтверждается HSIL, необходима лечебно-диагностическая эксцизия шейки матки (УД – III B);

- при цитологическом заключении AGC необходима кольпоскопия в сочетании с биопсией из цервикального канала. У женщин с соответствующей симптоматикой и у женщин старше 35 лет исследование должно включать забор материала и из полости матки. При подтверждении AGC необходима петлевая эксцизия (УД – II B).
- беременность, если тест положительный и имеется видимое глазу поражение шейки матки, необходимо выполнение кольпоскопии в течение 4 недель (УД – III B) и цитологическое исследование мазков с шейки матки. При ASC-US or LSIL цитологическое исследование можно повторить через 3 месяца после родов (УД – III B). Не рекомендуется взятие биопсии в период беременности, что может ассоциироваться со значительным кровотечением (УД – III D).
- при цитологическом заключении ASC-US/LSIL у женщин моложе 24 лет необходимо провести тест на ВПЧ, кольпоскопию и повторить цитологию через 12 месяцев (УД – II B). При положительном тесте на ВПЧ – наблюдение в динамике через 12 месяцев. При отрицательном тесте ВПЧ – рутинный цитологический скрининг 1 раз в 3 года. При сохранении ASC-US/LSIL или ее ухудшении – нет необходимости в немедленном лечении, повторить цитологическое исследование через 6 месяцев и кольпоскопию через 24 месяца. При персистенции высококачественных поражений эпителия рекомендуется петлевая эксцизия (УД – III B).

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- своевременное выявление преинвазивных заболеваний шейки матки с последующим оздоровлением.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Тулетова Айнур Серикбаевна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», ассистент кафедры акушерства и гинекологии, врач первой категории.
2. Коркан Ануар Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, врач акушер-гинеколог высшей категории.
3. Сармудаева Шолпан Куанышбековна – кандидат медицинских наук, и.о. заведующей кафедры акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, врач акушер-гинеколог высшей категории.
4. Садвакасова Шынар Муратовна – кандидат ме-

дических наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 РГП на ПХВ «Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова», врач акушер-гинеколог высшей категории.

5. Гурцкая Гульнар Марсовна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры общей фармакологии, врач, клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты: Рыжкова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, заведующая курсом по акушерству и гинекологии факультета усовершенствования врачей РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата 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 литературы

1. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопии и эрозии шейки матки. – М.: МЕД-пресс-информ, 2002.
2. Ранняя диагностика рака шейки матки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Цитологический скрининг. Методические рекомендации. – Под редакцией Нургазиева К.Ш. – Алматы, 2012.
3. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. СПб.; SOTIS, 2000.
4. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114Y9.
5. Davey D.D., Austin R.M., Birdsong G., Buck H.W., Cox J.T., Darragh T.M., et al. ASCCP patient management guidelines: PAP-test specimen adequacy and quality indicators. J Low Genit Tract Dis 2002; 6: 195Y9.
6. Wright T.C. Jr, Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 2007; 11: 201Y22.
7. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012; 62: 147Y72.

Забор материала для цитологического исследования

1. Минимальное оснащение для взятия материала на цитологическое исследование (ПАП-тест)

с шейки матки:

- мыло и вода для мытья рук;
- источник света для осмотра шейки матки;
- кресло пациента;
- чистое, дезинфицированное зеркало (не обязательно стерильное);
- одноразовые либо продезинфицированные перчатки;
- шпатель Эйра или эндобраш;
- предметное стекло и карандаш для маркировки;
- контейнер со стабилизирующим раствором для жидкостной цитологии;
- фиксирующий раствор (96% спирт);
- регистрационно-учетная форма;
- небольшой контейнер с теплой водой для смазывания и согревания влагалищных зеркал;
- 0,5% раствор хлора для обеззараживания перчаток и инструментов либо другой, разрешенный к применению для этих целей.

2. Условия для взятия мазка. Мазок нельзя брать:

- ранее 48 часов после полового контакта;
- во время менструации;
- в период лечения от другой генитальной инфекции;
- ранее 48 часов после использования лубрикантов, раствора уксуса или Люголя, тампонов или спермицидов;
- после вагинального исследования или спринцевания;
- необходимо избегать забора материала у женщин с имеющимися признаками воспаления и/или в период менструации, допустим забор материала при незначительных кровомазаниях.

3. Инструменты для взятия материала

Наиболее часто применяемые для этих целей инструменты показаны на рисунке 2. Для традиционного ПАП-теста мы рекомендуем деревянный или пластиковый шпатель (а), для жидкостной цитологии – стандартную пластиковую эндобраш-щётку (в).

4. Техника осмотра шейки матки и влагалища

Осмотр шейки матки и влагалища проводят с помощью зеркал: предварительно согретые зеркала аккуратно вводят во влагалище – при использовании двусторчатых зеркал Куско бранши держат сомкнутыми и вводят под углом, доведя до упора, поворачивают их в горизонтальное положение и открывают бранши. При использовании зеркал Симпсона и Отто вводят вначале нижнее зеркало, затем – подъемник. Зеркала поправляют таким образом, чтобы можно было видеть всю влагалищную часть шейки матки и верхнюю часть влагалища. Шейка матки при осмотре должна быть однородной структуры, с гладкой поверхностью, розового цвета. Могут быть отдельные желтоватые кисты на поверхности, покраснение вокруг наружного зева или прозрачное слизистое отделяемое из цервикального канала, что не является патологией. Необходимо обращать внимание на любую патологию:

- выделения из влагалища и гиперемия, которые характерны для кольпита (воспалительного процесса);
- изъязвления, язвы или папулы. Генитальные язвы могут быть обусловлены сифилисом, мягким шанкром, герпетической инфекцией и в некоторых случаях раком. Изъязвления и папулы часто являются следствием инфицирования вирусом герпеса;
- легко кровоточащие при контакте поверхности, слизисто-гнойные выделения, которые характерны для инфекционного поражения шейки матки;
- патологические разрастания ткани, которые могут соответствовать раку шейки матки.

5. Техника взятия материала

Длинный кончик шпателя установить в центр наружного зева до упора, круговым движением повернуть шпатель (эндобраш) по оси на 360° (рисунок 3).

Для жидкостной цитологии съёмную головку эндобраш-щётки, после отбора материала с шейки матки, погружают в контейнер со стабилизирующим раствором (рисунок 4). Контейнеры с жидким материалом плотно



Рисунок 2. Инструменты для забора материала: (а) деревянный шпатель; (б) эндобраш; (в) пластиковый эндобраш-щетка

закручивают, маркируют и отправляют в цитологическую лабораторию онкологического диспансера.

6. Нанесение материала на стекло и фиксация

Стекла перед нанесением материала маркируют. Наносят мазок на предметное стекло с обеих поверхностей шпателя одним или двумя осторожными штрихами (рисунок 5 а). Если имеются изменения в других местах, необходимо брать отдельный мазок из места изменения и нанести его на другое стекло.

Каждое стекло немедленно фиксируют с помощью спрея для фиксации и помещают в воздухонепроницаемый контейнер (спрей устанавливают под правильным углом, на расстоянии 20 см от стекла), если нет спрея, то стекла помещают в закрывающийся контейнер с 96% спиртом на 20 минут (рисунок 5 б).

Если стекла не зафиксированы сразу, клетки высыхают и деформируются и в дальнейшем не смогут быть правильно оценены в лаборатории.

Осторожно удаляют зеркало из полости влагалища. Все инструменты помещают в дезинфекционный раствор.

7. Направление материала в лабораторию

На каждую женщину заполняется специальное направление на цитологическое исследование утвержденного образца (форма 027-3У, приказ МЗ РК от 23.11.2010 года №907. Проект новой формы представлен в **приложении №2**). В направлении обязательно указывается ФИО, возраст, адрес места жительства и контактный телефон. Также необходимо указать день менструального цикла при его наличии, прием гормональных препаратов, наличие внутриматочных контрацептивов, репродуктивный период (пременопауза, менопауза), наличие в анамнезе операций по поводу других заболеваний женских гениталий, обязательно отмечают, если мазки были взяты из других измененных участков, дату забора материала и фамилию врача или акушерки, проводившего забор материала.

Отсутствие матки после операции (экстирпации матки не является причиной отказа от цитологического скрининга, а подлежит обследованию на общих основаниях).

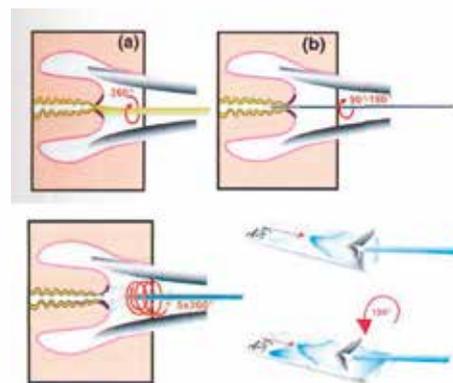


Рисунок 3. Техника взятия и приготовления мазка



Рисунок 4. Пластиковая щётка-кисточка со съёмной головкой и контейнер со стабилизирующим раствором

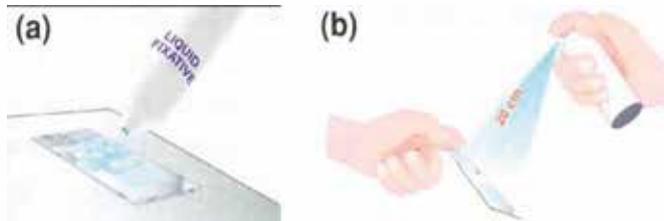


Рисунок 5. Фиксация стеклопрепарата

Приложение №2

Терминологическая Система Бетезда (2001)

Адекватность образца:

- удовлетворительный для оценки (отметить наличие или отсутствие зоны трансформации эндоцервикса);
- неудовлетворительный для оценки (указать причину);
- образец отторгнут/не исследован (указать причину);
- образец просмотрен и оценен, но данных недостаточно для оценки эпителиальной патологии в связи с (указать причину).

Основные категории (опционально):

- нет интраэпителиальных поражений или злокачественности;
- изменения эпителиальных клеток;
- другое.

Интерпретация и результаты

I. Нет интраэпителиальных поражений или злокачественности

II. Микроорганизмы:

- *Trichomonas vaginalis*;
- грибки морфологически сходные с *Candida species*;
- изменения флоры, характерные для бактериального вагиноза;
- морфологически сходные бактерии с *Actinomyces species*;
- клеточные изменения, характерные для вируса простого герпеса.

III. Другие изменения эпителиальных клеток (сообщаются в заключении опционально, список не полный):

- реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением (включая типичные репаративные процессы);
- облучение;
- внутриматочные контрацептивные средства;
- железистые клетки после гистерэктомии;
- атрофия.

IV. Атипия эпителиальных клеток

Плоские клетки

- атипичные клетки плоского эпителия (ASC);
- атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US);
- атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, не исключающие HSIL (ASC-H);
- слабовыраженные внутриэпителиальные изменения (LSIL), ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I;
- выраженные внутриэпителиальные изменения (HSIL): умеренная и тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III;
- плоскоклеточный рак (инвазивный РШМ).

Железистые клетки

- атипические железистые клетки (AGC) (указать – с цервикального канала, с эндометрия или другое);
- атипические железистые клетки, похожие на злокачественные (указать – с цервикального канала);
- аденокарцинома *in situ* (AIS) цервикального канала;
- аденокарцинома.

V. Другое (список неполный)

- эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет.

VI. Ведение обследованного контингента

При отрицательных результатах ПАП-теста очередное обследование проводится в установленные программой скрининга сроки.

При неадекватности материала необходимо повторить его забор.

Приложение №3

Методика биопсии

Биопсия бывает:

- прицельная (точечная),
- эксцизионная (расширенная).

Прицельная биопсия – может проводиться в любой день менструального цикла, однако предпочтительна 1 фаза менструального цикла.

Проводится амбулаторно, после проведения основных исследований и исключения противопоказаний.

Показания: аномальная цитограмма, аномальная кольпоскопическая картина.

Противопоказания: острые воспалительные заболевания органов малого таза.

В асептических условиях шейка матки обнажается на зеркалах. При местной анестезии или без нее проводится кольпоскопия и после оценки состояния тканей осуществляется взятие материала. Биопсию предпочтительно проводить с помощью электро- или радиоволновой петли. При этом берутся один или несколько маленьких кусочков ткани толщиной до 3 мм. Кровотечение при этом минимальное. Методика электрорадиохирургической петлевой эксцизии (конизации) шейки матки (LEEP, LLETZ) – проводится на 5–7-ой день менструального цикла.

В асептических условиях при местной анестезии или без нее шейка матки обнажается на зеркалах. После установления границ очага подбирают петлю соответствующего размера и формы. Под ягодицы устанавливают пассивный электрод. Аппарат регулируется на адекватную мощность: не должно быть искрения петли (при чрезмерной мощности), или ее задержки в ткани (при низкой мощности). Петлевую эксцизию желательно проводить в один пас либо сверху вниз, или справа налево, чтобы сразу удалить весь пораженный участок. Если этого не получается, можно выполнить процедуру в несколько пазов. Петлевую эксцизию проводят с помощью электро- или радиоволновой петли в режиме – «резания». После завершения петлевой эксцизии можно провести поверхностную коагуляцию шариковым электродом. Для адекватной оценки неоплазии (ранняя диагностика микроинвазивного рака шейки матки) эксцизия должна быть произведена в пределах здоровой ткани, и техническая ткань должна быть удалена на глубину не менее 5 мм! Полученный материал посылают на гистологическое исследование.

Конизация – представляет собой разновидность эксцизии. В соответствии с современными стандартами используют треугольный электрод-парус, который погружается в цервикальный канал до внутреннего зева или ближе, затем по часовой стрелке, начиная с 4–6 часов электрод поворачивают на 360 градусов. После завершения конизации можно провести поверхностную коагуляцию шариковым электродом. Полученный конус посылают на гистологическое исследование.

УДК 618.14-089.168.1-084:615.256.5

Профилактика субинволюции матки в послеоперационном периоде препаратом дезаминокситоцин



нцагип

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И
ПЕРИНАТОЛОГИИ

Т.Г. Кравцова, С.Ш. Исенова, Г.А. Хамзина, К.Ш. Батырханова, Е.В. Самарцева
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии г. Алматы

Послеоперационная субинволюция матки нередко фигурирует в числе инфекционных осложнений после родов наряду с эндометритом. По клинической картине послеоперационная субинволюция матки схожа с лихорадочно-инфекционными осложнениями послеродового периода и протекает без инфекции и подъема температуры.

Под термином субинволюция матки следует подразумевать недостаточное сокращение матки в послеоперационном периоде и последствия задержки обратного развития с определённым симптомокомплексом. Большинство авторов рассматривают послеродовую субинволюцию матки либо как симптом другого заболевания, либо как признаки чрезмерного растяжения матки во время беременности.

Основной причиной развития субинволюции матки является индивидуальная сократительная способность матки в первые дни послеоперационного периода. Причинами недостаточной сократительной способности матки в первые дни послеоперационного периода и субинволюции матки могут быть:

- Конституциональные и возрастные особенности, недостаточная сократительная способность матки, эндокринные осложнения, юный или пожилой возраст роженицы.
- Общие заболевания – пиелонефрит беременных, инфекционные заболевания.
- Местные заболевания со стороны женских половых органов – миома матки, аденомиоз, неправильное положение матки и связочного аппарата, которые нарушают кровообращение матки.
- Осложнение течения беременности и родов: многово-

дие, многоплодие, вызывающие чрезмерное растяжение матки, слишком быстрые или затяжные роды, оперативное родоразрешение.

Основными признаками субинволюции матки являются:

- Большие размеры матки с недостаточно плотной консистенцией.
- Обильные бурые выделения.
- Субфебрильная температура.
- Субинволюция матки в большинстве случаев определяется высотой стояния дна матки. В норме после родов дно матки находится на уровне пупка. Каждые 24 часа дно опускается на 1 поперечный палец.

Помимо величины матки, и её плотности, диагностическим признаком служат изменения лохий. Также наряду с визуальными методами обследования используется метод ультразвуковой диагностики.

Профилактика заболевания заключается в принятии мер для энергичного хорошего сокращения матки после родов и в первые 2–3 дня послеродового периода, особенно в тех случаях, когда по анамнезу или вследствие особенностей течения родового акта можно определять плохое сокращение матки.

Целью нашего исследования явилась разработка оптимальной малоинвазивной медикаментозной послеоперационной профилактики субинволюции матки с использованием трансбукального применения дезаминокситоцина. Дезаминокситоцин обладает утеротоническим и лактогенным свойствами. В отличие от часто применяющегося окситоцина обладает более сильным и продолжительным действием. Дезаминокситоцин лишён вазопрессорного и антидиуретического действия, что позволяет применять его роженицам с артериальной гипертензией, поздним гестозом и нарушением функции почек.

Нами изучена клиническая эффективность, а также переносимость препарата дезаминокситоцин в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 женщин после операции кесарева сечения в возрасте от 20 до 46 лет.

Все пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 25 пациенток, получавшие для профилактики субинволюции матки дезаминокситоцин по 1 таблетке 2 раза в день трансбукально в течение 3 дней. Вторую группу составляли 25 пациенток послеоперационного периода, не получавшие для профилактики субинволюции матки дезаминокситоцин.

При анализе оценивались следующие параметры: визуальное сокращение матки, опускание дна матки в зависимости от суток послеоперационного периода, лохий, данные ультразвукового исследования на 3 сутки послеоперационного периода и особенности лактации в исследуемых группах (таблица 1, 2, 3, 4).

Для изучения сократительной деятельности матки в зависимости от времени послеоперационного периода проведен анализ

гистерограмм у исследуемых рожениц в послеоперационном периоде. Оценка гистерограмм основана на анализе вертикальных и горизонтальных параметров сокращения матки. Наиболее распространенным критерием оценки активности матки являются единицы Монтевидео, выраженные количественно. Динамика сокращения матки у пациенток исследуемых групп в зависимости от суток представлена в таблице 1.

Данные в таблице 1 свидетельствуют об имеющейся достоверной разнице сократительной деятельности матки между роженицами, применяющими в послеоперационном периоде препарат дезаминокситоцин, и роженицами, не применяющими утеротонические средства в послеоперационном периоде. В результате проведенного исследования было выявлено, что высота стояния дна матки на 2 п/пальца на 3 сутки послеоперационного периода была у $12 \pm 6,5\%$ рожениц первой и у $8 \pm 5,4\%$ второй группы, то есть достоверных различий в сокращении матки не выявлено. Однако на четвертые сутки послеоперационного периода отмечено, что применение препарата дезаминокситоцин свидетельствует об имеющейся достоверной раз-

нице сократительной деятельности матки между роженицами в сравниваемых группах ($4 \pm 3,9\%$, и $20 \pm 8\%$, $p < 0,05$).

Характеристика выделений из половых путей на 3 сутки послеоперационного периода у рожениц представлена в таблице 2.

При наблюдении за выделениями из половых путей обильные кровянистые выделения в первой группе встречались в 2 раза чаще, чем во второй группе исследования. Нами отмечено, что скудные кровянистые выделения в первой исследуемой группе были у $36 \pm 9,6\%$ а во второй группе лишь у $12 \pm 6,5\%$ рожениц. Таким образом, можно полагать, что применение препарата дезаминокситоцин способствует усилению сократительной деятельности матки и снижает риск развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Данные ультразвукового исследования на 3 сутки послеоперационного периода представлены в таблице 3.

По результатам УЗИ, проведенного на 3-е сутки послеоперационного периода, у пациенток первой группы расширение полости матки более 1 см наблюдалось у $4 \pm 3,9\%$ рожениц, а во второй группе, у $12 \pm 6,4\%$ рожениц. Толстый децидуальный слой в

Таблица 1. Показатели высоты стояния дна матки в исследуемых группах

Высота дна матки	Основная группа		Сравниваемая группа	
	абс. число	$M \pm m \%$	абс. число	$M \pm m \%$
1 п/п ниже пупка	–	–	–	–
2 п/п ниже пупка	3	$12 \pm 6,5$	2	$8 \pm 5,4$
3 п/п ниже пупка	21	$84 \pm 7,3$	18	$72 \pm 8,9$
4 п/п ниже пупка	1	$4 \pm 3,9$	5	20 ± 8

Таблица 2. Характеристика лохий в исследуемых группах

Характеристика лохий	Основная группа		Сравниваемая группа	
	абс. число	$M \pm m \%$	абс. число	$M \pm m \%$
Кровянистые обильные	6	$24 \pm 8,5$	12	$48 \pm 9,9$
Кровянистые умеренные	10	$40 \pm 9,7$	10	$40 \pm 9,7$
Кровянистые скудные	9	$36 \pm 9,6$	3	$12 \pm 6,5$

Таблица 3. Данные ультразвукового исследования в исследуемых группах

Данные УЗИ	Основная группа		Сравниваемая группа	
	абс. число	M±m %	абс. число	M±m %
Расширение полости более 1,0 см	1	4±3,9	3	12±6,4
Толстый децидуальный слой	2	8±5,4	5	20±8
Щелевидная полость матки	22	88±6,4	17	68±9,3

Таблица 4. Особенности лактогенеза в исследуемых группах

Темп лактации	Основная группа		Сравниваемая группа	
	абс. число	M±m %	абс. число	M±m %
На 3 сутки	8	32±9,3	3	12±6,5
На 4 сутки	10	40±9,9	12	48±9,9
На 5 сутки	7	28±8,9	10	40±9,7

первой исследуемой группе наблюдался у 8±5,4% рожениц, во второй группе – у 20±8% рожениц. Щелевидная полость матки в первой группе наблюдалась в 2 раза чаще у пациенток второй группы исследования. Таким образом, при применении препарата дезаминокситоцин по данным УЗИ отмечено улучшение сократительной способности матки в 2 раза.

Из всех новорожденных (50) раннее первое прикладывание осуществлено у 25 новорожденных 1 группы и 24 новорожденных второй группы. В течение первых суток приложен к груди 1 новорожденный, что было обосновано тяжестью состояния матери. Данные об особенностях лактогенеза у рожениц исследуемых групп представлены в таблице 4.

Усиление сократительной деятельности матки косвенно свидетельствует о повышенной секреции и выбросе собственного окситоцина, который влияет на течение лактогенеза, обеспечивая отток молока из молочных желез, и является одним из основных лактационных рефлексов. Нами было выявлено, что на 3 день послеоперационного периода прибывание молока у пациенток первой группы было в 2 раза чаще. В среднем начало первой стадии лактогенеза приходится на 3 сутки у пациенток основной группы по сравнению с 4 сутками у рожениц в группе контроля. Удлинение продолжительности первой стадии влечет за собой не только позднее начало обильной секреции, но и запаздывание в разворачивании третьей стадии, к снижению объема секреторируемо-

го молока по отношению к суткам послеоперационного периода.

Таким образом, течение послеоперационного периода при профилактическом применении препарата дезаминокситоцин протекал без явлений субинволюции матки в 96% случаев. Кроме того, отмечено, что дезаминокситоцин оказывает положительное влияние на лактогенез у пациенток в послеоперационном периоде. Препарат дезаминокситоцин обладает выраженным утеротоническим действием на мышцы матки, удобен в применении, так как трансбукальный приём препарата исключает возможность постинъекционных осложнений и может применяться для профилактики субинволюции матки в послеоперационном периоде, что способствует снижению осложнений после операции кесарева сечения. ■

Список литературы

1. Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и пелиатрии. – 2000. – №2.
2. Boginova S. 13 th Congress of the European association of Gynecol. Jerusalem. – 1998.
3. Кулаков В.И. Акушерские и гинекологические стандарты.
4. Кулаков В.И., Черванова Т.В., Тохиян А.А. Кесарево сечение в современной акушерской практике. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – №1. – 1999.

ДЕЗАМИНО-ОКСИТОЦИН

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «30» июля 2012 г. №563

Торговое название

Дезаминоокситоцин

Международное непатентованное название

Демокситоцин

Лекарственная форма

Таблетки 50 МЕ

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – дезаминоокситоцин 50 МЕ, вспомогательные вещества: сахароза, лактозы моногидрат, метилцеллюлоза, кальция стеарат, крахмал картофельный

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской и риской на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Гормональные препараты для системного использования.

Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги. Гормоны задней доли гипофиза. Окситоцин и его аналоги

Код АТС Н01ВВ01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Дезаминоокситоцин быстро абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости в системный кровоток.

Дезаминоокситоцин не разрушается ферментами слюны. Препарат устойчив к окситоциназам, разрушающим окситоцин. Все эти свойства препарата позволяют применять его трансбуккально.

При трансбуккальном применении препарата с целью возбуждения или стимуляции родов схватки, близкие к физиологическим, появляются в зависимости от дозы препарата и индивидуальной чувствительности матки роженицы, в среднем, через 20–60 минут. Средняя продолжительность родов после применения препарата: у первородящих – 15 ч., у повторнородящих – 7,5 ч., в среднем – 6–6,5 ч. Период полувыведения дезаминоокситоцина составляет 3–5 мин. Препарат метаболизируется в печени, выводится почками.

Фармакодинамика

Дезаминоокситоцин является синтетическим аналогом окситоцина – гормона задней доли гипофиза. По строению он отличается от природного гормона отсутствием α-аминогруппы в N-концевой части молекулы. Дезаминоокситоцин по своим фармакологическим свойствам близок окситоцину, он также стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток молочной железы. Поэтому препарат имеет аналогичный с окситоцином механизм действия. Под влиянием дезаминоокситоцина усиливается проницаемость мембран для ионов кальция и натрия. В результате этого возрастает поступление ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток. Внутриклеточный кальций регулирует механическую активность гладкой мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток. В миоплазме кальций, связывается с регуляторным белком тропонином и вызывает сокращение.

По утеротонической активности дезаминоокситоцин в 1,5 раза превосходит окситоцин, сократительная способность матки находится в прямой зависимости от дозы.

Препарат, вызывая сокращение миоэпителиальных клеток, которые окружают альвеолы и молочные протоки, обуславливает поступление молока в крупные протоки и выделение его через сосок. Благодаря повышенной устойчивости к ферментативной инактивации, обусловленной отсутствием N-концевой

α-аминогруппы, дезаминоокситоцин обладает более быстрым (в течение нескольких минут), сильным и продолжительным лактогенным действием по сравнению с окситоцином. В послеродовом периоде препарат ускоряет инволюцию матки и способствует прекращению послеродовых кровотечений.

Дезаминоокситоцин нормализует процесс лактации, устраняет патологическое нагрубание молочных желез, наступающее на 3–5-й день после родов, стимулирует лактогенную и лактовыделительную функцию молочных желез, предупреждает развитие мастита. Дезаминоокситоцин практически лишен вазопрессорного и антидиуретического действия, что дает возможность применять его у женщин с повышенным артериальным давлением, поздним токсикозом беременных и нарушением функции почек.

Показания к применению

- стимуляция первичной и вторичной слабости родовой деятельности
- субинволюция матки и стимулирование лактации в послеродовом периоде

Способ применения и дозы

Препарат применяют трансбуккально: таблетку закладывают за щеку и держат во рту, не разжевывая и не проглатывая, до полного ее рассасывания.

Для возбуждения родовой деятельности и стимуляции родов назначают по 50 МЕ (1 таблетку) каждые 30 минут.

После установления регулярных и сильных схваток дозу препарата уменьшают вдвое (0,5 таблетки) или дают с 1-часовым интервалом для поддержания родовой деятельности.

Максимальная доза для возбуждения и стимуляции родов составляет 500 МЕ, в редких случаях 900 МЕ.

При субинволюции матки назначают по 25–50 МЕ (0,5–1 таблетке) 5 раз в день.

Для стимуляции лактации назначают со 2-го по 6-й день послеродового периода по 25–50 МЕ (0,5–1 таблетке) за 5 минут до кормления ребенка от 2 до 4 раз в день.

Побочные действия

- гипоксия, асфиксия, брадикардия плода, окрашивание меконием амниотической жидкости, при назначении высоких доз препарата
- гипертонус матки, вплоть до тетанических сокращений или разрыва матки, дискоординированная родовая деятельность, преждевременная отслойка плаценты, нарушение сердечного ритма
- в редких случаях – рвота, тошнота, гиперсаливация, повышение артериального давления, тахикардия, аритмии, фатальная афибриногенемия, реакции повышенной чувствительности, анафилактический шок

Противопоказания

- гиперчувствительность к препарату или его компонентам
- эмболия околоплодными водами
- хроническая сердечная недостаточность II–III степени, артериальная гипертензия
- преэкламптическая гипертензия
- несоответствие размеров таза и плода
- клинически узкий таз
- вторичная вялость матки
- аномалии положения плода
- растяжение матки (многоплодная беременность, многоводие)
- гипертонус матки, угрожающий разрывом матки
- наличие рубцов на матке после перенесенных операций (включая кесарево сечение)
- внутриутробная гипоксия плода
- преждевременное отхождение плаценты
- предлежание плаценты или пуповины
- нефропатия

Лекарственные взаимодействия

β-адреномиметики (симпатомиметики) снижают эффективность дезаминоокситоцина.

Во время применения дезаминоокситоцина не следует назначать другие вещества, стимулирующие сокращения матки.

Особые указания

Применять с осторожностью у женщин старше 35 лет. Медикаментозное возбуждение родов может проводиться только по строгим медицинским показаниям в больничных условиях под контролем медицинского персонала.

Необходим тщательный мониторинг частоты сердечных сокращений плода, а также частоты сокращений матки с тем, чтобы можно было подобрать дозу дезаминоокситоцина в зависимости от индивидуальной реакции роженицы.

Необходимо следить за артериальным давлением. В случае гиперактивности матки или расстройств жизненных функций у плода прием таблеток приостанавливают.

Особую осторожность следует соблюдать при возбуждении родов у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Одна таблетка дезаминоокситоцина содержит 233,12 мг сахарозы и 132,24 мг лактозы. Его применение не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы или сахарозо-изомальтазного дефицита, галактоземии.

Беременность и лактация

Возбуждение родовой деятельности следует проводить только по строгим показаниям из-за увеличения риска возникновения осложнений для роженицы и плода.

Дезаминоокситоцин показан для стимуляции лактации. Нельзя исключить, что дезаминоокситоцин может в небольших количествах выделяться с молоком матери. Однако, поскольку период его полувыведения составляет 3–5 мин. и препарат разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта младенца, маловероятно его побочное воздействие на новорожденного.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат применяется только в клинических условиях и не назначается водителям транспортных средств и потенциально опасных механизмов.

Передозировка

До настоящего времени не сообщалось о случаях интоксикации при применении таблеток дезаминоокситоцина. Препарат, являясь пептидом, быстро инактивируется в желудочно-кишечном тракте.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Гриндекс»
Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс», Латвия

Адрес организации, принимающей претензии на территории Республики Казахстан от потребителей по качеству продукции

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АО «Grindex» (ГРИНДЕКС) в РК
Юридический адрес: 050010 г. Алматы,
пр. Достык/Богенбай батыра, 34а/87а (офис №1)
Телефон: 291 13 84

Grindex

УДК 618.211-006-089

Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями



Республиканская
Клиническая
Больница

М.Р. Хайрутдинова – врач, Л.Д. Эгамбердиева – доцент
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

В статье представлен обзор данных литературы по тактике ведения пациенток с овариальными образованиями и опыт гинекологического отделения РКБ МЗ РТ по обследованию и лечению таких пациенток. Рассмотрены клинические случаи, представляющие интерес с точки зрения тактики ведения и сложностей диагностики.

Ключевые слова: киста яичника, овариальное образование, образование яичника, тактика ведения, ROMA.

M.R. Khayrutdinova – doctor, L.D. Egamberdieva – Assistant Professor
Republican Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

Questions of treatment patients with ovarian tumours

The survey of the guidelines of treatment patients with ovarian tumours. We summarize the experiences of treatment such patients in the gynecological department of the Republic Clinical Hospital, Department of Health of the Republic of Tatarstan. We detailize clinical cases where were complications of treatment and observing patients.

Key words: ovarian cysts, ovarian tumours, guidelines, ROMA.

В настоящее время рекомендовано использование следующих терминов: «образования яичников» (есть солидный компонент, размер любой) и «кисты яичников» (без солидного компонента). Такие термины как «опухоли яичников», «опухолевидные образования яичников» – в настоящее время не применяются.

Кисты яичников удобнее разделить на функциональные (самостоятельно уходят в течение 1–3 циклов) и патологические кисты (чаще всего требуют операций). Образования яичников всегда считаются патологическими, а значит всегда требуют операции. Таким образом, дифференциальная диагностика кист и образований яичников крайне важна, так как определяет индивидуальную тактику ведения пациенток в каждом конкретном случае.

Кисты и образования яичников являются часто встречающейся патологией и составляют 19–25% всех опухолей женских половых органов. Большинство об-

разований яичников являются доброкачественными и составляют 70–80% [1, 2]. Среди них наиболее часто встречаются эпителиальные образования (22,86%) и зрелые тератомы (15,7%) [2]. Значительная часть образований яичников представлена опухолевидными ретенционными образованиями – 70,9%. Частота предоперационных ошибок для всех образований яичников составляет 1,2%. Из них: для злокачественных – от 25 до 51%, для доброкачественных – от 3 до 31,3%; для кист – от 30,9 до 45,6%. [4] Основными причинами диагностических ошибок являются длительное наблюдение за больными с небольшими кистами яичников, безуспешное противовоспалительное лечение при увеличении придатков матки.

Большинство образований яичников развиваются в возрасте от 31 до 60 лет, чаще старше 40 лет. Данная патология приводит к нарушению менструальной, репродуктивной, сексуальной функций и нередко к инвалидизации жен-

щины. Эти изменения являются причиной утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспекты данной патологии.

К физиологическим (функциональным) кистам относятся фолликулярные, желтого тела, геморрагические. Фолликулярные кисты часто бессимптомные, кроме случаев перекрута или разрыва, обычно <8 см в диаметре, исчезают при динамическом наблюдении через 1–3 цикла (рекомендован повтор УЗИ через 6–8 недель). С такими характерными эхографическими признаками были: наличие однокамерных, чаще односторонних, анэхогенных образований, правильной, округлой формы, с ровными, четкими контурами, в среднем до 7 см в диаметре, с гладкой ровной тонкой капсулой и отсутствием локусов васкуляризации при цветном доплеровском картировании (1ДДК). Фолликулярные кисты лапароскопически представлены односторонними, округлыми, однокамерными об-

разованиями, с тонкой капсулой, прозрачным содержимым. Гистологически соединительнотканная стенка их выстлана многорядным фолликулярным эпителием, под которым располагаются клетки theca interna, в некоторых случаях наблюдается ее гиперплазия и лютеинизация [3].

Кисты желтого тела определяются как однокамерные, одно-сторонние, гипозоногенные образования, с четкими контурами, утолщенной стенкой, в среднем до 8 см в диаметре, сетчатого строения и наличием множества локусов васкуляризации в капсуле при ЦДК. Кисты желтого тела при лапароскопии визуализируются как односторонние, округлые, однокамерные образования, с плотной капсулой, синюшного цвета, обильно васкуляризованные. Внутренняя поверхность стенки кисты выстлана слоем текалютеиновых клеток, под которыми расположена гранулеза без лютеинизации [3].

Для эндометриозом обычно характерен эндометриоз в анамнезе (бесплодие, тазовые боли), до 8 см, представляют собой тонкостенные опухоли с геморрагическим шоколадным содержимым, часто сочетаются с фолликулярными кистами на том же яичнике. Эндометриозидные кисты характеризуются округлой или овальной формой, локализовались чаще позади матки, в среднем до 6 см в диаметре, с утолщенной стенкой, внутренним содержимым в виде мелкодисперсной эхопозитивной взвеси и отсутствием локусов васкуляризации. Отличительной особенностью эндометриозидных кист является перемещение жидкого содержимого кисты при осторожных тракциях датчиком во время трансвагинального сканирования. Эндоскопически определяются как округлые образования, с плотной капсулой, участками кровоизлияний и рубцовых изменений в местах микроперфораций, темно-коричневым содержимым. Эндометриозидные опухоли яичников гистологически

схожи с опухолями эндометрия и характеризуются выстилкой стенки кисты однорядным низким цилиндрическим эпителием эндометриального типа. Вокруг стенки часто наблюдаются кровоизлияния и накопление гемосидерина [3].

Поликистоз яичников характеризуется двухсторонними эхографическими изменениями в яичниках: увеличенные, округлой формы яичники, с множеством атретических фолликулов в виде эхонегативных полостей, располагающихся по периферии и в строме, в среднем до 8 мм в диаметре сочетается с ановуляцией, олигоменореей и симптомами гиперандрогенизма. При наличии поликистоза эндоскопически визуализируются увеличенные в размерах яичники с плотной белочной капсулой и наличием множественных кистозно-измененных фолликулов [3].

Параовариальные кисты обычно бессимптомные, определяются при УЗИ как однокамерные, анэхогенные или гипозоногенные, округлой формы образования, в тонкой капсуле, с ровными, гладкими стенками, располагающиеся слева, справа, позади или впереди от матки, в среднем до 7 см в диаметре, при этом с обеих сторон определяются неизменные яичники. При проведении ЦДК внутренняя структура параовариальных кист может быть аваскулярной. Параовариальные кисты при лапароскопии представляют собой образования округлой формы, располагающиеся рядом с яичником, с тонкой капсулой, гладкой поверхностью и прозрачным содержимым.

Дермоидные кисты представляют собой герминативные доброкачественные опухоли – содержат 1, 2 или все 3 эмбриональных элемента (все зрелые) – часто жир, волосы, кости, хрящи, зубы. При УЗИ визуализируются как округлые образования до 6–8 см в диаметре, гетерогенной эхоструктуры, с наличием множественных гиперэхогенных включений

неправильной формы, нередко с дистальной акустической тенью, с наличием локусов васкуляризации в капсуле. При лапароскопии определяются как одностороннее, округлое образование, плотной консистенции, желтоватого цвета.

К пограничным опухолям относятся серозные и серозно-муцинозные, муцинозные опухоли. Жалобы пациентов с такими опухолями обычно связаны со сдавлением опухолью соседних органов.

Основные симптомы кист и образований яичников: боль, потягивание в тазу или в животе, нарушения менструальной функции, тошнота, рвота, распирание живота, изменение веса, изменение характера мочеиспускания и дефекации. Следует помнить также о том, что в 75% случаев симптомы отсутствуют.

В современных условиях одно из ведущих мест среди методов диагностики опухолей органов малого таза занимает ультразвуковое исследование, которое в сочетании с доплерометрией позволяет оценить особенности кровотока в овариальных образованиях и провести более точную дифференциальную диагностику.

В последнее десятилетие в лабораторную практику прочно вошли методы иммуноанализа, позволяющие определить синтезируемые опухолями специфические белки – опухолевые маркеры (CA-125, CEA, CA-50). Наиболее часто в практической гинекологии используется онкомаркер CA-125, однако в настоящее время доказано, что онкомаркеры не являются диагностическими вне зависимости от уровня и сертифицированы только для отслеживания эффективности химиотерапии у пациентов с подтвержденным диагнозом [1]. В настоящее время широкое распространение получило использование онкомаркера HE4. Human epididymis protein 4 (HE4) – член семейства ингибиторов протеаз – образуется в эпителии многих тканей генитального тракта женщин (фаллопиевы трубы, эндометрий и эндоцервикс).

Экспрессия гена HE4 резко повышается в клетках рака яичников и благодаря своему низкому молекулярному весу (25 Kd) он в достаточно значительном количестве обнаруживается в кровотоке. В ряде работ показано, что статистически значимое повышение уровня HE4 определяется у пациенток на I–II стадиях заболевания, т.е. раньше, чем CA-125 [5, 6]. Кроме того, A.K. Brown и соавт. показали, что почти в половине из тех ≈20% случаев рака яичников с негативными показателями CA-125 выявлялось повышение HE4 [7].

Одним из подходов, позволяющих повысить чувствительность диагностических методов у пациенток с образованиями в области придатков матки – это использование комбинации нескольких биомаркеров. В ряде исследований из множества маркеров только HE4 способствовал статистически значимому улучшению чувствительности общепринятого маркера CA-125. Комбинация CA-125 и HE4 характеризуется 80,7% чувствительностью и 90% специфичностью, по сравнению с 61,2 и 77,6% при использовании только CA-125 и HE4, соответственно. Улучшение диагностики особенно значимо у пациенток с заболеванием на стадии I, при которой комбинация HE4 и CA-125 обеспечивает 46,1% чувствительность при 90% специфичности, в то время как применение только CA-125 или HE4 характеризуется чувствительностью 23,1 и 46,2%, соответственно.

Была разработана логистическая регрессионная модель с использованием обоих биомаркеров CA-125 и HE4, названная Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), позволяющая разделить риск малигнизации на низкий и высокий у пациенток с выявленным образованием в области придатков матки. Чувствительность метода составляет 89%, для женщин в пременопаузе – 76% и для женщин в постменопаузе – 92% при общей специфичности 75% [8, 9].

Таким образом, алгоритм обследования пациенток с кистами и образованиями яичников основан на

изучении анамнеза, бимануальном исследовании, общеклинических дополнительных методах исследования. Ультразвуковое исследование должно проводить всем больным с овариальными образованиями. В случаях подозрения на наличие злокачественного процесса целесообразно проведение трансвагинального цветного доплеровского картирования, которое помогает дифференцировать злокачественные и доброкачественные процессы в яичниках на основании интенсивности кровотока. Следует обратить особое внимание на то, что в большинстве случаев специфическая клиническая симптоматика отсутствует, а при небольших размерах образования яичников могут быть не обнаружены во время бимануального исследования, при профилактических осмотрах населения необходимо обязательное проведение ультразвукового исследования органов малого таза с тщательным изучением яичников. В тех случаях, когда диагностика овариальных образований затруднена, для уточнения локализации и внутренней структуры помимо ультразвукового сканирования может быть произведена магнитно-резонансная компьютерная томография. Точность диагноза рака яичников при компьютерной томографии составляет 92,3%, кист и кистом яичников – 94,2%, доброкачественных образований яичников солидного строения – 66,7%. Интерес к МРТ обусловлен высокой естественной тканевой контрастностью, возможностью многократного обследования и динамического контроля, определением не только анатомической структуры мягких тканей, но и химического их состава. МРТ повышает точность диагноза до 97–98%. Комплексное применение МРТ с УЗИ повышает достоверность предоперационного диагноза до 97,5%.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения кист и овариальных образований яичников и разработка современной тактики ведения больных с этой патологией.

Материал и методы исследования

Проведен анализ историй заболевания пациенток, пролеченных в отделении гинекологии Республиканской клинической больницы МЗ РТ за 2013–2014 гг. Всего пациенток с кистами и образованиями яичников поступило 466. Из них плановых госпитализаций на оперативное лечение 274 (58%), экстренных госпитализаций – 192 (42%). Экстренные госпитализации обусловлены самообращением пациенток в приемно-диагностическое отделение и обращением пациенток по линии скорой медицинской помощи в хирургическое отделение. Из поступивших пациенток распределение диагнозов выглядит следующим образом: поликистоз яичников – 8 (1,7%), все госпитализации плановые – (100%); параовариальная киста – 4 (0,85%), из них экстренных госпитализаций – 2 (50%), плановых – 2 (50%), апоплексия яичника – 126 (27%), из них экстренных госпитализаций – 112 (89%), плановых – 14 (11%); киста желтого тела – 18 (3,8%), все госпитализации экстренные (100%); фолликулярная киста – 4 (0,85%) все госпитализации плановые – (100%); дермоидная киста – 24 (5,1%), все госпитализации плановые – (100%); эндометриодная киста – 42 (9%), из них экстренных госпитализаций – 4 (10%), плановых – 38 (10%); и наконец, неуточненные кисты – 244 (52%), из них экстренных госпитализаций – 60 (24,5%), плановых – 184 (75%).

Всем пациенткам было проведено клинико-инструментальное и лабораторное исследование, включающее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза. В редких случаях при подозрении на злокачественный процесс проводилось МРТ малого таза, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, ирригография.

Оперативному лечению подверглись 152 пациентки (32%), консервативно были пролечены 304 (61%).

Также проводилась пункционная биопсия кист яичников в 10 случаях (7%). Лапароскопический доступ использовался в 136 случаях (90%). Удаление образования или резекция была проведена в 126 случаях (93%), аднексэктомия потребовалась в 10 случаях (7%). Распределение диагнозов, потребовавших лапароскопического доступа, выглядит следующим образом: дермоидная киста – 20 (14,5%), киста желтого тела – 4 (3%), эндометриоидные кисты – 40 (29,5%), фолликулярные кисты – 8 (6%), параовариальная киста – 12 (9%), апоплексия яичника – 4 (3%), неуточненные кисты – 48 (35,5%). Лапаротомического доступа потребовали всего 16 случаев (10%). Из них 8 случаев дермоидных кист (50%) и 8 случаев неуточненных кист больших размеров (50%).

Особняком стоят клинические случаи, наблюдавшиеся нами, представляющие интерес с точки зрения дооперационной дифференциальной диагностики образований яичников.

Клинический случай №1

Пациентка С., 40 лет, поступила в гинекологическое отделение 25.02.2015 года в приемно-диагностическое отделение. Жалобы при поступлении предъявляет на тянущие боли в правой подвздошной области с иррадиацией в задний проход, беспокоящие ее в течение 2-х дней. Накануне пациентка обратилась в частный медицинский центр, где, со слов, ей было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Была заподозрена внематочная беременность и с этим диагнозом пациентка была отпущена из центра с устной рекомендацией обратиться в стационар. Дополнительно из анамнеза выяснено, что у пациентки не было беременностей, по поводу бесплодия пациентка не обследована и от беременности не предохранялась.

Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное, кожные покровы бледноватые. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, умеренно болезнен в правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины отрицательны. При влагалищном обследовании тело матки несколько увеличено, плотноэластической консистенции, безболезненное при пальпации, тракции за шейку матки умеренно болезненны, при попытке пальпации придатков умеренная болезненность, пастозность. Трансвагинальное УЗИ при поступлении: Тело матки седловидной формы. 78×53×86 мм. Положение AVF. Контуров ровные. Миометрий: неоднородный. Эндометрий: толщина 18 мм. Неоднородный в проекции рогов эндометрий толщиной 16 мм. Контуров не совсем четкие. Длина шейки 34 мм. Парацерви-



Рисунок 1. Увеличение объема живота пациентки за счет овариального образования

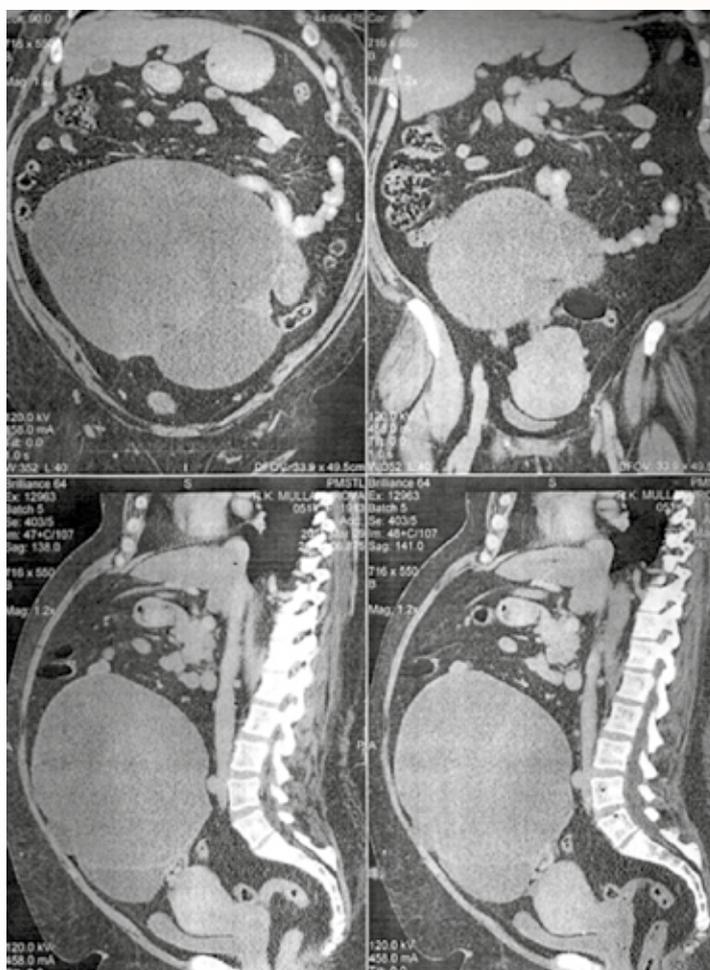


Рисунок 2. Томограмма пациентки с четкой визуализацией овариального образования

кальные кисты: визуализируются несколько парацервикальных кист мах размерами 8×9 мм. Левый яичник 37×20 мм. Расположен за маткой. С фолликулами диам. до 5 мм. Структура эндометрия неоднородная изоэхогенная + с участками повышенной эхогенности. На границе эндометрия и миометрия (по задней стенке) анэхогенное включение диам. 3,5 мм. При ЦДК в мио-

метрии и эндометрии определяется усиленный кровоток. Жидкость в позадиматочном пространстве не определяется. В проекции правого яичника визуализируется объемное образование сложной неоднородной структуры примерными размерами 147×80×75 мм. Образование включает кистозный компонент неоднородного характера (с перегородками, пристеночными разрастаниями и мелкодисперсной взвесью). Толщина стенок 1–2,5 мм, в перегородках и стенках кровотока не определяется; и солидный компонент, в котором определяются сигналы кровотока при ЦДК. Данные лабораторных анализов в пределах нормы за исключением уровня гемоглобина (96 г/л). С предварительным диагнозом: внематочная беременность? пациентка была госпитализирована в отделение.

26.02.2015 пациентке повторно было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза: эндометрий с признаками отслоения. Пещера матки расширена до 9 мм, с жидкостным содержимым (сгустки). Справа от матки визуализируется неоднородное образование 163×75 мм, по структуре похожее на сформировавшуюся гематому, в толще которой визуализируется солидный компонент 43×34 мм с кровотоком, вероятно ткань яичника (апоплексия яичника?).

Предварительный диагноз: Образование правого яичника. Апоплексия правого яичника геморрагическая форма с образованием гематомы.

Учитывая болевой синдром, подозрение на геморрагическую форму апоплексии яичника по данным УЗИ, снижение уровня гемоглобина, было принято решение

произвести диагностическую лапароскопию. При диагностической лапароскопии обнаружен спаечный процесс в брюшной полости и в малом тазу III ст., двусторонний опухолевидные образования яичников (6 см слева и 5 см справа) с признаками распада. С учетом технических трудностей, обусловленных спаечным процессом и подозрением на злокачественный рост, было принято решение о конверсии в лапаротомию. Произведена нижнесрединная лапаротомия, произведен забор выпота брюшной полости (всего около 50 мл, светло-желтого цвета) на интраоперационный экспресс-цитологический анализ и биопсия правого яичника на интраоперационный экспресс-гистологический анализ. Результаты экспресс-гистологии: аденокарцинома. С учетом отсутствия детей у женщины, предварительного результата гистологического анализа объем операции аднексэктомия справа, резекция левого яичника, висцеролиз, санация, дренирование брюшной полости. Весь полученный материал направлен на гистологическое исследование. Результат: аденокарцинома яичников. Послеоперационный период без осложнений. Пациентка выписана и направлена на дальнейшее обследование и лечение в онкологический диспансер.

Клинический случай №2

Пациентка М., 52 года, поступила 09.03.2015 года в гинекологическое отделение РКБ МЗ РТ самообращением. Жалобы при поступлении на умеренные ноющие боли по правой половине живота, чувство дискомфорта по всему животу, беспокоящие пациентку в течение месяца.

Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Данные физикального осмотра: живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки и объемного образования, занимающего всю брюшную полость, безболезненного, не напряженного (рис. 1). Живот при пальпации безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательны. Данные лабораторных исследований все в пределах нормы. Обращает на себя внимание уровень онкомаркера СА-125 в периферической крови – 114 МЕ/мл.

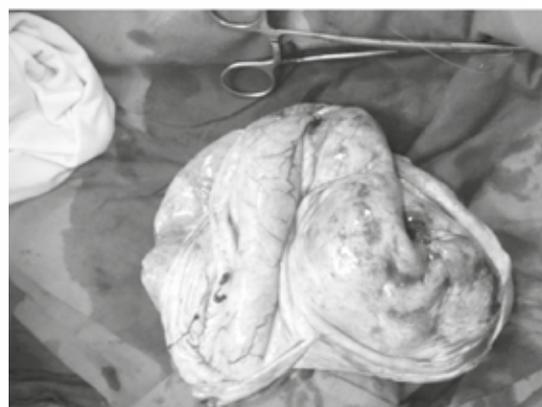


Рисунок 3. Серозная цистаденома (рядом зажим Кохера для уточнения размера образования)



Рисунок 4. Серозная цистаденома

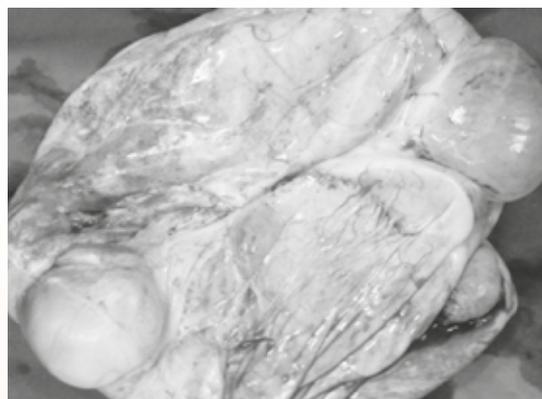


Рисунок 5. Серозная цистаденома (внутренняя поверхность)

Пациентке произведено трансвагинальное и трансабдоминальное исследование органов малого таза и брюшной полости.

С целью верификации диагноза произведено также РКТ малого таза и органов брюшной полости. Заключение: РКТ признаки жирового гепатоза, объемного образования брюшной полости больших размеров (рис. 2).

Пациентка консультирована хирургом и терапевтом, а также зав. отделением онкогинекологии Республиканского онкологического диспансера. Заключение: Киста яичника больших размеров.

Также с целью верификации диагноза произведены фиброгастроскопия (заключение: эрозивный гастрит) и фиброколоноскопия (Толстая кишка осмотрена тотально. Онкопатологии не выявлено).

20.03.2015 произведена нижнесрединная лапаротомия. Оказалось, что всю брюшную полость занимает объемное образование диаметром около 50 см, гладкостенное, ненапряженное, исходящее из правого яичника. Образование оказалось многокамерным, во всех камерах серозное прозрачное содержимое общим объемом 7 л. Внутренняя поверхность образования гладкая (рис. 3–5). Произведена правосторонняя аднексэктомия, тщательно

осмотрены органы брюшной полости, в том числе большой сальник и париетальная брюшина (все без особенностей).

Материал направлен на гистологическое исследование. Результат: Серозная цистаденома.

Послеоперационный период без осложнений. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на шестые сутки после оперативного лечения.

Выводы

1. Тактика ведения пациенток с кистами и образованиями яичников определяется на этапе обследования и требует наиболее раннего выявления с предполагаемым морфологическим строением. Учитывая то, что в большинстве случаев специфическая клиническая симптоматика отсутствует, а при небольших размерах образования яичников могут быть не обнаружены во время бимануального исследования, при профилактических осмотрах населения необходимо обязательное проведение ультразвукового исследования органов малого таза с тщательным изучением яичников.
2. Алгоритм обследования включает в себя общеклинические методы обследования, трансаб-

доминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование с использованием цветного доплеровского картирования, магнитно-резонансную томографию, лапароскопию.

3. Основным методом лечения кист и образований яичников остается хирургическое вмешательство. Доступом выбора для оперативного лечения яичниковых образований является лапароскопический доступ при условии обеспечения необходимого объема операции, адекватного выявленной патологии и при отсутствии противопоказаний к наложению пневмоперитонеума.
4. В постменопаузе, при значительных размерах образования, наличии большого количества оперативных вмешательств на брюшной полости, наличии подозрения на злокачественную опухоль доступом выбора является лапаротомия.
5. Пункционная биопсия образований яичников также остается одним из способов их лечения, используется в случае высокого риска анестезиологического пособия для пациента, например, пожилого возраста или с декомпенсацией соматических заболеваний. ■

Список литературы

1. Белоглазова С.Е. Современная тактика ведения больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: автореф. дис. ... д.м.н. – Москва, 1999.
2. Фофонова И.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2009. – №3. – С. 43–48.
3. Абдуллаева Л.М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников // Лечащий врач. – 2009. – №8.
4. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника (научный обзор) // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 78–83.
5. Драпкин Р. и др. Человеческий придатковый протеин 4 (HE4) гликопротеин, уровень которого повышается при серозных и эндометриодоподобных овариальных карциномах // Cancer Res. – 2006. – 65. – Р. 2162–269.
6. Гаврилевский Л. и др. Оценка биомаркеров на ранней стадии рака яичников. Выявление рака и мониторинг рецидива заболевания // Gynecol. Oncol. – 2008. – 110. – Р. 374–382.
7. Браун и др. Сравнительный анализ экспрессии CA-125 и нового сывороточного онкомаркера HE4 при эпителиальном яичниковом раке // J. Clin. Oncol. – 2008. – 26 (Suppl). – Abstract 5533.11.
8. Монтанана М. и др. Обнаружение HE4 в сыворотке пациентов с тазовыми образованиями // J. Clin. Lab. Anal. – 2009. – 23. – Р. 331–335.
9. Мур Р.Г. и др. Использование новых опухолевых биомаркеров для обнаружения рака яичников у больных с образованиями малого таза // Gynecol. Oncol. – 2008. – 108. – Р. 402–408.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», Том 1, №4 (89), июнь 2015 г., стр. 191–196.

Этиотропное лечение пациенток с инфекционным генезом невынашивания



Ю.Д. Костина, Я.Г. Турдыбекова, Р.В. Воробьева – ассистент КГМУ, кафедра акушерства и гинекологии, г. Караганда

К числу наиболее актуальных и важных проблем, как в медико-социальном, так и в научно-практическом аспектах, относится проблема невынашивания беременности. Частота этой патологии колеблется от 10 до 30% и до настоящего времени тенденции к снижению не отмечается [1, 26]. Среди основных причин невынашивания одно из ведущих мест принадлежит инфекции. Возбудителями инфекционной патологии в акушерстве могут быть патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Особое место в данной патологии играют микоплазмы, уреоплазмы и цитомегаловирусная инфекция. Частота выделения урогенитальных микоплазм у здоровых женщин составляет около 5–17%, а при беременности – до 45%, что связано с иммунодефицитом физиологического характера. При беременности обострение микоплазмоза у женщины может привести к таким осложнениям, как прерывание беременности (выкидыш) и замершая беременность. Во время беременности микоплазмоз может спровоцировать преждевременные роды, если воспаление, вызванное микоплазмами, поражает плодные оболочки. Вероятность преждевременных родов при микоплазмозе возрастает примерно в 2 раза. Микоплазмоз при беременности может стать причиной послеродовых инфекционных осложнений, наиболее опасное из которых эндометрит [2].

Очень редко плод внутриутробно заражается микоплазмозом. Чаще происходит заражение микоплазмой ребенка во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути матери. При микоплазмозе у детей поражается обычно дыхательная система – микоплазмоз вызывает воспаления глотки, носа, бронхов и легких. Развитие микоплазмоза у детей зависит от состояния иммунитета. Не каждый ребенок носитель микоплазм заболевает микоплазмозом [3]. Факторами риска развития урогенитального уреоплазмоза и микоплазмоза являются: эндоцервицит, эрозия шейки матки; внематочная беременность; наличие в анамнезе ИППП; воспалительные заболевания матки и придатков; возраст от 20 до 29 лет; раннее начало половой жизни. Клинические проявления микоплазменного воспалительного процесса мало чем отличаются от воспалительных заболеваний другой этиологии. Болезнь обычно

протекает бессимптомно и поэтому выявляется уже поздно – в хронической форме. Показания к обследованию на *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*: воспалительные процессы в нижних отделах мочеполового тракта; наличие осложнений (ВЗОМТ, бесплодие и др.); обследование женщин при планировании и во время беременности; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, перинатальные потери и др.); осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода. Основными методами диагностики являются бактериологическое исследование содержимого половых путей, ПЦР диагностика, метод ИФА. Эффективными препаратами для лечения микоплазменной инфекции являются следующие антибиотики: ровамицин, гентамицин, джозамицин, доксициклин, эритромицин, сумамед. Часто та самопроизвольных выкидышей и

преждевременных родов при ЦМВ достигает 32%. Хроническая ЦМВ инфекция осложняет течение беременности и способствует ее прерыванию у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности. Чаще всего инфекция находится в латентной форме и проявляется во время беременности в виде самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, а в 56–57% случаев рождением нежизнеспособных детей. Инфекция чаще поражает плод в I триместре беременности, поэтому нередко наблюдаются пороки развития, такие как микроцефалия, гидроцефалия, микроофтальмия и др. Различают три формы данного заболевания: латентную, субклиническую и хроническую. У ряда женщин во второй половине беременности могут возникнуть лимфаденопатия и кожная сыпь. Диагноз ставится на основании цитологических исследований мочи, крови, спермы, околоплодных вод и отделяемого влагалища; виру-

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и
социального развития Республики Казахстан
от 28.05.2015 г. № 374

Торговое название

Ровамицин®

Международное непатентованное название

Спирамицин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ
Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – спирамицин 1,5 млн МЕ
или 3,0 млн МЕ,
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая *состав оболочки*: титана диоксид (E 171), макрогол 6000, гипромеллоза

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне
Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Спирамицин
Код АТХ J01FA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3.3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень высокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках.

Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах).

В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

Выведение

Препарат частично выводится с мочой (10% принятой дозы). Выведение с желчью очень высокое: концентрация в 15-40 раз выше, чем концентрация в плазме. Существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

Фармакодинамика

Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены ниже:

$S \leq 1$ мкг/л и $R > 4$ мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Полученные данные о распространенности резистентности бактериальных штаммов во Франции указаны в таблице ниже:

Категория	Частота приобретенной резистентности во Франции (>10%) (диапазон)
ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ	
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Enterococci	50-70%
Rhodococcus equi	
Staphylococcus meti-S	
Staphylococcus meti-R*	70-80%
Streptococcus B	
Неклассифицированный стрептококк	30-40%
Streptococcus pneumoniae	35-70%
Streptococcus pyogenes	16-31%
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	

Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
Анаэробные микроорганизмы	
Actinomyces	
Bacteroides	30-60%
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40%
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Разное	
Borellia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospire	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
УМЕРЕННО ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ	
(промежуточная восприимчивость <i>in vitro</i>)	
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Neisseria gonorrhoeae	
Анаэробные микроорганизмы	
Clostridium perfringens	
Разное	
Ureaplasma urealyticum	
РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ	
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroides	
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Acinetobacter	
Enterobacteria	
Haemophilus	
Pseudomonas	
Аэробные микроорганизмы	
Fusobacterium	
Разное	
Mycoplasma hominis	

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii in vitro* и *in vivo*.

*Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических иссле-

дований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
 - без факторов риска
 - без тяжелых клинических симптомов
 - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию
 - при наличии подозрения на атипичную пневмонию независимо от тяжести заболевания и анамнеза
- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эриотризма
- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Пациентам с нормальной почечной функцией:

Взрослые: внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

Дети старше 6 лет: 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

Профилактика менингококкового менингита: для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

Пациентам с почечной недостаточностью:

Корректировка дозы не требуется.

Способ применения: Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

Редко

- преходящая парестезия

Очень редко

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустилез (см. «Особые указания»)

- отклонение от нормы функциональных проб печени
 - случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»)
- С неизвестной частотой*
- холестатический, смешанный или цитолитический гепатит

Противопоказания

- повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание:

- Леводопа (в сочетании с карбидопой): ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, по-видимому, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустилез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование лекарственной формы в виде таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

Беременность и период лактации

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

Симптомы: не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, могут быть желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченных высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT.

Лечение: специфического антидота нет. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию). Рекомендуется симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санofi-Авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

сологического исследования; метода ИФА; ПЦР и патоморфологического исследования тканей и органов плодов при самопроизвольных выкидышах, мертворождениях, умерших новорожденных. Эффективными препаратами для лечения цитомегаловирусной инфекции являются следующие препараты: Протектазид, Циклоферон, Неовир, Виферон [4, 14].

Цель настоящего исследования – проверить эффективность препаратов Виферон, Ровамицин (спирамицин) и Вильпрафен (джозамицин) при лечении невынашивания беременности инфекционного генеза.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 50 индивидуальных карт беременных женщин, в анамнезе у которых был установлен диагноз «Невынашивание, цитомегаловирусная инфекция», «Невынашивание, микоплазменная и уреоплазменная инфекция» и получавшие этиотропную терапию во время данной беременности. Анализ карт проводился на базе кафедры акушерства и гинекологии Карагандинского государственного медицинского университета «Поликлиника №1» г. Караганды за 2014–2015 год.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых женщин – 26,4 года. Цитомегаловирусную инфекции в анамнезе имели 16 женщин (32%), микоплазмоз и уреоплазмоз – 34 женщины (68%). Женщин, в анамнезе у которых был самопроизвольный аборт сроком до 12 недель было 27 (54%), самопроизвольный выкидыш сроком до 22 недель у 23 (46%). Среди гинеколо-

гических заболеваний у пациенток отмечен высокий показатель частоты воспалительных заболеваний матки (26%) и придатков (36%), эрозии шейки матки (14%). Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались хронические заболевания мочевыделительной системы (60%). У женщин, чьи истории мы анализировали, срок гестации был от 22 до 32 недель. Данная беременность протекала на фоне реинфекции, подтвержденной данными клинико-лабораторных методов исследования: бактериологического, ИФА и ПЦР диагностики. Клиническая картина отсутствовала у всех женщин. Обследование проводилось, учитывая анамнез предыдущих перинатальных потерь. Беременные были разделены на 3 группы.

Первая группа – 16 женщин с ЦМВ, получавших препарат Виферон 500000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день через 12 часов ежедневно в течение 10 дней, затем в течение 9 дней 3 раза с интервалом в 3 дня по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов. У остальных была выявлена микоплазменная и уреоплазменная инфекция при содержании в материале $>10 \times 4$ ГЭК/мл. Эти пациентки были случайным образом разделены на 2 группы (вторую и третью).

Вторая группа – 17 женщин, получавших препарат **Ровамицин (спирамицин)** 3 млн. МЕ по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Третья группа – 17 женщин, получавших препарат Вильпрафен (джозамицин) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней. Лечение назначалось сразу с момента подтверждения инфицирования клинико-лабораторными показателями.

Оценка эффективности предложенной терапии проводилась пу-

тем сравнительного анализа (до и после лечения) данных клинико-лабораторных исследований, течения и исхода настоящей беременности. Оценка клинико-лабораторных данных проводилась через 2 недели после окончания терапии. Наиболее частым осложнением на ранних сроках беременности во всех трех группах явилась угроза прерывания беременности (68,75%; 53%; 41% соответственно).

Во втором триместре угроза прерывания беременности отмечалась у 4 (25%) пациенток первой группы, у 3 (17,6%) пациенток второй группы и у 4 (23,5%) пациенток третьей группы. В третьем триместре беременности угроза преждевременных родов наблюдалась у 2 (12,5) пациенток первой группы, у 1 (5,8%) пациентки третьей группы.

Изучение исходов беременности показало, что в первой группе у 2 (12,5%) женщин беременность завершилась преждевременными родами, во второй и третьей группах во всех наблюдениях произошли своевременные роды.

Контрольное лабораторное обследование, проведенное после окончания лечения, позволило установить клиническое и лабораторное выздоровление у 15 (93,75%) пациенток первой группы, у 16 (94,1%) пациенток второй группы и у 15 (88,2%) пациенток третьей группы, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Таким образом, проведенный нами анализ показывает, что инфекция несомненно является пусковым механизмом прерывания беременности на любом сроке, но ее своевременное лечение может отсрочить преждевременные роды и обеспечить рождение более зрелого ребенка. ■

Список литературы

1. Агажанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рос. мед. журн. – 2003. – №1. – С. 26–27.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 262–279.
3. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. – Медпрактика. – М. – 2002. – С. 252.
4. Курбанов Д.Д., Мусабаев Э.И., Арипжанова Д.С. Новое в лечении вирусных инфекций в акушерстве, гинекологии и перинатологии. // Методические рекомендации. – Т. – 2004. – С. 14.

Статья впервые опубликована в Сборнике «Материалы VII международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки»».

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

DOI 10.1186/S12884-015-0743-5

Two sides of the same coin – an interview study of Swedish obstetricians' experiences using ultrasound in pregnancy management

Annika Åhman¹, Margareta Persson², Kristina Edvardsson^{1,3}, Ann Lalos¹, Sophie Graner^{4,5}, Rhonda Small³ and Ingrid Mogren¹

¹ Department of Clinical Sciences, Obstetrics and Gynecology, Umeå University, Umeå, Sweden

² Department of Nursing, Umeå University, Umeå, Sweden

³ Judith Lumley Centre, La Trobe University, Melbourne, Vic 3000, Australia

⁴ Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Solna, Sweden

⁵ Department of Medicine, Centre for Pharmacoepidemiology, Karolinska Institutet, Solna, Sweden

The extended use of ultrasound that is seen in maternity care in most Western countries has not only affected obstetric care but also impacted on the conception of the fetus in relation to the pregnant woman. This situation has also raised concerns regarding the pregnant woman's reproductive freedom. The purpose of this study was to explore Swedish obstetricians' experiences and views on the role of obstetric ultrasound particularly in relation to clinical management of complicated pregnancy, and in relation to situations where the interests of maternal and fetal health conflict.

Methods: A qualitative study design was applied, and data were collected in 2013 through interviews with 11 obstetricians recruited from five different obstetric clinics in Sweden. Data were analysed using qualitative content analysis.

Results: The theme that emerged in the analysis «Two sides of the same coin» depicts the view of obstetric ultrasound as a very important tool in obstetric care while it also was experienced as having given rise to new and challenging issues in the management of pregnancy. This theme was built on three categories: I. Ultrasound is essential and also demanding; II. A woman's health interest is prioritised in theory, but not always in practice; and III. Ultrasound is rewarding but may also cause unwarranted anxiety.

Conclusions: The widespread use of ultrasound in obstetric care has entailed new challenges for clinicians due to enhanced possibilities to diagnose and treat fetal conditions, which in turn might conflict with the health interests of the pregnant woman. There is a need for further ethical discussions regarding the obstetrician's position in management of situations where maternal and fetal health interests conflict. The continuing advances in the potential of ultrasound to impact on pregnancy management will also increase the need for adequate and appropriate information and counselling. Together with other health care professionals, obstetricians therefore need to develop improved ways of enabling pregnant women and their partners to make informed decisions regarding pregnancy management.

Keywords: *Autonomy, Human rights, Obstetric ultrasound, Obstetrician, Pregnancy, Pregnant women, Prenatal diagnostics, Qualitative study, Sweden.*

Åhman et al. Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/>

[publicdomain/zero/1.0/](http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/)) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Obstetric ultrasound is available in most parts of the world, but it is more extensively used in high-income countries than in low-income countries [1, 2]. An obstetric ultrasound examination can be done only once or at each pregnancy check-up, for medical reasons or for the expectant parents' desire to

«see» their unborn child [3]. Ultrasound plays a significant role in assessment of gestational age, early detection of multiple pregnancy, localization of the placenta, detection of fetal malformation, estimate of fetal size and amniotic fluid amount [4]. It has also been shown that careful monitoring of fetal health by use of Doppler ultrasound can reduce obstetric intervention and decrease risk for intrauterine fetal death in high risk pregnancy [5]. Still, there is no evidence that routine scans reduce adverse out-

comes for newborns in general [6].

The ultrasound scan is very attractive to pregnant women [3]. They expect the scan to confirm the wellbeing of the fetus, and to provide a visual encounter with their «baby» [7, 8]. For expectant fathers the ultrasound can be a confirmation of new life [9]. Viewing the fetus through ultrasound is also said by expectant fathers to make the fetus more real to them [9, 10] and it assists them to adjust to the situation as a prospective parent [11]. While uncertain and unknown aspects of fetal health are recognised to create anxiety in women, this anxiety can lessen when women view the ultrasound image and receive information that «everything is normal» [12]. Additionally, it is shown that even nonmedical ultrasound examinations may be considered by expectant parents as an assurance that the fetus is healthy [13]. The extended use of ultrasound in pregnancy surveillance has also had an impact on the conception of the fetus as a patient with its own health interests and needs [14]. This has raised concerns regarding women's autonomy and reproductive freedom during pregnancy [14, 15] as methods for treatment of fetal conditions continue to develop [16].

In Sweden, fetal screening and diagnostic procedures are regulated in the Swedish Genetic Integrity Act (2006:351) where it is stipulated that prenatal screening and diagnostic examinations are voluntary [17]. Further, the law specifies that all pregnant women shall be offered general information about all routine fetal diagnostic examinations provided in antenatal care [17]. The national guidelines for antenatal care also state that the information provided shall enable women to make informed decisions concerning fetal screening and diagnostic procedures [18]. Still, it is acknowledged that the preparing information about obstetric ultrasound provided by antenatal health care midwives in Sweden can be deficient which might hinder women's autonomy in decision making [19].

Outline of the CROCUS study

This study is part of the CROSS Country Ultrasound Study (CROCUS) which is an international project aiming

at investigating midwives' and obstetricians' experiences and views of the use of ultrasound, and maternal and fetal roles and rights. The CROCUS study is being undertaken in a number of high-income and low-income countries in Europe, Africa, Asia and Oceania. In this paper, Swedish obstetricians' experiences and views are investigated.

The specific purpose of this study was to explore Swedish obstetricians' experiences and views on the role of obstetric ultrasound particularly in relation to clinical management of complicated pregnancy, and in relation to situations where the interests of maternal and fetal health conflict.

Methods

Study design

A qualitative study design was applied, and data were collected through individual interviews. An inductive approach was used in the analysis of data [20].

Setting

Swedish public health care insurance covers the costs of antenatal care, which includes an offer of a second trimester fetal anomaly ultrasound scan free of charge, and 98% of pregnant women in Sweden accept this offer. Women are usually accompanied by their partner during the examination [7] that is performed at 18 to 20 weeks of gestation. This ultrasound examination is most often performed by specially trained midwives who usually also conduct additional ultrasound examinations for assessment in later pregnancy such as estimation of fetal growth and amount of amniotic fluid. Women with known medical conditions that require extended fetal examinations and consultation are referred to an obstetrician for the routine ultrasound scan. Midwives conducting ultrasound examinations may also refer women to an obstetrician for a second opinion when they detect or suspect anything abnormal about the fetal condition or the intra-uterine environment. The Swedish Radiation Safety Authority prescribes that pregnancy ultrasound may be performed for medical reasons only [21]. However, outside the public health care system, ultrasound examination of the fetus is available in private clinics where women can under-

go additional examinations at their own request and expense.

Participants

Participants were recruited from five purposively selected obstetric clinics located in different parts of Sweden. Diversity was sought regarding the size of clinics and level of health care. Variety in gender, age, professional qualifications and work experience of participants was also sought.

Inclusion criteria for participation were being an obstetrician, performing obstetric ultrasound examinations on a regular basis, either as a major work task or as part of general obstetric care, or using the results of obstetric ultrasound in clinical management of pregnant women. Names and contact details of eligible obstetricians were obtained via the heads of the obstetric departments or through other health care professionals with extensive knowledge of the local clinic.

Eleven obstetricians meeting the inclusion criteria were included in this study. Initially, thirteen obstetricians were contacted via an e-mail that presented written information about the study and an invitation to participate. All 13 obstetricians who were initially approached agreed to participate, but two of the eligible participants withdrew later when no suitable time for the interview could be found. Written informed consent was obtained from each participant prior to the start of the interview.

The participants were between 33 and 63 years of age (mean age 48 years). Three were males and eight were females, and they reported between 2 and 30 years (mean 16 years) of experience in the field of obstetrics. Their level of training ranged from basic courses in fetal ultrasound examinations including doppler examinations to more advanced training in examination of the fetal heart, and fetal therapy. The clinics where the participants worked at the time of the interview, varied from general obstetric clinics to more specialised referral obstetric clinics, and the number of births at the clinics ranged from approximately 850 to 4800 births annually.

Data collection procedures

The interview guide was developed by the research team after a thorough review of the scientific literature [14,

Table 1. Key domains in the interview guide

Key domains
<p>The obstetricians' views/experiences of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The importance/value of obstetric ultrasound for clinical management of complicated pregnancy. ▪ Clinical situations where the interests of maternal and fetal health have been in conflict. ▪ Whether the woman may be considered to act as an instrument for fetal treatment. ▪ The importance of obstetric ultrasound in comparison to other surveillance methods during complicated pregnancy. ▪ If/when the fetus can be regarded as a person. ▪ Situations where the fetus has been regarded a patient with his/her own interests. ▪ Their professional role in relation to other occupational groups working with obstetric ultrasound examinations or the outcomes of these examinations.

22–28], and the interview guide was also based on the authors' clinical experiences. Beyond the general scope, the literature review focused specifically on research on maternal and fetal role and rights in relation to the use of ultrasound in pregnancy management, and the development of fetal medicine. The interview guide was pilot tested in a previous study [29], and was used in the current study to ensure that the same set of topics were covered in all interviews, although not in any specific order. The informants were encouraged by the interviewer to speak freely regarding their experiences and views related to obstetric ultrasound. Probing questions were used throughout the interviews to gain a thorough description of participants' experiences and views. However, any topic in the interview guide that was not spontaneously raised by the participants, was brought up by the interviewer. The key domains in the interview guide are presented in Table 1.

The interviews took place from October to December 2013 and were conducted in a place chosen by the interviewees, in most cases their own office. All participants completed a short questionnaire on background characteristics including questions regarding sex, age, professional qualifications and professional experience of obstetrics and obstetric ultrasound examinations. MP performed nine of the face-to-face interviews and IM performed two of the interviews.

The interviews were all digitally recorded and lasted between 33 and 48 min (mean time 41 min). After 11 interviews were performed the two interviewers examined the richness and diversity of the data obtained. They concluded that further interviews were unlikely to provide any new information.

Data analysis

Data were analysed using qualitative content analysis [30]. First, two members of the research team read all interviews to get a sense of the whole (AA and IM). The researchers then discussed their general impressions and emerging content areas. Data addressing the aims of this study were then coded by AA and selected parts were also coded by IM. AA and IM compared the codes for similarities and differences, grouped them into content areas and subsequently into preliminary categories and sub-categories. These codes, sub-categories and categories were then reviewed by AA, IM and MP and uncertainties in interpretation were discussed between the three authors until consensus was reached. An overall theme, three related categories and seven sub-categories emerged in the analysis. The descriptions of the categories and sub-categories were then reviewed by the other co-authors KE, AL, SG and RS and some additional changes were made for clarity.

Ethical approval for this study was obtained from The Regional Ethics Committee in Umeå, Sweden, (Reference 2013/189–31).

Results

Two sides of the same coin

A main theme «Two sides of the same coin» emerged from the overall analysis. On one hand, the participating obstetricians expressed great satisfaction with the benefits of obstetric ultrasound as a surveillance tool; on the other hand, they also raised concerns about some negative consequences of the use of ultrasound for the pregnant woman, the fetus and themselves as obstetricians. The theme was built on three categories: I. Ultrasound is essential, and also demanding; II. A woman's health interest

is prioritised in theory, but not always in practice; and III. Ultrasound is rewarding but may cause unwarranted anxiety. These categories are described in Table 2, together with their related sub-categories. Quotes from the interviews are presented to illustrate the results.

Ultrasound is essential, and also demanding.

This first category describes the obstetricians' views on the value of obstetric ultrasound, its significance in obstetric care, and also their experiences regarding the increased demands that the extended use of ultrasound had brought. This included increased demands on the obstetricians' operational skills and the need for advanced ultrasound training, as well as demands on their counselling skills.

A most valuable tool that is much relied on

The obstetricians considered ultrasound to be a very important tool for themselves in their work, but also for the expectant woman's and her partner's experiences in pregnancy. Ultrasound was regarded as especially important in the management of complicated pregnancy enabling assessment for example, of the optimal time of delivery.

«Mothers with severe preeclampsia in early pregnancy et cetera, and ultrasound is of course absolutely crucial then... how we manage the pregnancy, plan for the delivery». (Participant no 9)

Although ultrasound was considered essential to obstetric care, there were concerns raised among the obstetricians that they themselves, as well as the expectant parents, might be overconfident with regard to the outcome of the ultrasound examination. The high reliance on the results from ultrasound imaging was said to make expectant parents perceive ultrasound results with no

Table 2. Theme, categories and their subcategories

Theme	Category	Subcategory
Two sides of the same coin	Ultrasound is essential and also demanding	A most valuable tool that is much relied on Raised expectations and demands on the obstetricians' operational and counselling skills Women's autonomy need to be guarded
	A woman's health interest is prioritised in theory, but not always in practice	The woman's health should be our first priority The fetus becomes a person/patient via the ultrasound screen Pregnant women may suffer for the sake of the fetus
	Ultrasound is rewarding but may cause unwarranted anxiety	Rewarding both to obstetricians as well as the expectant parents Ultrasound may also cause unwarranted anxiety

evidence of deviations as an assurance that the fetus was healthy, although that might not be the case. Moreover, a strong focus on the results from ultrasound examinations was feared to decrease attention on other clinically important maternal parameters, such as surveillance of blood pressure and proteinuria.

«The assessment of preeclampsia of course involves my performing an ultrasound, and I do that. Then if the ultrasound looks fine, well that is good. Then I talk to the patient as if everything is fine and dandy, and then we look at her urine test and oops, so we do a check of her blood pressure and so... I have to admit that I can fall into that trap». (Participant no 4)

Raised expectations and demands on obstetricians' operational and counselling skills

The increased capacity of ultrasound technology and its extended use were recognised to have created increased demands on the operational ability of the professionals conducting the examination, and a need for more comprehensive training. There were concerns related to risk of missing deviations of significance and participants stressed that incorrect assessment could result in adverse fetal outcome. Further, the participants felt that there were high demands placed on their own counselling skills when informing expectant parents about abnormalities identified on ultrasound examination. Obstetricians at small clinics expressed special concern because they lacked senior colleagues to consult when ultrasound findings were of unclear significance and they felt unable to inform the women and their partners appropriately.

«It [fetal assessment] is more complicated, everything is more complex. (...) It places great demands on one's knowledge, one's ability to take care of the patient or to take care of and inform, and manage cases in the best possible way». (Participant no 8)

There were also concerns among the obstetricians about making incorrect medical assessments of the ultrasound or missing conditions essential for fetal health, especially when the woman was overweight. Moreover, it was felt that ultrasound images of poor quality led to disappointment for expectant parents when they were not provided the clear picture they had expected. Still, the obstetricians reported that expectant parents most commonly were very pleased with any opportunity to see their «baby» on the screen. Some of the obstetricians also admitted that at times when there was no medical indication for a fetal ultrasound examination, they did perform an ultrasound examination in order to calm an anxious couple.

«Sometimes you use it as ultrasound «treatment» [for maternal anxiety]; you don't know what to do, so you put on the probe». (Participant no 1)

Women's autonomy needs to be guarded

The obstetricians found it important to respect women's right to make their own decisions; though they felt that their capacity to support women in making informed choices was sometimes limited by a woman's lack of knowledge about the purpose and the potential of the examination. Protecting women's autonomy was considered to be especially difficult when there were

language barriers and no interpreter was available, as the obstetrician could not provide the information needed. It was also stressed that lack of knowledge could limit the possibility for women to make informed choices, not only about having a screening test or not, but also regarding possible additional fetal examinations or treatments. This was perceived as an ethical dilemma in the practice of ultrasound.

«When there is a just perceptible increased risk for some deviation and then you send the patient to a second examination without her asking for it. It's quite a common problem, an ethical dilemma. For whom are we doing this and (...) are you prepared to face the consequences?» (Participant no 9)

Some claimed that all information obtained from the ultrasound examination should be revealed to the expectant parents.

«I believe that if you find something then you have to inform the patient about it. Isn't that actually fundamental (...) it's the patient's body, the patient's fetus». (Participant no 7)

Moreover, occasional situations where expectant women requested early termination of pregnancy because of a minor fetal aberration, for example a cleft lip and palate, were considered ethically challenging to deal with, although it was agreed that a woman has the right to choose such an action.

A woman's health interest is prioritised in theory, but not always in practice

This second category depicts the obstetricians' perceptions about how fetal assessment through ultrasound could affect clinical management during preg-

nancy, as well as their experiences of women's health status versus fetal health status in decision-making and clinical management based on the results of obstetric ultrasound. The category describes the contrast between the obstetricians' theoretical perspective, i.e. that women's health should be the first priority in situations where both fetal and maternal health are at stake, and situations when obstetricians in their clinical management let women risk their own health for the sake of their fetus.

The woman's health should be our first priority

The participants all agreed that in situations where a woman's physical condition required medical treatment or premature delivery, her wellbeing should be prioritised regardless of whether it could entail adverse fetal health outcome. It was argued though that caring for the fetus was an important part of the obstetricians' care of the pregnant woman and thereby their responsibility also to safeguard the health of the fetus. Dealing with these situations was described as a balancing act that at times made obstetricians agree to postpone delivery for the sake of fetal health, although this measure might not be the best option for the pregnant woman herself. However, the obstetricians reported that most women urged them to do «everything possible» to promote the health of the expected child, even if it implied suffering or increased health risks for the woman herself.

It was acknowledged though that the obstetric ultrasound examination put considerable focus on fetal health. This focus on the fetal condition was also said to have led to an increased involvement of neonatologists and other paediatric specialists, not only in planning for postnatal care but also in discussions regarding the optimal time for delivery and mode of delivery.

«When there is something, for example a heart defect that you can help the baby with, when it is born and so. Then the focus will shift to optimise [the outcome] for the baby, both during pregnancy and delivery». (Participant no 8)

The fetus becomes a person/patient via the ultrasound screen

Even though the status of the fetus as a person was claimed to be related

mainly to time of fetal viability, it was acknowledged that the ultrasound image created an early sense of the fetus as a person. Some declared that in certain situations they adapted their own view to the expectant parents' view of the fetus as being a «baby», also before the time of viability.

«When you see a head, arms, legs, [fetal] movements then it [the fetus] becomes much more of a person, and with today's machines you can see it very early, at week eight sometimes». (Participant no 1)

The obstetricians did believe it was their responsibility to safeguard the health of the fetus and that the ultrasound examination was an important tool for achieving this. They also thought that women most often complied with health professionals' recommendations regarding monitoring and medical treatment for the sake of the fetal health. In rare cases, pregnant women's wishes were said to be at odds with the health professionals' beliefs about what was best for the fetus and that these situations were experienced as very frustrating by the obstetricians.

«There was a baby that was growth restricted who had umbilical cord blood flow classification one to three et cetera, but she [the expectant woman] would have none of it..., or felt that she knew better what was best for the child, as well. So it was not that she didn't care about the baby but that she felt she knew better. And that is a very difficult situation». (Participant no 2)

Pregnant women may suffer for the sake of the fetus

Women were said to be strongly motivated and gave their consent to almost any type of treatment of fetal conditions that the obstetricians suggested, although the medical measure might be extremely stressful or even painful for the women. The opposite situation, where women declined treatment for the sake of the fetus, was experienced only rarely, and some obstetricians had had no such experience.

«I have never met an expectant mother who has hesitated to expose herself to something that might be harmful to her health as long as it benefits the fetus». (Participant no 5)

More commonly the participants

reported situations when they as professionals had to decide, sometimes against the woman's will, to discontinue treatment when side effects threatened the pregnant woman's own health.

«Many women are prepared almost to push themselves over the precipice for the sake of their child. So it's necessary that I put an end to it, somehow, so it won't go too far». (Participant no 8)

It was suggested however that some pregnant women might feel that it was their duty, as an expectant mother, to go through medical tests and treatment for the sake of their «baby» although they did not really want to do so. This situation was not perceived as common. Some also thought that obstetricians themselves might minimize any related risk to the woman's health when informing the expectant parents about clinical management of adverse fetal conditions. To treat the fetus, or to postpone delivery, when it entailed risks for the pregnant woman's health, was considered unethical. Still, obstetricians recognised that pregnant women sometimes were exposed to risks in association with interventions aiming to improve the fetal condition. Some also questioned if risking the woman's wellbeing was beneficial for the baby in the long run.

«You could say that sometimes you might want to focus on the child even when there are some morbidity risks for the woman, ... and where it might be of dubious benefit for the child. When we might not help the child that much. But it's very rare that you meet a woman who isn't willing to take that risk». (Participant no 11)

Ultrasound is rewarding but may cause unwarranted anxiety

This third category describes the contrasts between the great satisfaction that obstetricians commonly experienced in relation to their use of ultrasound during pregnancy and the frustration they felt in problematic situations where the results from the ultrasound examination caused unwarranted anxiety for expectant parents.

Rewarding both to obstetricians as well as the expectant parents

The obstetricians described pregnancy ultrasound as a gratifying and of-

ten also an enjoyable part of their work and they appreciated the tool for the new possibilities it heralded as the capacity of the ultrasound machines constantly developed.

«It is a fantastic opportunity to be able to peek in there [in the uterus] in a way (...) you see, I like to go diving (...) and I can feel it's a bit like going down there into the water, into the uterus and there is that little creature in there with its air tank tied to its mother». (Participant no 6)

Additionally, conducting pregnancy ultrasound examinations was said to create a positive contact between the obstetrician and the expectant woman. It was suggested that these positive experiences might make obstetricians do more ultrasound examinations than is justified clinically. Providing the expectant couple with an ultrasound image was said to be a source of much appreciation from the woman and her partner. On the other hand, when the expectation of a clear image was unfulfilled, the obstetricians could experience great disappointment from the woman and her partner. Opinions among participants differed however, on whether it was acceptable or not to perform an ultrasound examination only to satisfy expectant parents. Some considered it important to be restrictive on this point, while others said that they did not hesitate to perform an ultrasound just to confirm that the fetus «was well», for their own sake, but also to reduce expectant parents' anxiety about fetal wellbeing.

«You don't know what to do and so you put on the probe and sometimes a few too many ultrasounds are done without any indication». (Participant no 11)

It was also admitted though that an ultrasound examination without medical indication might just create a false sense of security.

Ultrasound may also cause unwarranted anxiety

Some obstetricians pointed out that people could respond very differently when receiving information either about minor or major fetal aberrations. It was recognised too that ultrasound findings of uncertain significance for the health of the fetus could create much unwarranted anxiety in expectant parents and this made counselling regarding such findings complicated. In these circumstances some queried how helpful it is to

inform expectant parents of every detail of the findings.

«We detect vague findings sometimes and it's difficult to tell what significance they might have for the unborn child, and then you have given rise to a few concerns in the parents. You might have destroyed a whole pregnancy by this». (Participant no 8)

Counselling regarding unclear ultrasound findings was perceived to be particularly difficult when the expectant parents had not been given sufficient information beforehand regarding the potential of the ultrasound examination, or when it was performed without medical indication. A particularly challenging situation was said to occur when findings that the obstetrician did not consider as severe resulted in termination of the pregnancy at the woman's request.

«The only thing that sets me off are patients where we find something that I feel is quite trivial and who want to terminate the pregnancy. (...) I can respect their decision but then you can feel that, what if I had not had to see this? So much the better it would have been. It was truly unnecessary. Clubfoot is a typical example». (Participant no 10)

Moreover, the obstetricians realised that expectant parents were very attentive to health professional reactions during the ultrasound examination, and felt that the slightest ambiguity revealed by the ultrasound operator could create anxiety in the expectant parents. The obstetricians were also aware that the emission of energy from the ultrasound machine can be potentially harmful for the fetus and examinations should therefore not be performed without medical indication. Still, because of the uncertainty of the evidence of harm, this was not taken much into account in their daily practice. Neither did it influence their ultrasound management in any major way.

«Then it is a bit like this with the effects [thermal effect in fetuses] of ultrasound, and so, also with the Doppler ultrasound and such; you don't think about it much in everyday situations». (Participant no 2)

Discussion

This study aimed to explore Swedish obstetricians' experiences and views on the role of obstetric ultrasound with a

focus on clinical management of complicated pregnancy and situations where the interests of maternal and fetal health conflict. We have also reported on a broader spectrum of issues related to ultrasound examination, given that participants themselves raised these issues during the interviews.

The main category «Two sides of the same coin» illustrates the overall finding from this interview study, that the obstetricians viewed the ultrasound as an essential and much valued tool in obstetric care simultaneously as it had given rise to several challenging issues for obstetric practice. The challenges described were mainly related to the increased focus on fetal health as the fetus became a patient via the ultrasound image, which sometimes entailed dilemmas in decision-making and less focus on the health of women. This focus also raised expectations and demands on the obstetricians' operational and counselling skills.

Our earlier study of Australian obstetricians' experiences and views described the obstetric ultrasound as an invaluable tool for surveillance and management during pregnancy [29], a perspective consistent with these results from Sweden. The development of ultrasound equipment and its widespread use has however, also brought new challenges for professionals performing the examination. The most challenging issue described by participants in this current study concerned the balancing of ultrasound as a medical measure for the benefit of fetal health and the possible risks to pregnant women when acting on the findings.

Dealing with conflicting health interests between the pregnant woman and the fetus

It is acknowledged that major ethical issues can occur when the health interest of the pregnant woman is in conflict with the health interest of the fetus [15]. Our findings showed a unanimous view among obstetricians that the woman's health interests should be prioritised in case of conflicting maternal and fetal health interests. There were situations reported in our interviews where pregnant women had requested the obstetrician to «do anything possible» to enhance

fetal outcome, although this might negatively affect the woman's own wellbeing. Obstetricians found such situations most difficult to deal with. While respect for patient autonomy is one of the core tenets in health care, it is argued that this does not mean that health professionals have to accept demands from patients for inappropriate care [31]. Accordingly, the responsibility of the obstetricians is not to always to comply with the pregnant woman's request. It has been claimed though that women's right to refrain from treatment should be respected even when it might not be best for the fetus [26], which corresponds with the opinions expressed by the obstetricians in our study. Although rare, there were situations described where pregnant women declined treatment for the sake of the fetus and this could also be very challenging for obstetricians to handle.

Along with the development of fetal treatment and postnatal care there has been an increased involvement of paediatricians in consulting pregnant women concerning prenatal decisions [32]. A multidisciplinary approach to both prenatal diagnostics, pregnancy management and counselling pregnant women regarding management, has also been suggested to enhance pregnancy outcome [33]. Although pregnant women ask the obstetrician to «do anything possible» to enhance fetal outcome and are strongly motivated to participate in treatment to enhance the fetus condition as our results suggest, this does not relieve the obstetricians from their responsibility to safeguard the woman's health and autonomy. However, there may be divergent ethical attitudes between obstetricians and paediatricians towards termination of pregnancy, and a discrepancy in attitudes between these two professional groups regarding pregnant women's obligations towards the fetus [34]. Such differences in attitudes might influence the clinical counselling of women regarding management of pregnancy when fetal complications are detected [35]. This in turn has also been suggested to affect pregnant women's autonomy [34].

A need to develop counselling

In contrast to the obstetricians' great appreciation of ultrasound, our results also show a strong concern among the

obstetricians that expectant parents lacked preparedness for the potential results from the ultrasound examination and that this sometimes caused unwarranted anxiety. Information about obstetric ultrasound is provided by the health care system, where midwives in antenatal care are the main providers of information and support during pregnancy [18]. If extended counselling or examinations are needed, expecting couples are referred to an obstetrician [18]. Still it seems that this information does not prepare expectant parents for the possibility of identifying minor aberrations or producing uncertain findings [36, 37]. A lack of understanding among expectant women regarding the potential of ultrasound examination has also been reported previously [38, 39]. Moreover, the counselling regarding prenatal ultrasound screening offered by antenatal health care professionals in Sweden has been suggested to be deficient [19, 40] which may impact negatively on women's autonomy in decision making regarding prenatal screening and diagnostics.

The general offer of ultrasound screening in the second trimester has led to a situation where almost every pregnant woman (98%) in Sweden accept this offer. Consequently this examination is no longer experienced as optional [36, 37], and many pregnant women already understand before their first visit to the midwife, that an ultrasound examination is done routinely in the second trimester [20]. Given the strong social expectations about having an obstetric ultrasound [8, 41], information on the medical potential of the examination might be considered less important. Still, the diversity of fetal conditions which currently can be evaluated through ultrasound increases the demands on both the ultrasound operators and other antenatal health care professionals as the information and the content in counselling become more complex [42].

As the ultrasound machine's capacity develops and new options for prenatal tests become available the requirements on information and counselling in antenatal care will probably increase in countries where these options are available, therefore use of alternative

methods of counselling might be needed. Patient decision aids have shown potential to enhance informed decision making both when used as a supporting tool during counselling and for patient use prior to a medical appointment [43]. It is recognized that there are challenges related to implementation, that targeted efforts may be needed to establish new routines for decision support in health care [44]. Furthermore, decisions to attend or not to attend prenatal screening are constructed in a social context where norms and expectations from society can determine women's choices [45]. When informing expectant parents regarding pregnancy ultrasound and other prenatal tests such factors need to be taken into account.

Strengths and limitations

To strengthen credibility in this study we recruited participants from five different obstetric clinics. Additionally, the participants differed in characteristics such as age, gender and working experiences in obstetric practice. To promote transferability, we paid careful attention to describe both the typical and atypical views expressed by the obstetricians. Furthermore, having a clear decision trail through the analysis process enhanced dependability [30]. Nevertheless, our results are related to the Swedish setting and culture, and the organisation of Swedish obstetric care. It is likely though that many of the aspects described in our results are transferable to other high income Western societies.

Conclusions

The widespread use of ultrasound in obstetric care has entailed new challenges for clinicians due to enhanced possibilities to diagnose and treat fetal conditions, which in turn might conflict with the health interests of the pregnant woman. There is a need for further ethical discussions regarding the obstetrician's position in management of situations where maternal and fetal health interests conflict. The continuing advances in the potential of ultrasound to impact on pregnancy management will also increase the need for adequate and appropriate information and counselling. Together with other health care professionals, obstetricians therefore need to develop improved ways of en-

abling pregnant women and their partners to make informed decisions regarding pregnancy management.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

This study was designed by IM, KE, MP, AL, RS, and SG. MP and IM performed the data collection. The analyses

were conducted by AÅ in close collaboration with IM and MP. The manuscript was drafted by AÅ with input from IM and the other authors. All authors contributed to revision of the manuscript and approved the final version.

Acknowledgments

This study could not have taken place without the participation of the obstetricians involved, to whom we are indebted for sharing their time and ex-

periences. We are also grateful to the heads of the participating departments of obstetrics, and other staff who facilitated the research process, and to Umea University and Vasterbotten County Council in Sweden for financial support. We acknowledge also the support received from the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare (Forte) and the European Commission under a COFAS Marie Curie Fellowship (2013–2699). ■

References

1. Stanton K., Mwanri L. Global Maternal and Child Health Outcomes: the role of obstetric ultrasound in low resource settings. *J Prev Med.* 2013; 1 (3): 22–9.
2. Kongnyuy E.J., van den Broek N. The use of ultrasonography in obstetrics in developing countries. *Trop Doct.* 2007; 37 (2): 70–2.
3. Garcia J., Bricker L., Henderson J., Martin M.A., Mugford M., Nielson J., et al. Women's views of pregnancy ultrasound: a systematic review. *Birth.* 2002; 29 (4): 225–50.
4. Makhoul M., Saade G. Should second trimester ultrasound be routine for all pregnancies? *Semin Perinatol.* 2013; 37 (5): 323–6.
5. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 11:CD007529.
6. Whitworth M., Bricker L., Neilson J., Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4:CD007058.
7. Georgsson Ohman S., Waldenstrom U. Second-trimester routine ultrasound screening: expectations and experiences in a nationwide Swedish sample. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32 (1): 15–22.
8. Molander E., Alehagen S., Bertero C. Routine ultrasound examination during pregnancy: a world of possibilities. *Midwifery.* 2010; 26 (1): 18–26.
9. Ekelin M., Crang-Svalenius E., Dykes A.K. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery.* 2004; 20 (4): 335–44.
10. Eurenus K., Axelsson O., Gallstedt-Fransson I., Sjoden P.-O. Perception of information, expectations and experiences among women and their partners attending a second-trimester routine ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9: 86–90.
11. Fenwick J., Bayes S., Johansson M. A qualitative investigation into the pregnancy experiences and childbirth expectations of Australian fathers-to-be. *Sex Reprod Healthc.* 2012; 3 (1): 3–9.
12. Harpel T.S. Fear of the unknown: ultrasound and anxiety about fetal health. *Health.* 2008; 12 (3): 295–312.
13. Thorup T.J., Zingenberg H. Use of «non-medical» ultrasound imaging before mid-pregnancy in Copenhagen. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94 (1): 102–5.
14. Zechmeister I. Foetal images: the power of visual technology in antenatal care and the implications for women's reproductive freedom. *Health Care Anal.* 2001; 9 (4): 387–400.
15. Fasouliotis S.J., Schenker J.G. Maternal-fetal conflict. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 89 (1): 101–7.
16. Deprest J.A., Devlieger R., Srisupundit K., Beck V., Sandaite I., Rusconi S., et al. Fetal surgery is a clinical reality. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15 (1): 58–67.
17. The Genetic Integrity Act. Swedish. Code of Statutes Swedish no 2006:351. In. <http://www.smer.se/news/the-genetic-integrity-act-2006351/>:The Swedish National Board of Health and Welfare.Swedish Government; 2006. Accessed 3 September 2015.
18. Andersson-Ellström A. Mödrälsövård, sexuell och reproduktiv hälsa [Antenatal Care, Sexual and Reproductive Health]. Stockholm: Svensk Förening för Obstetrik och Gynecologi; 2008.
19. Ferm Widlund K., Gunnarsson C., Nordin K., Hansson M.G. Pregnant women are satisfied with the information they receive about prenatal diagnosis, but are their decisions well informed? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88 (10): 1128–32.
20. Elo S., Kyngas H. The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs.* 2008; 62 (1): 107–15.
21. Strålsäkerhetsmyndigheten/Vård/Ultraljud [The Swedish Radiation Safety Authority] [<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/start/Vard/Ultraljud/>]. Welfare. Swedish Government; 2006. Accessed 1 October 2015.
22. Cook R.J. International human rights and women's reproductive health. *Stud Fam Plann.* 1993; 24 (2): 73–86.
23. McLean S.A.M. The moral and legal boundaries of fetal intervention: whose right/whose duty. *Semin Neonatol.* 1998; 3 (4): 249–54.
24. Leung J.L.Y., Pang S.M.C. Ethical analysis of non-medical fetal ultrasound. *Nurs Ethics.* 2009; 16 (5): 637–46.
25. McNay M., Fleming J.E. Forty years of obstetric ultrasound 1957–1997: from A-scope to three dimensions. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25 (1): 3–56.
26. van Bogaert L.-J., Dhai A. Ethical challenges of treating the critically ill pregnant patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22 (5): 983–96.
27. Kvande L. From politics to ethics-obstetric ultrasound in 1980's and 1990's. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008; 128 (24): 2855–2859.
28. Women, reproductive health and international human right. *Prog Hum Reprod Res.* 1999; 50: 2–4.

*A complete list of sources is in the wording
First published in magazine «Pregnancy and Childbirth», 2015; 15 (304), p. 1–10.*

Влияние препаратов фолиевой кислоты на течение и исход беременностей у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе



ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени академика Е. А. Вагнера

Е.А. Сандакова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Е.О. Гостева – аспирант кафедры акушерства и гинекологии
Пермская государственная медицинская академия
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь

Цель – изучить влияние препаратов фолиевой кислоты на течение и исход беременностей у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе.

Обследованы 80 женщин, имеющих в анамнезе врожденные пороки развития или хромосомные аномалии плода. Пациентки были разделены на две группы. В первую группу (40 человек) вошли женщины, принимавшие на прегравидарном этапе и в течение данной беременности фолаты в виде 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина в составе витаминно-минерального комплекса, содержащего также витамины E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамид, биотин, пантотенат и йод, а со второго триместра гестации дополнительно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в виде докозагексаеновой кислоты (ДГК) в дозе 200 мг. Вторую группу составили 40 женщин, принимавших на прегравидарном этапе и в течение данной беременности фолаты в виде 400 мкг фолиевой кислоты в составе препарата, содержащего помимо нее только йод, или в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных.

Результаты. Выявлено, что у женщин, применявших в прекоцепционный период и во время беременности фолаты в виде 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина, а со второго триместра дополнительно полиненасыщенные жирные кислоты в виде докозагексаеновой кислоты в дозе 200 мг, осложнения беременности и родов встречались достоверно реже, чем у женщин, принимавших фолаты в виде 400 мкг фолиевой кислоты.

Заключение. Прием активной формы фолиевой кислоты (метафолина) в сочетании с витаминами E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамидом, биотином, пантотенатом и йодом, а также с полиненасыщенными жирными кислотами (докозагексаеновой) позволяет более эффективно проводить профилактику врожденных пороков развития плода, существенно улучшает течение беременности, оптимизирует исходы родов.

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки развития, метафолин, фолиевая кислота.

E.A. Sandakova, E.O. Gosteva

Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy

An effect of folic acid preparations on the course and outcome of pregnancies in women with a history of fetal congenital malformations

The objective. To study an effect of folic acid preparations of the course and outcome of pregnancies in women with a history of fetal congenital malformations.

Patients and methods. The examination included 80 women with a history of congenital malformations or chromosomal anomalies of the fetus. The patients were divided into two groups. The first group (n=40) comprised women who at the pregravid stage and during current pregnancy took folates in the form of 200 mkg of folic acid and 200 mkg of metafolin as part of a vitamin-mineral complex containing also vitamins E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, nicotinamide, biotin, pantothenate and iodine, and from the second trimester of gestation additionally took polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the form of docosahexaenoic acid (DNA) in the dose 200 mg. The second group comprised 40 women, who at the pregravid stage and during current pregnancy took folates in the form of 400 mkg of folic acid as part of a preparation containing also only iodine or as part of vitamin-mineral complexes for pregnant women.

Results. As has been found, in women taking folates in the form of 200 mkg of folic acid and 200 mkg of metafolin during the preconception period and during pregnancy, and from the second trimester additionally polyunsaturated fatty acids in the form of docosahexaenoic acid in the dose 200 mg, complications of pregnancy and childbirth occurred significantly more rarely than in women who took folates in the form of 400 mkg of folic acid.

Conclusion. Intake of an active form of folic acid (metafolin) in combination with vitamins E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, nicotinamide, biotin, pantothenate and iodine, and also with polyunsaturated fatty acids (docosahexaenoic acid) allows a more effective prevention of congenital malformations of the fetus, considerably improves the course of pregnancy, optimizes the obstetric outcome.

Key words: pregnancy, congenital malformations, metafolin, folic acid.

Врожденные пороки развития занимают одно из первых мест как в структуре детской заболеваемости и инвалидности, так и в структуре перинатальной и ранней детской смертности [4]. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации доля врожденных пороков развития (ВПР) среди причин младенческой смертности достигает 35–40% [3]. Показатель младенческой смертности в России от врожденных аномалий развития в 2011 г. составил, по данным Росстата, 17,7 на 10 000 родившихся живыми. По данным различных авторов, 2% детей рождаются с пороками развития. Если учесть пороки, выявляемые в более поздние периоды развития, например, заболевания сердца, почек, легких и позвоночника, то эта цифра достигнет 5% [1]. С большей частотой пороки развития выявляются у спонтанно абортированных плодов. Считается, что 10% из них обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10% – хромосомными изменениями, а остальные 80% носят смешанный характер. Учеными многих стран изучаются факторы, влияющие на развитие врожденных пороков развития. Известно, что факторами риска рождения детей с ВПР являются незапланированные беременности, поздний репродуктивный возраст родителей, вирусные инфекции, прием лекарственных препаратов с тератогенным действием, вредные привычки (курение, алкоголь, наркомания), профессиональные вредности, недостаточное питание; также есть данные, что потеря беременности на ранних сроках (до 10 нед.) у 80% женщин обусловлена генетическими факторами [5].

На сегодняшний день первичная профилактика рождения детей с врожденными аномалиями включает в себя мероприятия по предупреждению возникновения ВПР путем устранения факторов риска в периконцепционный период. Основными мероприятиями,

проводимыми на этом этапе, являются оценка репродуктивного здоровья супругов, санация хронических очагов инфекции, при необходимости, медико-генетическое консультирование и подготовка к наступлению беременности, которая включает в себя прием витаминов с микроэлементами, препаратов фолиевой кислоты за 1–3 мес. до предполагаемого зачатия.

Нами проведен анализ течения и исходов беременностей у 80 повторно беременных женщин. У всех них в анамнезе отмечен факт наличия врожденных пороков или хромосомных аномалий плода. Всех пациенток характеризовало наличие экстрагенитальной патологии и отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Возраст женщин колебался от 18 до 47 лет; средний возраст составил $32,03 \pm 6,88$ года. Пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 40 женщин, имевших в анамнезе врожденные пороки развития и/или хромосомные аномалии плода и принимавших на прегравидарном этапе и в течение данной беременности фолаты в виде 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина в составе витаминно-минерального комплекса, содержащего также витамины E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамид, биотин, пантотенат и йод, а со второго триместра гестации дополнительно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в виде докозагексаеновой кислоты (ДГК) в дозе 200 мг. Вторую группу составили 40 женщин, также имевших в анамнезе врожденные пороки развития и/или хромосомные аномалии плода и принимавших на прегравидарном этапе и в течение данной беременности фолаты в виде 400 мкг фолиевой кислоты в составе препарата, содержащего помимо нее только йод, или в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных. В остальном группы были сопоставимы по возрасту, репродуктивному анамнезу и на-

личию соматических и гинекологических заболеваний.

Все беременные были обследованы в полном объеме. Обследование включало общее клиническое и гинекологическое исследование, наружный акушерский осмотр, измерение массы тела, артериального давления, высоты стояния дна матки, осмотр глазного дна, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: глюкоза, белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки; мазки из цервикального канала на микрофлору; исследование крови на биохимические маркеры врожденной патологии плода: альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека; обследование на инфекции TORCH-комплекса, в т.ч. по показаниям ПЦР-диагностику хламидиоза), эхографические исследования и доплерометрию.

При анализе течения беременности отмечено, что осложнения имели место в обеих группах, однако в первой группе женщин угроза прерывания беременности встречалась достоверно реже, чем у женщин второй группы: 5,0 и 22,5% соответственно ($p < 0,05$). Разницы в показателях частоты инфекционно-воспалительных процессов различной локализации не было: в первой группе – 45,0%, во второй – 42,5%. У женщин, принимавших метафолин в сочетании с фолиевой кислотой (по 200 мкг), анемический синдром регистрировался в 6 раз реже, чем в группе женщин, принимавших только фолиевую кислоту в дозе 400 мкг (5,0 и 30,0% соответственно), $p < 0,05$. Большая разница в частоте анемии в исследуемых группах, вероятно, свидетельствует о важности в генезе анемии беременных не столько дефицита железа, сколько дефицита фолатов. Этот факт требует дальнейшего изучения. Для оцен-

ки плацентарных нарушений мы использовали данные, полученные при доплерометрическом исследовании в третьем триместре беременности (32–34 нед.). В первой группе женщин нарушения плацентарного кровотока встречались у двух женщин (5,0%), что достоверно реже, чем во второй группе – у 9 (22,5%), $p < 0,05$. Степени нарушений плацентарного кровотока представлены в табл. 1.

Что касается такого осложнения беременности, как поздние гестозы, то они также преобладали во второй группе пациенток, однако разница не являлась статистически значимой (10,0 и 15,0%). При этом в группе женщин, принимавших метафолин, поздние гестозы встречались в форме водянки (у двух женщин) и артериальной гипертензии, вызванной беременностью (у двух женщин); в группе женщин, принимавших фолаты в виде фолиевой кислоты, – в форме водянки (у трех женщин), артериальной гипертензии, вызванной беременностью (у двух женщин) и нефропатии I степени (у одной женщины). При анализе частоты

ранних токсикозов достоверных различий в обеих группах не получено – по 7,5% в каждой группе. Осложнения беременности в исследуемых группах представлены на рис. 1.

Как видно по результатам, представленным в табл. 2, у женщин, принимавших 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина в сочетании с ДГК, роды в сроке до 37 нед. произошли у 2,5% женщин в первой группе и у 12,5% во второй группе ($p < 0,05$). Разница в средней массе у новорожденных в двух группах статистически недостоверна, однако длина тела у детей первой группы значительно превышает данный показатель во второй группе. В первой группе, как видно из табл. 2, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения была достоверно выше, чем во второй группе ($p < 0,05$), а на 5-й минуте после рождения разница не была статистически значима. Частота врожденных пороков развития в первой группе составила 2,5% (1 случай), что достоверно реже, чем во второй – 12,5% (5 случаев). Исходы беременности у женщин обеих групп представлены в табл. 2. В группе

женщин, принимавших фолаты в виде метафолина и фолиевой кислоты, родился ребенок с полидактилией. В группе, где пациентки принимали фолаты в виде фолиевой кислоты, у одного ребенка был постнатально диагностирован синдром Дауна, несмотря на проведение пренатальной диагностики, у одного – незаращение твердого неба; в то же время встречались врожденные пороки сердца: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и открытый артериальный проток (по одному случаю). По данным литературы, дефицит фолатов может привести к порокам развития центральной нервной системы, мочеполового тракта, порокам сердца и челюстно-лицевой области у плода [2]. Врожденные пороки сердца антенатально были диагностированы во всех трех случаях, при этом было рекомендовано вынашивание беременности.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, достоверная разница в частоте осложнений между группами отмечена по частоте первичной слабости родовой деятельности (17,5% в первой

Таблица 1. Степени нарушений плацентарного кровотока у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе, абс.

Степень нарушения кровотока	Первая группа, n=40	Вторая группа, n=40
Маточно-плацентарный кровоток (1a)	1	4
Плодово-плацентарный кровоток (1б)	1	3
Маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток (2)	0	2

Таблица 2. Исходы беременностей и родов в зависимости от применения различных препаратов фолиевой кислоты

Показатель	Первая группа, n=40	Вторая группа, n=40	p
Срок беременности на момент родов менее 37 нед., % (абс.)	2,5% (1)	12,5% (5)	<0,05
Врожденные пороки развития, % (абс.)	2,5% (1)	12,5% (5)	<0,05
Средняя масса новорожденных, г	3330,58±566,08	3223,75±585,29	>0,05
Средняя длина тела, см	53,12±1,44	49,97±3,92	<0,05
Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й мин., баллы	8,5±1,13	7,83±0,8	<0,05
Средняя оценка по шкале Апгар на 5-й мин., баллы	9,0±1,82	8,75±1,06	>0,05

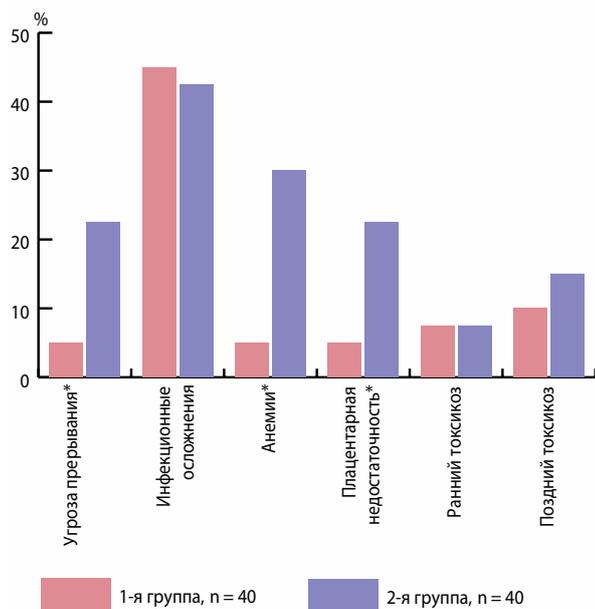


Рисунок 1. Частота осложнений беременности у женщин, принимавших различные формы фолиевой кислоты. * $p < 0,05$

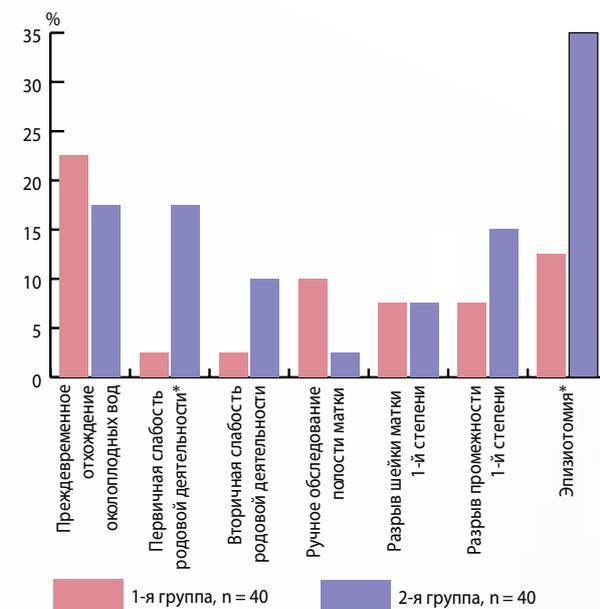


Рисунок 2. Осложнения родов у женщин, принимавших различные формы фолиевой кислоты. * $p < 0,05$

группе, 2,5% – во второй) и выполненных по показаниям со стороны матери или плода эпизиотомий (35,0 и 12,5% соответственно). Другие осложнения встречались одинаково часто в обеих группах (рис. 2). В литературе нет упоминаний по поводу влияния ПНЖК на сократительную активность матки во время родового акта. Однако в настоящее время доказан тот факт, что ПНЖК улучшают состояние сосудистой стенки, составляют основу клеточных мембран, обеспечивая их гибкость, и существенно влияют на все процессы, протекающие в клетках; улучшают усвоение кальция и магния клетками, обеспечивая транспорт этих минералов через клеточные стенки. Следо-

вательно, ненасыщенные жирные кислоты способствуют улучшению микроциркуляции в плаценте, снижению свертывающего потенциала крови. Поскольку данные процессы играют важную роль в механизме сократительной активности матки во время родов, можно предположить способность ПНЖК профилировать аномалии родовой деятельности, что и отражают результаты проведенного исследования.

Заключение

На сегодняшний день неоспоримым является тот факт, что всем женщинам на этапе планирования беременности и в течение ее необходим прием препаратов фолиевой

кислоты, тем более, пациенткам, имеющим врожденные пороки развития плода в анамнезе. Однако имеет значение не только факт приема фолатов, но и форма этого витамина. Прием активной формы фолиевой кислоты (метафолина) в сочетании с витаминами Е, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотинамидом, биотином, пантотенатом и йодом, а также с полиненасыщенными жирными кислотами (докозагексаеновой) позволяет не только более эффективно проводить профилактику врожденных пороков развития плода, но и существенно улучшает течение беременности, снижая частоту анемии, плацентарной недостаточности, угрозы прерывания, а также оптимизирует исходы родов.

Список литературы

1. Гинтер Е.К. Некоторые проблемы медико-генетического консультирования. Медицинская генетика. 2007. 6 (5): 3–8.
2. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Питание женщин во время беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. 10 (4): 90–4.
3. Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. М.: Триада-Х; 2004. С. 489–504.
4. Петрова Е.Г., Демикова Н.С. Влияние пренатальной диагностики на частоту грубых пороков развития в Архангельской области по данным мониторинга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005. 50 (4): 53–7.
5. Плужникова Т.А. Роль фолиевой кислоты для профилактики пороков развития у детей, родившихся у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. 6: 43–5.

УДК 618.11-006.6-02:618.212-091.8

Два пути развития серозного рака яичников



К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

В статье рассматривается гипотеза о роли эпителия маточной трубы в патогенезе серозного рака яичников, основанная на морфологических и молекулярно-генетических исследованиях. Традиционно принято считать, что рак яичников развивается из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) или так называемых «кист включения». Сравнительно недавно были получены весьма убедительные данные о больных серозным раком яичников с герминальными мутациями *BRCA1/2*, у которых в фимбриальных отделах маточных труб были обнаружены серозные внутриэпителиальные карциномы. Основываясь на полученных данных, можно считать вполне логичным предположение, что эпителий маточной трубы – источник предопухолевых и опухолевых процессов как у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, так и у больных с мутациями *BRCA1/2*.

Ключевые слова: опухоли яичников, серозный рак, фаллопиева труба, морфогенез, спорадический и наследственный рак яичников.

K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi, E.V. Kalinicheva

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Russia, Moscow

Two ways of the development of serous epithelial «ovarian» cancer

The review article examines the hypothesis on the role of fallopian tube epithelium in the etiopathogenesis of serous ovarian cancer which is based on morphological and molecular genetic studies. It has been traditionally assumed that ovarian cancer develops from ovarian surface epithelium (mesothelium) or so-called «inclusion cysts». Compelling evidence that have been obtained relatively recently confirms the presence of serous intraepithelial carcinomas in fimbriae of fallopian tubes in patients with serous ovarian cancer who had germinal *BRCA1/2* mutations. Based on these findings it appears reasonable to suggest that the fallopian tube epithelium is the true source of preneoplastic and neoplastic processes both in women who are not burdened with hereditary cancer and in patients with *BRCA1/2* mutations.

Key words: ovarian tumors, serous carcinoma, fallopian tube, morphogenesis, sporadic and hereditary cancer.

Рак яичников – одна из самых трудных проблем для онкологов всего медицинского мира. За последние 30 лет выживаемость больных этой патологией увеличилась лишь на 13%. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак яичников занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости, пятое место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин и лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний. Во всем мире ежегодно у 225 500

женщин диагностируется рак яичников и более 140 000 из них умирают [1, 17]. Онкологам известно, что к столь удручающим показателям приводят отсутствие высокочувствительных методик, позволяющих поставить диагноз на самых ранних стадиях процесса, и как следствие этого – подавляющее количество впервые выявленных запущенных форм, при которых прогноз заболевания крайне неудовлетворителен [15]. Совершенно очевидно, что серьезное препятствие для ранней диагностики злокачественных опухолей

яичника – низкий уровень нашего понимания всех этапов морфогенеза опухолей. Если при раке шейки матки, опухолях наружных половых органов, желудка и кишечника в силу их анатомической доступности можно проследить практически все этапы развития опухоли, то предопухолевые процессы в придатках матки практически неизвестны.

Яичник по разнообразию возникающих в нем опухолей занимает одно из лидирующих мест в онкологии. В отличие от других органов человека в яичнике источ-

ником развития опухоли могут служить как минимум несколько компонентов. И это только с учетом основных функций органа – созревание половых клеток и выработка половых гормонов (герминогенные и стромально-клеточные опухоли). Источниками опухолей самых разных гистологических направлений могут также служить ряд рудиментарных образований, сохраняющихся с периода эмбриогенеза. Если принять во внимание наблюдения, когда в обоих яичниках находят сочетание одновременно нескольких различных морфологических форм опухолей, то представить этиопатогенез и предугадать правильную тактику ведения больных бывает крайне трудно. Все вышесказанное служит доказательством крайней сложности в понимании процессов в этом уникальном органе.

Рак яичника, как традиционно мы привыкли думать, развивается из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) или т.н. «кист включения». Основная масса гиперплазий эпителия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, чаще вызванных овуляцией. С другой стороны, нельзя забывать, что матка – единственный орган человеческого организма, напрямую связанный с брюшной полостью, и инфекция при определенных условиях вполне может преодолевать все защитные барьеры.

Один из главных этапов формирования злокачественной опухоли – метапластический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриоидных, светлоклеточных, переходноклеточных, Бреннера), которые морфологически сходны с эпителием маточных труб, матки, желудочно-кишечного тракта, цервикального канала, мочевого пузыря. У уверовавших в это онкологов в течение десятилетий была стойкая уверенность в незыблемости этих постулатов. Вероятно, поэтому успехи лече-

ния и выживаемость пациенток, страдающих раком яичника, несмотря на все усилия в течение прошедших 20–30 лет, не впечатляют.

Связь гисто-морфогенеза с патогенезом развития опухолей яичников достаточно противоречива, что объясняется сложностью процессов как на поверхности яичника, так и в его строме. Существенная роль в возникновении опухолевого процесса принадлежит патологическому эмбриогенезу и гетеротопиям, о чем писал еще J.F. Cohnheim в конце XIX века. Эта теория, к сожалению, в последнее время мало упоминается в литературе, хотя и не лишена здравого смысла. Еще М.Ф. Глазунов писал, что структура постнатальных эпителиальных разрастаний в области придатков матки отличается крайним разнообразием и до сих пор не до конца ясно, происходят они из единого источника (мезотелия) или таких источников много. В связи с этим «...необходимо считаться с возможностью того, что разница в тонкой структуре и в формах функции эпителиев трубчато-кистозных образований в какой-то части отражает не разный гистогенез отдельных их форм, а разное функциональное состояние одной и той же ткани или тканей, находящихся в ближайшем эмбриогенетическом родстве».

По мнению большинства авторов, образующиеся за счет инвагинации мезотелиальные кисты – источник части опухолей яичников, но, разумеется, не всех. Поэтому стал вполне понятен значительно возросший интерес онкологов к патологии граничащих с яичником соседних органов. Поводом для этого послужили сравнительно недавно полученные данные о больных серозным раком яичников с герминальными мутациями BRCA1/2, у которых в фимбриальных отделах маточных труб были обнаружены серозные внутриэпителиальные карциномы [9].

Как известно, у большинства больных (около 80%) гистоло-

гическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой – типичной формой для рака яичников. На основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных выделены два варианта канцерогенеза рака яичников – тип I и тип II. Опухоли типа I (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще они диагностируются на ранних стадиях развития. У них редко встречаются TP53 мутации, но часто – мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A.

Считается, что опухоли типа I развиваются поэтапно, поэтапно – от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер [19, 24]. Опухоли типа II, наоборот, включают высокозлокачественные агрессивные низкодифференцированные серозные, эндометриоидные карциномы, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации TP53 (80%), BRCA1/2, характерным диким типом KRAS и выраженной генетической нестабильностью [18]. Считается, что этот вариант опухолей развивается «de novo» из поверхностного эпителия яичника, инклюзионных кист. Он очень агрессивен, и поэтому основной контингент пациенток – это обычно больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что очень важно как с биологической, так и клинической точек зрения.

Принятая во всем мире гипотеза возникновения рака яичников из эпителиального покрова яичников сформирована на основании исследований только морфологического характера и вызывает ряд контраргументов. Во-первых, предшествующие раку изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались. Во-вторых, по последним данным, мезотелий органов малого таза практически не имеет ничего общего с малигнизированным эпителием при раке яичников, что подтверждается наличием таких молекулярно-генетических маркеров, как НОХА и РАХ8, в опухолевой ткани, при их полном отсутствии в эпителии здорового яичника. В-третьих, герминальный мезотелий поверхности яичника значительно отличается по многим, особенно по молекулярно-генетическим, параметрам от нормального Мюллерова эпителия [2, 3, 4]. И наконец, встречаемые в «кистах включения» секреторные клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного достаточно легко дифференцироваться в различные клеточные структуры [10, 19]. Кроме того, морфологически подтвержденный т.н. «рак яичников» может проявиться в брюшной полости у пациенток, которым по тем или иным причинам, не связанным с онкологической патологией, яичники были удалены ранее. И это далеко не единичные наблюдения [24].

Как известно, покрывающий яичник эпителий – продолжение мезотелия органов брюшной полости и эмбриологически, как говорилось выше, значительно отличается от Мюллерова эпителия. С этих позиций подкупает теория, высказанная еще в 1972 г. Lauchlan S.C., в которой автор предполагает, что кроме основной локализации (шейка матки, матка, фаллопиевы трубы)

эпителий, подобный Мюллерову («secondary Mullerian system»), обнаруживается эктопически также и в эпителии, структуре яичника, инклюзионных, параовариальных кистах, эндосальпингозах, эндометриозах, эндоцервикозах, которые вполне могут стать вероятным источником опухоли [20].

Ключевым моментом теории Lauchlan S.C. является предположение, что все опухоли с фенотипом Мюллерова эпителия (серозные, эндометриоидные и мезонефроидные) происходят непосредственно из клеток «вторичной мюллеровской системы» или через этапы метаплазии. Наличие «вторичной Мюллеровой системы» объясняет, почему эпителиальные опухоли яичника морфологически идентичны опухолям, свойственным первичной Мюллеровой системе, и почему опухоли, которые традиционно классифицируются как овариальные, значительно чаще имеют экстраовариальное происхождение. Эта, в общем достаточно простая, гипотеза – весомый аргумент против известной теории, согласно которой рак происходит только из покрывающего яичник эпителия. Правда, автор не объясняет, какие именно факторы способствуют трансформации одной ткани в другую и какова истинная роль метаплазии в этом процессе.

С этой точки зрения необходимо обратить внимание и на весьма неожиданные факты, полученные исследователями в последние годы. Оказалось, что первичная локализация опухоли, которая клинически воспринимается как типичный рак яичников, на самом деле при скрупулезном морфологическом и молекулярно-генетическом исследовании является производным слизистой фимбриального отдела маточных труб [13, 23]. Как говорилось выше, впервые обратили внимание на возможную роль маточной трубы в этиопатогенезе рака яичников у женщин с мутациями генов BRCA1/2. После профилакти-

ческой тубовариоэктомии в исследованных тканях яичников у больных с мутациями BRCA1/2 частота поражения карциномой встречалась от 2 до 17%, причем дисплазия эпителия была обнаружена в 100% наблюдений именно в фимбриальном отделе маточных труб [29]. При более детальном исследовании оказалось, что первые признаки дисплазий слизистых маточных труб («dysplastic changes of tubal epithelium») появлялись значительно раньше, чем на поверхности яичников и в инклюзионных кистах.

При исследовании Piek J.M. et al. были получены результаты, свидетельствующие о том, что у 50% женщин с этими мутациями, подвергнутых профилактической сальпинго-оофорэктомии, отмечалась ярко выраженная морфологическая близость описываемых дисплазий слизистых маточных труб и серозных низкодифференцированных опухолей яичников [26]. Спустя несколько лет после этого для многих стали еще одной неожиданностью результаты исследования Salvador S. с соавт., которые показали, что у 35–70% больных уже несемейным «раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой были обнаружены интраэпителиальные карциномы в маточных трубах [28]. Дальнейшие исследования с использованием FISH реакции подтвердили, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть единственным источником низкодифференцированных опухолей как у пациенток-носительниц мутаций генов BRCA1/2, так и лиц без генетической предрасположенности.

Утвердительно ответить на вопрос, являются ли неоплазии фаллопиевых труб первичным источником всего низкодифференцированного серозного рака яичников, пока трудно, но значительная часть этих опухолей являются метастазами рака маточных труб в яичниках. Известны

немногочисленные наблюдения низкодифференцированных серозных аденокарцином, которые возникли на яичнике из пограничных опухолей «de novo», что, вероятно, требует своего дальнейшего объяснения. Может быть, поэтому и оправдано их название – «опухоль с неясным злокачественным потенциалом» [2].

Нормальный эпителий маточной трубы состоит из двух типов клеток: реснитчатых и секреторных. Возникает вопрос: какие клетки слизистой маточных труб могут подвергаться малигнизации? По всей вероятности, источником первичных интраэпителиальных карцином труб, низкодифференцированного рака «яичников» и перитонеального рака являются секреторные клетки, о чем свидетельствует клональность клеток. В этой связи интересна экспериментальная работа, где были использованы маркеры, с помощью которых определялся фенотип секреторных (HMFG2+, LhS28-) и реснитчатых (HMFG2-, LhS28+) клеток «*in vitro*». В культуре тканей клеток эпителия маточной трубы отмечалась экспрессия рецепторов к эстрогену, прогестерону, цитокиератинам и представлены были HMFG2+, LhS28 фенотипом, характерным для секреторных клеток эпителия.

Добавление в культуру 17 β -эстрогена вызывало резкое смещение баланса в сторону реснитчатых клеток. Эти исследования чрезвычайно интересны, и вот почему. Факт влияния гормонов на эпителий маточных труб «*in vitro*» можно предположительно связать с уменьшением числа больных раком яичников, длительно принимающих комбинированные противозачаточные препараты. Это в эксперименте. Что же касается морфологических исследований опухолей типа I, то установлено, что, начиная с доброкачественных серозных кист, пропорция реснитчатых/секреторных клеток прогрессивно увеличивается в пользу последних,

достигая существенной разницы при пограничных и высокодифференцированных злокачественных опухолях.

Для низкодифференцированного рака (тип II) типичны часто выявляемые мутации p53 во всех тканях. Мутация гена TP53 наблюдается в 100% наблюдений этой формы рака как на начальных этапах развития опухоли, так и при распространенном процессе. Вероятно, последовательность развития этого подтипа опухоли выглядит следующим образом: на первом этапе проявляются генотоксическое воздействие и мутации p53, вызывающие дисплазию эпителия маточной трубы с трансформацией в интраэпителиальную карциному, с дальнейшим развитием низкодифференцированного серозного рака [27]. Таким образом, выявленные дисплазии маточной трубы на самом деле – первичный процесс, а опухоль яичников – ее метастазы, а не истинный первичный рак яичников.

Поскольку фаллопиева труба предстала чуть ли не главным источником наследственного и спорадического «рака яичников», исследователи вынуждены были пересмотреть укоренившееся мнение о происхождении серозного рака, локализованного в малом тазе. Следует признать, что, во-первых, маточная труба не просто яйцевод, а гораздо более важный орган в силу ее физиологической роли в жизнедеятельности женского организма. Даже такое таинство природы, как оплодотворение, происходит именно в этом органе, что говорит об уникальности внутренней среды этой анатомической структуры со своими особенностями иммунной и гормональной систем. Во-вторых, в патогенезе опухолей немаловажная роль принадлежит анатомической близости маточной трубы (Мюллерова эпителия) с мезотелием яичника и брюшины. В-третьих, наиболее чувствительный отдел трубы – фимбриальный – постоянно

подвергается различного рода агрессивным воздействиям: от инфекционных до аутоиммунных, участие которых в возникновении спорадического рака неоспоримо.

С позиций изучения механизмов канцерогенеза рака яичников особенно интересно развитие пограничных форм опухоли как одного из этапов процесса малигнизации. Предполагается, что трансформация некоторых доброкачественных кист в пограничную форму опухоли наблюдается у 70–80% пациенток [7, 17]. Очаги истинной ранней инвазии при серозных пограничных опухолях весьма сходны с высокодифференцированными аденокарциномами, а при папиллярных ее формах гистологическое строение практически идентично. Эти морфологические наблюдения поддерживают модель, согласно которой высокодифференцированная аденокарцинома эволюционирует из кист-включения, проходя стадию пограничной опухоли. Li J. с соавт. [21] провели большое морфологическое и иммунофенотипическое сравнение тканей кист включения, поверхностного эпителия яичников, серозных опухолей (цистоаденом, пограничных и высокодифференцированных карцином) и эпителия фимбриального отдела маточных труб. По утверждению исследователей, подавляющее большинство нормального поверхностного эпителия яичника фенотипически идентично мезотелию брюшины (калретинин+/тубулин-/PAX8-), а очаги клеток трубного фенотипа (калретинин-/тубулин+/PAX8+) на поверхности яичника встречаются очень редко – около 4%. Но уже сам этот факт показывает, что эпителий трубы при регургитации способен имплантироваться на поверхности яичника и микроскопически имитировать герминальный мезотелий яичника. Эти данные вполне согласуются с теорией эндосальпингоза [6, 8].

Не менее интересные для

клиницистов результаты были получены при молекулярно-генетическом исследовании низкодифференцированных серозных опухолей яичников. Эти новообразования проявляют исключительно высокую степень генетических нарушений. Мутации генов TP53 в отличие от высокодифференцированных опухолей встречались в подавляющем числе опухолей, достигая 96%. При этом интенсивное окрашивание p53 было одинаковым при «раке яичников» и интраэпителиальных карциномах слизистых маточных труб. Отметим очень важный факт: признаки мутаций p53 встречаются с одинаковой частотой и у носителей мутаций BRCA, и у пациенток с наследственной опухолевой патологией. Это предполагает, что мутации TP53 необходимы в генезе низкодифференцированной опухоли, но недостаточны для запуска процесса малигнизации. Как известно, женщины с мутациями BRCA1/2 имеют повышенный риск заболевания раком яичников, который колеблется от 30 до 70%. Во многих исследованиях была обнаружена потеря гетерозиготности BRCA на ранних стадиях серозного «рака яичников», интраэпителиальной карциномы маточной трубы, и даже в некоторых случаях эпителиальных «кист включения» в яичниках у пациенток, оперированных с профилактической целью. Последнее говорит, что потеря функции BRCA также еще один ранний признак в генезе низкодифференцированной серозной аденокарциномы [25].

Суммируя все вышесказанное, можно прийти к выводу, что, вероятно, существуют два варианта развития т.н. серозного рака «яичников». Первый, когда случившийся из маточной трубы Мюллеров эпителий имплантируется на поверхности яичника в виде очагов эндосальпингоза, эндометриоза и «кист включения», из которых вначале возникают доброкачественные, пограничные, высокодифференцированные, а в случае мутации TP53 – низкодиф-

ференцированные опухоли яичников (10%) и опухоли брюшинного покрова. Фактом, доказывающим такой механизм развития событий, становятся давно подтвержденные наблюдения распространения наружного эндометриоза за счет ретроградного попадания в брюшную полость. Кроме того, в составе эктопического эндометриоза, впрочем, как и в нормальном эндометрии, часто встречаются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки – предшественники, что теоретически ассоциируется со стволовыми опухолевыми клетками.

Второй путь подразумевает имплантирование уже малигнизированного эпителия фимбриального отдела маточной трубы, когда опухолевые клетки активно инвазируют в подлежащую строму яичника или брюшины. В подобных случаях отмечается значительная агрессивность и распространенность процесса, но, что примечательно, при минимальных, практически незримых очагах первичной опухоли в трубе. В связи с вышесказанным интересной особенностью диссеминатов по брюшине является распространение клеток задолго до формирования злокачественного процесса. Первое поколение – это клетки, представленные однослойным эпителием цистоаденом, обнаруживаются в виде имплантатов по брюшине в 8,4% наблюдений. При пограничных кистозно-солидных опухолях диссеминация регистрируется уже в 52%, а при папиллярных формах опухоли достигает 81%! На следующем этапе развития опухоли – раке, распространенность еще выше – более 96,9% [9].

Основываясь на полученных данных, можно считать вполне логичным предположение, что эпителий маточной трубы – один из источников предопухолевых и опухолевых процессов как у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, так и у больных с мутациями BRCA1/2. Подтверждением этого могут служить эпидемиологические исследования, свидетельствующие, что

одна перевязка маточных труб, а также профилактическая аднексэктомия у пациенток с отягощенной наследственностью кардинально снижает число больных раком яичников на 70% и 97% [15] соответственно.

Наши познания в патогенезе серозного рака, впрочем, как и остальных форм опухолей придатков матки, нельзя назвать удовлетворительными. Да и современные методы ранней диагностики, и особенно лечения, далеки от совершенства. Поэтому с позиций клиницистов может возникнуть вполне резонное предложение: при аргументированном согласовании рекомендовать пациенткам, выполнившим свою детородную функцию, профилактически удалять маточные трубы во время стандартных гинекологических операций (миомы матки, кисты яичников и т.д.), что можно считать целесообразным направлением в профилактике серозного, наиболее частого и агрессивного рака органов малого таза. Позволит ли эта процедура снизить число злокачественных опухолей яичников, возникших на фоне спорадических, а заодно и недиагностированных герминальных мутаций? По всей вероятности, да. Более того, некоторые авторы настроены более радикально, предлагая выполнять этим больным в пре- и менопаузальном периоде экстирпации матки с придатками. Учитывая, что матка с придатками, выполнив свою основную роль – деторождение, является мишенью еще и для целого ряда других опухолевых заболеваний (злокачественные опухоли яичников, шейки матки, эндометрия, сарком), то такая тактика не должна быть сброшена со счетов.

Приведенные в статье факты участия эпителия маточной трубы в развитии рака яичников, безусловно, интригующие и основаны на клинических, патологических и молекулярно-генетических доказательствах, но все же требуют более основательных исследований.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18–23.
2. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 51–58.
3. Лихтенштейн А.В., Жордания К.И. Раковые клетки: функциональная иерархия и взаимопревращения // Онкогинекология. – 2013. – №3. – С. 15–19.
4. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак: за и против // Онкогинекология. – 2012. – №3. – С. 10.
5. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С. и др. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – №1. – С. 63–69.
6. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology // Endocr Rev 2001, 22: 255–288.
7. Bhuyan P., Mahapatra S., Sethy S., Parida P., Satpathy S. Extraovarian primary peritoneal papillary serous carcinoma. Arch Gynecol Obstet 2010, 281: 561–564.
8. Bowen N.J., Logani S., Dickerson E.B., Капа L.B., Akhtar M., Benigno B.B., McDonald J.F. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. GynecolOncol 2007, 104: 331–337.
9. Carlson J.W., Miron A., Jarboe E.A., Parast M.M., Hirsch M.S., Lee Y., Muto M.G., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. J ClinOncol 2008, 26: 4160–4165.
10. Cheng W., Liu J., Yoshida H., Rosen D., Naora H. Line ageinfidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. Nat Med 2005, 11: 531–537.
11. Colgan T.J., Murphy J., Cole D.E., Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. Am J Surg Pathol 2001, 25: 1283–1289.
12. Crum C.P. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. Mol Oncol 2009, 3: 165–170.
13. Dehari R., Kurman R.J., Logani S., et al. The Development of High-grade Serous Carcinoma From Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors and Low-grade Micropapillary Serous Carcinoma: A Morphologic and Molecular Genetic Analysis. Am J Surg Pathol. 2007; 31: 1007–1012.
14. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. Lancet Oncol 2008, 9: 1191–1197.
15. Fleming J.S., Beaugie C.R., Haviv I., Chenevix-Trench G., Tan O.L. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. Mol Cell Endocrinol 2006, 247: 4–21.
16. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008, 58: 71–96.
17. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. Cancer J Clin 2011, 61: 69–90.
18. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., Feltmate C., Medeiros F., Callahan M.J., Garner E.O., Gordon R.W., Birch C., et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007, 31: 161–169.
19. Korner M., Burckhardt E., Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous highgrade carcinomas support different pathogenetic pathways. J Pathol 2005, 207: 20–26.
20. Kurman R.J., Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extra ovarianorigin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. HumPathol 2011, 42: 918–931.
21. Lauchlan S.C. The secondary Mullerian system. Obstet Gynecol Surv 1972, 27: 133–146.
22. Li J., Abushahin N., Pang S., Xiang L., Chambers S.K., Fadare O., Kong B., Zheng W. Tubal origin of «ovarian» low-grade serous carcinoma. Mod Pathol 2011, 24: 1488–1499.
23. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., Feltmate C., Garber J.E., Cramer D.W., Crum C.P. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006, 30: 230–236.
24. Malpica A., Deavers M.T., Lu K., Bodurka D.C., Atkinson E.N., Gershenson D.M., Silva E.G. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol.2004, 28: 496–504.
25. Norquist B.M., Garcia R.L., Allison K.H., Jokinen C.H., Kernochnan L.E., Pizzi C.C., Barrow B.J., Goff B.A., Swisher E.M. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer 2010, 116: 5261–5271.
26. Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H., Gille J.J., Jongsma A.P., Pals G., Kenemans P., Verheijen R.H. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol. 2001, 195: 451–456.
27. Salani R., Kurman R.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G., Bristow R., Wang T.L., Shih I.M. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. Int J Gynecol Cancer 2008, 18: 487–491.
28. Salvador S., Rempel A., Soslow R.A., Gilks B., Huntsman D., Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precurs or lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. Gynecol Oncol 2008, 110: 408–417.
29. Zweemer R.P., van Diest P.J., Verheijen R.H., Ryan A., Gille J.J., Sijmons R.H., Jacobs I.J., Menko F.H., Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. Gynecol Oncol 2000; 76: 45–50.

Впервые опубликовано в журнале «Онкогинекология», №3, 2014 г., стр. 42–48.

Роль биопленок в патогенезе бактериального вагиноза (Обзор литературы)



Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева, Г.Т. Биржанова
Городской центр репродукции человека, г. Алматы

Опыт применения препаратов «Фемилекс» и «Гексикон», показал, что они обладают высокой терапевтической и профилактической эффективностью при бактериальном вагинозе. Процесс излечения при этом сопровождается не только улучшением клинической картины, но и стойким поддержанием нормальных показателей pH во влагалище. Немаловажное преимущество схемы «Фемилекс»+«Гексикон» – это низкая частота побочных явлений, что делает препараты более предпочтительными в лечении и профилактике бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, молочная кислота, pH влагалища, лактобактерии, нормоценоз.

The role of biofilms in pathogenesis of a bacterial vaginosis.

D.D. Mirzakhmetova, E.M. Shakaraliyeva, G.T. Birzhanova

The City Center for human reproduction Kazakhstan, Almaty c.

Experience in application of the drugs «Femilex» and «Hexicon» containing lactic acid has shown that the drugs possesses high therapeutic and preventive efficiency in treating bacterial vaginosis. The curing process thus is accompanied by not only improvement of the clinical picture, but also permanent maintenance of normal pH indicators in a vagina. Important advantage of the drugs «Femilex» + «Hexicon» is a low frequency of adverse events that makes this drugs more preferable in treatment and prevention of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis, lactic acid, vaginal pH, lactobacterium, normocenosis

В последнее десятилетие особо пристальное внимание научных исследователей привлекают вагинальные заболевания, вызванные условно-патогенной флорой (бактериальный вагиноз), по той причине, что вагинальные дисбиозы и инфекции оказывают пагубное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В список вероятных осложнений попадают воспалительные заболевания малого таза (ВЗОМТ), бесплодие, невынашивание, повышается риск преждевременных родов и инфекционных заболеваний плода. Также приобретает глобальный размах проблема частых рецидивов влагалищных дисбиозов и влагалищных инфекций. Если учесть, что вагинальный нормоценоз является обязательным условием для сохранения здоровья репродуктивной

системы женщин, то причина частых рецидивов будет очевидной.

На сегодняшний день в результате микробиологических исследований найден секрет выживания патогенных бактерий. Стало известно, что большинство бактерий существуют не в виде свободных чистых культур микроорганизмов, а в специфически организованных биопленках, причем сами бактерии составляют лишь 5-35% массы биопленки, остальная часть бактериальный матрикс.

Биопленка – это сообщество микробов, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ. Имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфичных генов. Это

определение помогает отличить микробные сообщества биопленок от похожих на них лишь внешне структур, например, колоний бактерий, растущих на поверхности питательных сред (агар), которые не соответствуют характеристикам, свойственным истинным биопленкам. Основные свойства биопленки – взаимодействующая общность разных типов микроорганизмов, т.е. микроорганизмы собраны в микроколонии, которые окружены защитным матриксом и различаются по средам внутри, имеют примитивную систему связи, имеют устойчивость к антимикробным средствам и влиянию иммунной системы. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней

среды и организма человека. Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими бактериями; микроорганизмы, входящие в ее состав, очень устойчивы к воздействию ультрафиолетового излучения, дегидратации, антибиотикам, и факторам иммунной защиты.

Исследования последних лет показали, что представители нормальной микрофлоры присутствуют в организме человека в виде фиксированных к определенным рецепторам микроколоний, заключенных в биопленку, которая как вуаль покрывает кожу и слизистые оболочки. Функционально она будет выполнять барьерную функцию, регулируя взаимоотношения между макроорганизмом и окружающей средой. Кроме этого, микроорганизмы, входящие в состав биопленок, осуществляют многочисленные метаболические реакции, вовлекаясь в процессы распознавания, абсорбции и транслокации как полезных, так и потенциально вредных агентов.

Считается доказанным, что биопленка повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей. Бактерии и грибы в биопленках демонстрируют повышенную выживаемость в присутствии факторов иммунной защиты и антибактериальных препаратов. В частности, биопленки способны выдерживать концентрации антибиотиков, в 100-1000 раз превышающие терапевтические дозировки для подавления одиночных бактерий. В этой связи одной из проблем практической медицины становится лечение воспалительных заболеваний в тех случаях, когда чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, ассоциированных в биопленку, не соответствует таковой, определенной в лабораторных тестах на чистых культурах бактерий.

В настоящее время достоверно доказана роль микробных биопленок в возникновении и развитии таких распространенных заболеваний, как бактериальный вагиноз. В связи с имеющимися клиническими исследованиями, доказывающими биопленочную жизнь бактерий, пора менять подход к лечению бактериального вагиноза. На сегодня перед нами стал один главный вопрос – о средствах, которые действительно способны разрушать бактериальные биопленки.

Известно, что действие антимикробных препаратов на биопленку встречает большое сопротивление со стороны довольно плотного матрикса и не позволяет антибиотикам проникнуть внутрь биопленки. Но, несмотря на устойчивые свойства биопленок, специалисты нашли слабое место матрикса – это его высокогидрофильная структура. Как было доказано, разрушительной силой в отношении этой высокогидрофильной структуры обладает химическое вещество полиэтиленоксид (ПЭО). Следует заметить, что ПЭО в силу своего химического строения имеет уникальные свойства, обезвоживает матрикс биопленки, в результате чего структура биопленки нарушается, закрываются транспортные каналы, по которым анаэробные бактерии условно получают кислород и питательные вещества. ПЭО, поступая во влажную среду в большой концентрации, за счет своей высокой гидрофильности способствует механическому фрагментированию биопленки. Разрушив матрикс биопленки, появляется возможность антибактериальным препаратам проникать не только на поверхность биопленки, но и в самые глубокие слои. Разрушительное свойство ПЭО – это не единственное его преимущество, есть и другие положительные эффекты этого вещества. К примеру, ПЭО активно абсорбирует

патологические выделения, потенцируя эффекты основного лекарственного средства; ПЭО обезвоживает и ослабляет сами микробные клетки, в результате чего они становятся в несколько десятков раз более восприимчивы к антимикробным средствам; ПЭО предотвращает образование новых биопленок за счет уменьшения адгезии бактерий к слизистой влагалища, а также связывает микробные токсины и продукты распада тканей. Таким образом, необходимо сделать выводы, что лекарственное вещество на основе ПЭО имеет больше шансов для получения положительных результатов в лечении вагинальных дисбиозов.

Каждый врач в своей практике имеет свои собственные схемы, однако поиски новых знаний в получении безупречных клинических результатов являются одним из отличительных качеств высококлассного специалиста. Именно поэтому был проведен обзор научно-практических статей по лечению бактериального вагиноза. С позиции авторов многих статей, имеет высокую результативность двухкомпонентная схема лечения бактериального вагиноза. Целью первого этапа двухкомпонентной терапии бактериального вагиноза явилось устранение микробов; второго этапа терапии – создание оптимальной физиологической среды во влагалище и восстановление нормального микробиоценоза влагалища.

С позиции нашего времени, нельзя отрицать опасность назначения системных антибиотиков и рациональнее будет применение антисептиков. Предпочтение в лечении вагинальных инфекций среди всего арсенала антисептиков предпочтение отдается хлоргексидину. По той причине, что хлоргексидин даже в больших концентрациях не подавляет лактобактерии. По данным рандомизированных исследований, эффективность и безопасность применения ваги-

нальных суппозиториях, содержащих хлоргексидин, в лечении бактериального вагиноза, доказано, что хлоргексидин не только не подавляет лакто и бифидобактерии, но и повышает их рост.

Еще в 2011 году возникла идея проведения второго этапа одновременно. Причиной послужило восстановление микробиоценоза влагалища. Суть этой идеи довольно убедительна: раз лактобактерии сами по себе создают вокруг себя «защитное облако» из лактата, то дополнительно вводимая извне молочная кислота поможет сохранить жизнеспособность собственных лактобактерий. В то же время сама по себе экзогенная молочная кислота будет бороться с условно-патогенной флорой. Закисление влагалищного отделяемого – это заключительный шаг к восстановлению нормобиоценоза влагалища, так как собственные молочнокислые бактерии получают возможность закрепиться на эпителии слизистой влагалища, тем самым размножение условно-патогенных бактерий становится невозможным.

Была предложена схема двухкомпонентного лечения: утром

вагинальные суппозитории «Гексикон», в составе которых имеется хлоргексидин в дозе 160 мг + ПЭО 1500 + ПЭО 400, вечером – вагинальные суппозитории «Фемилекс» на основе молочной кислоты. По результатам многоцентрового рандомизированного испытания под руководством профессоров Е.Ф. Кира и В.Н. Прилепской, данная схема двухкомпонентного лечения бактериального вагиноза полностью подтвердила свою эффективность с позиции пациенток, врача, а также клинико-лабораторных исследований. Еще один очевидный факт, чем короче курс терапии, тем более высока вероятность соблюдения всех рекомендаций пациентками.

В случаях, когда бывают частые рецидивы бактериального вагиноза существует схема для разрушения биопленок.

На первом этапе в течение 10 дней назначается Фемилекс 1 суппозиторий утром, который разрушает биопленки, закисляет влагалищную среду и ослабляет патогенные микроорганизмы. На ночь назначается Гексикон 1 суппозиторий, который устраняет

основных возбудителей бактериального вагиноза, что позволяет эффективно за короткие сроки разрушить бактериальные пленки и устранить патогенные микроорганизмы.

На втором этапе в течение последующих 10 дней назначается Фемилекс 1 раз в сутки на ночь, для закрепления результата. Так как молочная кислота создает защитное облако из лактата вокруг лактобактерий и способствует их активному росту и размножению.

Таким образом, подводя итоги обзора клинических исследований зарубежных и российских ученых, посвященных инновационному подходу в лечении бактериального вагиноза, вполне доказана эффективность применения двухкомпонентной схемы лечения при данной патологии. Также обосновано применение вагинальных суппозиториях «Гексикон» и «Фемилекс» в двухкомпонентной схеме лечения бактериального вагиноза, так как состав препаратов, хлоргексидин на основе полиэтиленоксида (Гексикон), и молочная кислота (Фемилекс), полностью соответствует требованиям данной схемы.

Список литературы

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о бактериальном вагинозе// Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.-2012 -№3. с.40-2
2. Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. РМЖ, 2008. Том 6 , №5
3. Ливзан М.А., Рудакова Е.Б., Бактериальный вагиноз: место пероральной пробиотической терапии. Актуальная тема. Гинекология №2/09
4. Мамадалиева Н.М. Методические рекомендации «Бактериальный вагиноз: Современные аспекты профилактики и лечения
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. - Санкт-Петербург, 2012.–364с.
6. Гинекология: Учебник. под ред. В.Е.Радзинского, А.М.Фукса, М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.

Роль дефицита магния в акушерской патологии



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Е.А. Горбатова, И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

В статье рассматриваются роль магния в организме, причины его дефицита и последствия гипомagneмии в акушерстве. Проведенное исследование свидетельствует об изменении длины шейки матки в зависимости от уровня магния в крови. Применение препаратов, содержащих магний, с целью восполнения его дефицита позволяет проводить профилактику и лечение акушерских осложнений.

Ключевые слова: магний, дефицит магния, акушерство, истмико-цервикальная недостаточность.

Ye.A. Gorbatova, I.Yu. Ilina, Yu.E. Dobrokhotova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

A Role of Magnesium Deficiency in Obstetric Pathology

An in vivo role for magnesium, causes of its deficiency and consequences of hypomagnesemia in obstetrics are discussed. Conducted study evidences about changes in the length of the cervix depending on the magnesium level in the blood. Administration of magnesium-containing drugs not only allows for preventing complications, but also maybe an effective means for treatment of such diseases.

Key words: magnesium, magnesium deficiency, obstetrics, cervical incompetence.

Физиологическая роль магния в организме

Общее количество магния, относящегося к наиболее значимым минеральным веществам, в организме человека составляет около 25 г, причем 60% магния содержится в костной ткани и около 20% в тканях органов с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Стоит отметить, что во внеклеточной жидкости доля магния составляет всего лишь 1%. Приблизительно 75% магния сыворотки находится в ионизированной форме, а оставшаяся часть распределена следующим образом: 22% связано с альбумином и 3% – с глобулинами [1, 2]. Магний – природный антагонист кальция. Дефицит магния в диете, богатой кальцием, обуславливает задержку кальция во всех тканях, что ведет к их обызвествлению [3]. Магний играет ведущую роль в поддержании сосудистого тонуса, уровня артериального давления и перифе-

рического кровотока, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул.

Магний влияет на регуляцию биохимических процессов в организме, будучи кофактором для многих ферментативных реакций: участвует в обмене электролитов, гидролизе аденозинтрифосфата, уменьшает разобщение окисления и фосфорилирования, регулирует гликолиз и окисление жирных кислот, участвует в передаче генетической информации, синтезе циклического аденозинмонофосфата и синтезе оксида азота в эндотелии сосудов.

В регуляции нервно-мышечной активности проводящих тканей организма (сердечной мышцы, скелетной мускулатуры, гладких мышц внутренних органов) магний также играет важную роль, поскольку благодаря миотропному, спазмолитическому и дезагрегационному эффекту препятствует поступлению ионов кальция через пресинаптическую мембрану. Маг-

ний оказывает тормозящее воздействие на проведение нервного импульса. Он участвует в процессах синтеза и деградации нейромедиаторов (норадреналин, ацетилхолин) и его дефицит ведет к утомляемости и раздражительности.

Магний находится в числе важных компонентов антиоксидантной и иммунной системы. Он тормозит преждевременную инволюцию тимуса, регулирует фагоцитарную активность макрофагов, взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Уровень магния влияет на специфический и неспецифический иммунный ответ [4]. Не менее 20 магнийзависимых плацентарных белков непосредственно задействованы в функционировании иммунной системы через передачу сигнала от цитокинов (в частности от фактора некроза опухолей). Магний дефицит препятствует передаче сигнала, снижает влияние цитокинов на целевые клетки, ослабляя таким образом интенсивность иммунного ответа [5].

Содержание магния в продуктах питания и причины его дефицита

Магний поступает в организм с пищей. При сбалансированной диете человек потребляет 300–350 мг магния в сутки. При беременности и лактации потребность в магнии увеличивается на 150 мг. Больше всего магния содержится в растительной пище: орехах, фруктах, овощах и зелени, бобовых, семенах подсолнечника, соевых продуктах, некоторых сортах морской рыбы и морепродуктах. Источником магния также служит вода: чем она жестче, тем выше в ней содержание магния. Витамин D и его метаболиты повышают абсорбцию магния. Выводится магний из организма в основном с мочой (50–120 мг) и потом (5–15 мг).

Низкий уровень содержания магния приводит к гипомagneмии, которая может быть обусловлена:

- алиментарными причинами (недостаточное поступление магния с пищей, водой). Избыточное количество органических кислот в пище связывает магний, тем самым нарушая его всасывание;
- патологией со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты, синдром мальабсорбции, дисбактериоз). В желудочно-кишечном тракте абсорбируется до 40–45% поступившего магния. Большая часть магния абсорбируется в тонкой кишке;
- патологией со стороны почек (повышенная экскреция с мочой);
- нарушением регуляции обмена магния;
- повышенной потребностью в магнии (при беременности, в период роста и выздоровления, при хроническом алкоголизме, чрезмерной потливости);
- длительными стрессовыми ситуациями;
- нарушением синтеза инсулина;
- ятрогенными факторами – длительным приемом лекарственных веществ:
- антибиотиков (фторхинолоны и тетрациклины нарушают вса-

сывание магния в желудочно-кишечном тракте);

- цитостатиков;
- диуретических препаратов: тиазидных (гидрохлоротиазид) и петлевых (фуросемид).

Последствия гипомagneмии в акушерстве

Дефицит магния приводит к нарушению процессов плацентации и угрозе прерывания беременности в первом триместре. Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе «мать – плацента – плод». Нарушение формирования плаценты на ранних сроках беременности ведет в дальнейшем к развитию фетоплацентарной недостаточности.

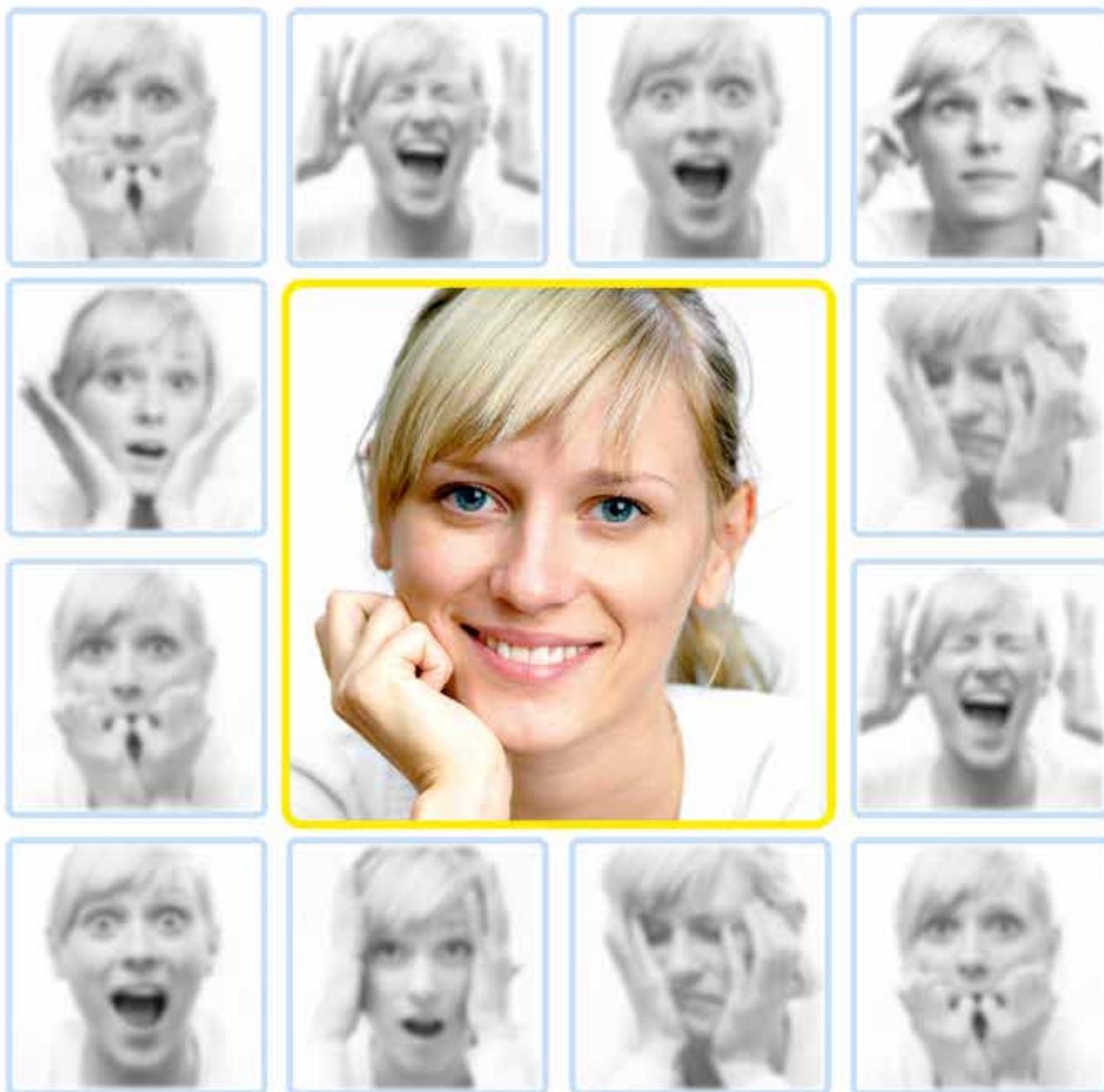
Протективное действие магния на эндотелий проявляется в активации выработки простаглицлина и оксида азота, а также в подавлении тромбоксана A₂. Поскольку оксид азота обладает мощным эндогенным сосудорасширяющим эффектом и ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, гипомagneмия может привести к сужению сосудов и тромбозам в сосудистом русле. Стоит отметить, что магний опосредованно влияет на уменьшение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, за счет активации фермента актиномиозина он участвует в функционировании опорно-сократительной системы тромбоцита, а также в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка (финальном этапе гемостаза) [6, 7].

Нормальный газообмен между организмом матери и плода обеспечивается адекватным состоянием маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарного комплекса. На фоне недостатка магния может наблюдаться задержка роста плода [8].

Дефицит магния сопряжен также и с преждевременными родами, которые являются важной проблемой во всем мире, с точки зрения как краткосрочной, так и долгосрочной

заболеваемости. Кроме того, преждевременные роды имеют экономическую и социальную значимость ввиду необходимости интенсивного неонатального наблюдения и ухода со стороны семьи и системы здравоохранения [9, 10]. В странах с высоким уровнем доходов частота преждевременных родов варьирует от 5 до 13% и имеет тенденцию к увеличению [9, 11]. Магний участвует в поддержании электрического равновесия клетки. В процессе деполяризации при недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой. Как следствие, кальциевые каналы открываются, а из саркоплазматического ретикулума выходят ионы кальция, который запускает взаимодействие актина с миозином, а также вызывает сокращение мышц. Таким образом, в результате дефицита магния повышается сократимость матки, что может спровоцировать преждевременные роды.

Результаты Кохрановского метаанализа семи исследований (n=2689), оценивавшего влияние магнийсодержащих препаратов во время беременности на ее исход и состояние плода, свидетельствуют о том, что по сравнению с плацебо прием магния до 25-й недели беременности снижает частоту преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Кроме того, женщины, принимавшие магний, реже госпитализировались, и у них практически не наблюдались явления угрозы прерывания беременности [12]. При преждевременных родах процент смертности новорожденных в первые недели жизни достаточно велик по сравнению с детьми, рожденными в срок. Кроме того, недоношенные дети имеют ряд осложнений, таких как ретинопатия, глухота, детский церебральный паралич [13]. Под детским церебральным параличом понимают группу прогрессирующих нарушений позы тела и движений, вызванных повреждением центральной нервной системы, произошедших в антенатальном, интранатальном или неонатальном периоде. Двигательные нарушения, характерные для детского церебрального паралича, часто сопровождаются интеллектуально-мнестическими,



Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, тревожные состояния легкой степени, проходящая усталость, незначительные нарушения сна; признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца); мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Взрослые: по 6-8 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Дети: по 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) по 4-6 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим стаканом воды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея; абдоминальная боль; кожные реакции; аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием с леводопой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Этот лекарственный препарат предназначен для взрослых и детей старше 6 лет. Беременность и период лактации. При необходимости магний может применяться при любом сроке беременности по назначению врача. Каждый компонент, магний или витамин В₆ индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В₆ в период лактации 20мг/день.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

РК-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018



SANOFI

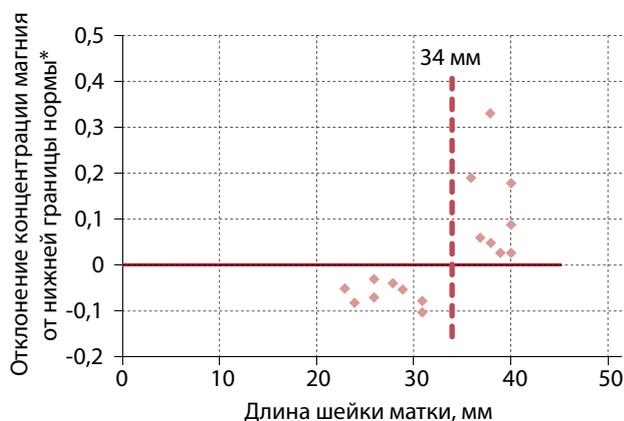
www.sanofi.kz
 ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
 г.Алматы, ул. Фурманова 187Б
 Тел: 8 (727) 244 50 96
 Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

речевыми, пароксизмальными расстройствами [14, 15]. Распространенность детского церебрального паралича достигает 0,02–0,025% [16].

С одной стороны, применение сульфата магния в дородовом периоде может вызывать ряд побочных эффектов. У некоторых пациенток наблюдаются потливость, тошнота, рвота, головные боли, учащенное сердцебиение. С другой стороны, сульфат магния защищает центральную нервную систему недоношенного ребенка от повреждений. Результаты пяти исследований с участием 6145 новорожденных показывают, что дородовая терапия сульфатом магния, которую получали пациентки с риском преждевременных родов, значительно снижала риск церебрального паралича у ребенка [17]. Такое осложнение беременности, как преэклампсия характеризуется постоянным повышением артериального давления (выше 140/90 мм рт.ст.), повышенной агрегацией тромбоцитов, наличием белка в моче и поражением органов (включая печень, почки, мозг и систему свертывания крови) [18]. Преэклампсия вносит существенный вклад в перинатальную заболеваемость, а также смертность матери и новорожденного. В последнее время наблюдается рост распространенности данного заболевания. Несмотря на ряд исследований в области преэклампсии, ее этиология до сих пор не выяснена. Сульфат магния – на сегодняшний момент препарат выбора при эклампсии [19]. В этой связи стоит отметить, что действие магния при эклампсии многогранно. За счет подавления синтеза тромбосана А2 магний ингибирует широкий спектр агонистов агрегации тромбоцитов. Стимулируя синтез простаглицлина [7] и в результате антагонизма с кальцием, магний вызывает дилатацию сосудов, улучшая не только маточно-плацентарно-плодовое, но и церебральное кровообращение. Кроме того, магний способен повышать уровень кальцитонина в сыворотке крови. Концентрации кальцитонина и паратиреоидного гормона снижаются у женщин с преэклампсией [20]. Сульфат магния снижает риск рецидива в большей степени по сравнению с другими противосудорожными

- Нижняя граница отклонения концентрации магния от нормы*
- Нижняя граница нормы длины шейки матки



* Такой подход был выбран ввиду невозможности использования абсолютных показателей концентрации магния, поскольку результаты данного анализа были получены из разных лабораторий с помощью различных реактивов.

Рисунок. Зависимость длины шейки матки у беременных от концентрации магния в крови

ми препаратами [21].

Дефицит магния и истмико-цервикальная недостаточность

Магний участвует в биохимических процессах соединительной ткани, тем самым оказывая влияние на ее качество, что может быть одним из факторов риска развития истмико-цервикальной недостаточности. Нами было проведено исследование, целью которого явилось определение концентрации магния в плазме крови у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Были отобраны группы пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (неразвивающиеся беременности, самопроизвольные аборты). Всего было обследовано 17 женщин в возрасте от 26 до 40 лет на сроке гестации от 13 до 27 недель беременности. У шести (35,3%) пациенток в анамнезе был один самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность, 11 (64,7%) имели две и более потери беременности (привычное невынашивание).

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от концентрации магния в плазме крови. В первую группу вошли 13 (76,5%) пациенток, у которых отмечалось снижение концентрации магния относительно нормы, при этом во всех

случаях беременность осложнялась истмико-цервикальной недостаточностью. Во вторую группу были включены четыре (23,5%) пациентки, у которых концентрация магния в плазме крови имела нормальные показатели и истмико-цервикальная недостаточность не наблюдалась. Следует также отметить, что в обеих группах пациентки не получали препараты магния на протяжении всего срока беременности.

В ходе исследования были получены результаты, свидетельствующие об изменении длины шейки матки в зависимости от уровня магния в крови. При сниженной концентрации магния в крови шейка матки укорачивалась, то есть наблюдалась истмико-цервикальная недостаточность, что при отсутствии коррекции может привести к преждевременным родам. У пациенток с нормальным содержанием плазмы крови истмико-цервикальная недостаточность не отмечалась (рисунок).

Таким образом, получены первые результаты, свидетельствующие о взаимосвязи уровня магния в сыворотке крови, длины шейки матки и риска развития истмико-цервикальной недостаточности. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие или опровергающие полученные нами данные. Возможно, контроль концентрации магния

в сыворотке крови беременных женщин, относящихся к группе риска, позволит снизить вероятность преждевременных родов, а применение препаратов магния у пациенток с привычным невынашиванием – предотвратить развитие истмико-цервикальной недостаточности.

Преимущества цитрата магния в восполнении дефицита магния

Следует отметить, что цитрат магния (Магне В₆ форте) является наиболее оптимальным препаратом для восполнения дефи-

цита магния. Цитратный анион в составе цитрата магния обладает антиоксидантным действием. Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса) – центральный компонент метаболического пути преобразования углеводов, жиров и белков в углекислый газ и воду для генерации химической энергии в виде аденозинтрифосфата. При этом известно, что пиридоксин повышает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте [22]. Цитрат магния (Магне В₆ форте) принимается перорально по одной таблетке три раза в день [23].

Заключение

Таким образом, магний, обладая седативным, гипотензивным, спазмолитическим, токолитическим, противосудорожным, диуретическим, антиагрегантными свойствами, является незаменимым микроэлементом во время беременности. Применение препаратов, содержащих магний, с целью восполнения его дефицита не только делает возможной профилактику таких осложнений, как угроза прерывания беременности на ранних сроках, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, преэклампсия и эклампсия, но и может быть эффективным средством в комплексном лечении данных заболеваний. ■

Список литературы

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Ухолкина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Русский медицинский журнал. 2011. №7. С. 476–479.
3. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике (Малая энциклопедия магния). М.: Медпрактика-М, 2007.
4. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M. et al. Possible roles of magnesium on the immune system // Eur. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 57. №10. P. 1193–1197.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т. и др. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. №6. С. 9–16.
6. Кошелева Н.Г., Никологорская Е.В. Профилактика гипертензивных форм гестоза с помощью Магне В₆ при невынашивании беременности в анамнезе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. №1. С. 40–42.
7. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy // Wien Med. Wochenschr. 2000. Vol. 150. №15–16. P. 343–347.
8. Doyle W., Crawford M.A., Wynn A.H. et al. Maternal magnesium intake and pregnancy outcome // Magnes. Res. 1989. Vol. 2. №3. P. 205–210.
9. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D. et al. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. 2008. Vol. 371. №9606. P. 75–84.
10. Green N.S., Damus K., Simpson J.L. et al. Research agenda for preterm birth: recommendations from the march of dimes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 193. №3. Pt. 1. P. 626–635.
11. Roberts C.L., Morris J.M., Rickard K.R. et al. Protocol for a randomised controlled trial of treatment of asymptomatic candidiasis for the prevention of preterm births ACTRN12610000607077 // BMC Pregnancy Childbirth. 2011. Vol. 11. P. 19.
12. Беременность и роды. Кохрановское руководство / под ред. Г.Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010.
13. Шабалов Н.П. Неонатология. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
14. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006 // Dev. Med. Child. Neurol. 2007. Vol. 109. P. 8–14.
15. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. 2012. №8. С. 401–405.
16. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe // Dev. Med. Child Neurol. 2002. Vol. 44. №9. P. 633–640.
17. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 21. №1. CD004661.
18. Sarsam D.S., Shamden M., Wazan R. Expectant versus aggressive management in severe preeclampsia remote from term // Singapore Med. J. 2008. Vol. 49. №9. P. 698–703.
19. Smith J.M., Lowe R.F., Fullerton J. et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management // BMC Pregnancy Childbirth. 2013. Vol. 13. P. 34.
20. Halhali A., Wimalawansa S.J., Berentsen V. et al. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 97. №6. P. 893–897.
21. Kayem G., Mandelbrot L., Haddad B. Use of magnesium sulfate in obstetrics // Gynecol. Obstet. Fertil. 2012. Vol. 40. №10. P. 605–613.
22. Громова О.А. Магний и пиридоксин. Основа знаний. М.: ПротоТип, 2006. С. 43.
23. Инструкция по медицинскому применению Магне В₆ форте // www.rlsnet.ru/tn_index_id_43278.htm.

Статья впервые опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия», №55, 2014 г., стр. 24–28.

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза



Э.Р. Довлетханова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва

В статье рассматривается проблема лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Эти заболевания, как правило, сопровождаются патологическими влагалищными выделениями и могут спровоцировать серьезные гинекологические и акушерские осложнения. Приводятся зарубежные и отечественные рекомендации по лечению бактериального вагиноза. Отмечается, что применение топических форм комбинированных препаратов повышает комплаентность лечения, уменьшает количество побочных эффектов, быстро купирует симптомы, дает выраженный клинический эффект как при бактериальном вагинозе, так и при генитальных инфекциях.

Ключевые слова: синдром патологических влагалищных выделений, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метронидазол, миконазол, тинидазол, тиокконазол.

Введение

Влагалище представляет собой сложную саморегулирующуюся экосистему, которая создает свою собственную среду и поддерживает баланс между нормальной микрофлорой и условно-патогенными микроорганизмами. Здоровая микрофлора нижних половых путей у женщин преимущественно состоит из лактобактерий. Наиболее распространенными видами являются *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus iners* [1–3]. Именно эти бактерии обеспечивают колонизационную резистентность влагалища, препятствуя инвазии в слизистую влагалища эндогенных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Симбиотические отношения между организмом и лактобактериями регулируются множеством факторов. Значительная роль в этом процессе отводится гормонам, циркулирующим в организме женщины и влияющим на образование гликогена вагиналь-

ным эпителием [4]. Лактобактерии, перерабатывая гликоген, продуцируют молочную кислоту, которая в значительной степени ответственна за кислую среду (рН <4–5) во влагалище. Кислая среда в свою очередь способствует подавлению роста многих потенциальных возбудителей и является одним из условий поддержания колонизационной резистентности, нарушение которой влечет за собой опасность возникновения ряда патологических состояний и заболеваний [5].

Бактериальный вагиноз

Выделения из половых путей, сопровождающиеся неприятным запахом, раздражением, зудом, – одна из самых частых причин обращения женщины к акушеру-гинекологу. Синдром патологических влагалищных выделений чаще всего сопутствует таким заболеваниям, как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз. Именно на долю бактериального вагиноза приходится до 87% случаев патологических выделений из влагалища у женщин детородного возраста. В целом в популяции бактериальным вагинозом страдают от 16 до 65% женщин, частота бактери-

ального вагиноза у беременных составляет 15–37% [6].

В отличие от типичных инфекций, передающихся половым путем, которые вызываются одним этиологическим агентом, например, трихомониаза или кандидоза, бактериальный вагиноз имеет полимикробную природу. Вагинальные лактобациллы, продуцирующие перекись водорода (*Lactobacillus spp.*), замещаются на многочисленные виды анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* и *Bacteroides spp.* [7]. Считается, что именно *Gardnerella vaginalis* играет ведущую роль в формировании клинических симптомов бактериального вагиноза, хотя точные механизмы и последовательность развития этого полимикробного процесса до сих пор не ясны [8]. Большинство микроорганизмов, обнаруживаемых при бактериальном вагинозе, также часто присутствует (хотя и в небольшом количестве) во влагалище здоровых и не имеющих сексуального опыта женщин. Данный факт позволяет рассматривать бактериальный вагиноз не как инфекционное заболевание, а как сложный дисбаланс микробиоценоза влагалища.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **ГАЙНОМАКС**

Торговое название

Гайномакс

Лекарственная форма

Суппозитории вагинальные

Состав

Каждый суппозиторий вагинальный содержит

активные вещества: тиокконазол 100,00 мг, тинидазол 150,00 мг

Показания к применению

- кандидозный вульвовагинит, вызванный возбудителем *Candida albicans*
- бактериальный вагиноз, вызванный возбудителями *Gardnerella vaginalis* или анаэробными бактериями
- трихомонадный вагинит, вызванный *Trichomonas vaginalis*
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным компонентам или их производным, другим компонентам препарата
- органические заболевания нервной системы
- нарушения гемопозеза в настоящее время или в анамнезе
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность I триместр, период лактации

Способ применения и дозы

Интравагинально.

Препарат назначают по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней.

Альтернативная схема – можно применять по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней.

Вагинальные суппозитории следует вводить глубоко во влагалище.

Пациенты пожилого возраста

При назначении препарата пациенткам пожилого возраста (старше 65 лет) изменения режима дозирования не требуется.

Побочные действия

Гайномакс хорошо переносится при интравагинальном применении.

Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень тинидазола в плазме крови очень низкий.

Не известно (не установлено по имеющимся данным):

- местное жжение, жжение в мочеиспускательном канале, отек, раздражение слизистой влагалища, локальный зуд, выделения из влагалища, диспаренурия, никтурия, вагинальные боли.

Лекарственные взаимодействия

Из-за абсорбции тинидазола при использовании с *Дисульфирамом* может возникнуть воздействие на центральную нервную систему (например, психотические реакции).

Из-за абсорбции тиокконазола при использовании с Оксикодоном может развиваться увеличение концентрации оксикодона в плазме крови и замедление его клиренса.

Применение в педиатрии

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет

Особые указания для беременных и кормящих

Во II–III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача и только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку тинидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 72 часа после окончания курса лечения.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Предприятие–Производитель

Эмбил Илач Сан.Лтд. Шти., Текирдаг, Турция.

Разрешение №

Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Гайномакс

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Raifarm» (Райфарм)

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 42, корпус 15/3В.

Номер телефона/факса: +7 (727) 266-92-78

На возникновение бактериального вагиноза влияет целый ряд условий. Например, по данным некоторых эпидемиологических исследований, риск развития бактериального вагиноза у женщин африканского этнического происхождения выше, чем у женщин других расовых групп [9]. Среди других факторов, способных спровоцировать дисбаланс флоры влагалища, следует отметить низкий социально-экономический статус, курение, спринцевания, бесконтрольный прием антибиотиков, раннее начало половой жизни, смену полового партнера, промискуитет [10, 11]. Помимо патологических симптомов бактериальный вагиноз опасен тем, что способен вызывать серьезные гинекологические и акушерские осложнения: послеродовой эндометрит, осложнения после аборта и гинекологических операций, а также воспалительные заболевания органов малого таза [13, 14]. У беременных бактериальный вагиноз может послужить причиной преждевременных родов, внутриамниотической инфекции и как следствие – пренатальной гибели плода [15].

У женщин с нарушенной из-за бактериального вагиноза влагалищной экологией повышается риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (гонореей, хламидиозом, генитальным герпесом), а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Доказана высокая чувствительность к ВИЧ женщин с бактериальным вагинозом. У 60% ВИЧ-инфицированных женщин была найдена *Gardnerella vaginalis* в высоких концентрациях [16–18].

Вульвовагинальный кандидоз

Почти 75% всех взрослых женщин в течение своей жизни переносят по крайней мере один эпизод вульвовагинального кандидоза. Чаще всего возбудителем вульвовагинального кандидоза является *Candida albicans*. Грибковая инфекция может распространиться и на другие части тела, включая кожу, слизистые оболочки, клапаны сердца, пищевод, приводя к опасным для жизни системным забо-

леваниям, особенно у людей с ослабленной иммунной защитой (например, беременных, людей с ВИЧ-положительным статусом, лиц, страдающих сахарным диабетом, или принимающих стероидные препараты) [19, 20].

Лечение

Следует отметить, что выбор тактики ведения пациенток с бактериальным вагинозом иногда затруднителен в связи с частыми рецидивами заболевания. Задача медикаментозной терапии при бактериальном вагинозе преследует несколько целей: восстановление нарушенного равновесия микрофлоры влагалища, подавление условно-патогенной флоры (в основном анаэробной), профилактика грибковой суперинфекции. При этом лечение не должно влиять на эпителий влагалища – залог восстановления нормальной микрофлоры. Кроме того, необходимо помнить, что бактериальные и грибковые инфекции часто смешаны, поэтому следует использовать препараты широкого спектра действия с антибактериальным, противопротозойным и фунгицидным эффектом.

Благодаря сочетанному антибактериальному, противопротозойному и антимикотическому действию комплексные препараты, содержащие метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л), а также тинидазол и тиконазол (Гайномакс), обладают высокой клинической эффективностью

По мнению экспертов Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) и Всемирной организации здравоохранения, к препаратам первой линии терапии бактериального вагиноза и трихомониаза, а также вульвовагинального кандидоза относится метронидазол. Так, согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения, терапия бактериального вагиноза подразумевает применение:

- метронидазола 500 мг два раза в сутки, семь дней;
- метронидазола 2 г однократно.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США и Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections), рекомендуют следующие схемы терапии бактериального вагиноза:

- метронидазол 500 мг два раза в сутки, семь дней;
- клиндамицин крем 2%, один аппликатор (5 г) интравагинально на ночь, семь дней;
- метронидазоловый гель 0,75% один аппликатор (5 г) интравагинально на ночь, пять дней.

Альтернативные режимы:

- метронидазол 2 г внутрь однократно;
- тинидазол 2 г однократно;
- клиндамицин 300 мг внутрь два раза в сутки, семь дней;
- клиндамицин 100 г интравагинально на ночь, три дня.

Согласно федеральным рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2013), лечение бактериального вагиноза



Рисунок. Сравнение эффективности орального и топического применения метронидазола

Нео-Пенотран® Форте Л комбинированный препарат с анестетиком для лечения вагинальных инфекций

Нео-Пенотран® Форте Л – комбинация действующих веществ с широким спектром действия

 **МЕТРОНИДАЗОЛ:**
антибактериальное,
противопротозойное действие

 **МИКОНАЗОЛ:**
противогрибковое действие

 **ЛИДОКАИН:**
местноанестезирующее действие

Удобный режим дозирования:
1 раз в день в течение 7 дней.
Лечение без изменения привычного образа жизни

С заботой о женщине...



Нео-Пенотран® Форте Л Суппозитории вагинальные

показания к применению:

- вагинальный кандидоз
- бактериальный вагинит (неспецифический, гарднереллезный вагинит или анаэробный вагиноз)
- трихомонадный вагинит
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

способ применения и дозировка:

Интравагинально. По 1 суппозиторию вводят глубоко во влагалище на ночь в течение 7 дней. Суппозитории следует вводить в положении лежа глубоко во влагалище при помощи одноразовых напальчников, которые прилагаются в упаковке.

противопоказания:

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- первый триместр беременности
- период лактации
- хроническая сердечная недостаточность, блокада сердца, синдром слабости синусового узла, выраженная артериальная гипотония
- порфирия
- эпилепсия
- тяжелые нарушения функции печени
- детский и подростковый возраст до 18 лет

побочные действия (редко):

- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд)
- головные боли
- боли в животе
- раздражение, жжение и зуд во влагалище

лекарственные взаимодействия:

Алкоголь: дисульфирамоподобные реакции. Амидарон, пимозид: кардиотоксические эффекты. Пероральные антикоагулянты: усиление антикоагулянтного эффекта. Дисульфирам, циметидин: возможны нарушения со стороны центральной нервной системы. Теофиллин и прокаинамид: повышение концентрации глюкозы и активности «печеночных ферментов» в плазме крови. Глимепирид: гипогликемия. Астемизол, цисаприд, терфенадин, оксибутинин, оксикодон, карбамазепин, флурурацил, фенитоин: снижение клиренса и повышение концентрации указанных препаратов. Циклоспорин, триметрексат, фенитоин, фосфенитоин, литий: усиление токсического эффекта. Антиаритмические препараты; возможно повышение токсичности лидокаина. Пропранолол: снижение клиренса лидокаина.

применение в педиатрии:

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной группе.

особые указания для беременных и кормящих:

Во II - III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача и только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

условия отпуска из аптек: По рецепту

 предприятие-производитель: Эмбифармацеутикал Ко. Лтд., Турция.

 Регистрационный номер РК-ЛС-5№019468 от 07.12.2012 г.
Разрешение № 338 от 18.07.2014 г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

raiPharm

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, корп. 15/3, офис В
тел./факс: +7 (727) 266 92 78

Нео-Пенотран® Форте

Комбинированный препарат для лечения вагинальных инфекций



 комбинация действующих веществ с широким спектром действия:

МЕТРОНИДАЗОЛ:
антибактериальное действие
МИКОНАЗОЛ:
противогрибковый эффект

 удобный режим дозирования:
1 раз в день в течение 7 дней;
лечение без изменения привычного образа жизни

Нео-Пенотран® Форте

 **показания к применению:**

- вагинальный кандидоз
- бактериальный вагиноз
- вагиниты, вызванные смешанными инфекциями

 **способ применения и дозировка:**

Если врачом не рекомендовано иное, по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней. При рецидивирующем заболевании или вагинитах, резистентных к другому лечению, рекомендуется продлить курс лечения до 14 дней.

Суппозитории следует вводить в положении лежа глубоко во влагалище при помощи прилагаемых одноразовых напальчников.

 **противопоказания:**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- 1 триместр беременности
- порфирия
- эпилепсия
- серьезные нарушения функции печени

 **побочные действия (редко):**

- аллергические реакции (кожная сыпь)
- головные боли
- боли в животе
- раздражение, жжение и зуд во влагалище



 **применение в педиатрии:**

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

 **особые указания для беременных и кормящих:**

После первого триместра суппозитории Нео-Пенотран Форте можно применять только по строгим медицинским показаниям и под тщательным наблюдением врача. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

 **условия отпуска из аптек:**

Без рецепта.

 **предприятие-производитель:**

Эмбил Фармацевтикал Ко. Лтд., Турция. Меркез Махаллеси Бирахане Сок. № 28 Шишли 34381, Стамбул, Турция

 **регистрационный номер**

РК-ЛС-5№019433 от 21.11.2012 г.
Разрешение №-4444 от 15.11.13 до 21.11.2017 гг.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

rai Pharm
www.raifarm.kz

Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Тимирязева, 42, корп. 15/3, офис В
тел./факс: +7 (727) 266 92 78



проводится следующими препаратами:

- метронидазол 500 мг два раза в сутки, семь дней;
- метронидазол (0,75% гель) 5 г интравагинально один раз в сутки, пять дней;
- клиндамицин (2% крем), 5 г интравагинально один раз в сутки, семь дней.

Возможно применение комбинации «750 мг метронидазола + 200 мг миконазола нитрата» интравагинально один раз в день в течение семи дней. Интравагинальное применение метронидазола и миконазола представляет собой оптимальную альтернативу системному лечению вагинальных инфекций. Кроме того, использование топических форм позволяет существенно снизить дозу препарата или вовсе обойтись без системной терапии, что уменьшает количество побочных эффектов и позволяет назначать метронидазол пациенткам с отягощенным соматическим анамнезом.

В рандомизированном сравнительном пилотном клиническом исследовании оценивалась эффективность топического и орального применения метронидазола [21]. В исследование были включены пациентки с микробиологически подтвержденным диагнозом «трихомониаз» (n=40). Группа 1 получала 750 мг метронидазола + 200 мг миконазола (комбинированный препарат Нео-Пенотран Форте) интравагинально один раз в сутки в

течение семи дней. Группа 2 принимала 2 г метронидазола перорально однократно. Контрольное микробиологическое исследование влажного мазка проводилось на 12–15-й и 30–35-й день после окончания лечения. Была доказана сравнимая эффективность топического и орального применения метронидазола. Кроме того, при интравагинальном введении метронидазола отмечались лучшая переносимость лечения и меньшее количество системных побочных эффектов (рисунок). Альтернативным препаратом является тинидазол – противопрозоное и противомикробное средство, эффективное в отношении как протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*), так и большинства анаэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Veillonella spp.*).

Комбинированный препарат, содержащий тинидазол и тиоконазол (Гайномакс), пополнил ряды топических препаратов с широким спектром действия: антибактериальным, антипротозойным, противогрибковым эффектом [22]. Гайномакс показан для лечения вульвовагинального кандидоза, трихомонадного вульвовагинита, бактериального вагиноза, неспецифического вагинита и микстинфекций. Оптимальное сочетание действующих веществ (тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг) делает

возможным излечение за три дня.

Клиническое исследование показало терапевтическую эквивалентность схем применения препарата Гайномакс «один суппозиторий однократно в течение семи дней» и «один суппозиторий дважды в сутки в течение трех дней» [20]. При лечении вагинитов препаратом Гайномакс (один суппозиторий два раза в сутки в течение трех дней) были достигнуты высокие результаты микробиологического и клинического выздоровления. При этом показатели микробиологического и клинического выздоровления при лечении вагинитов, зафиксированные на втором визите, сохранились к третьему визиту (30–35-й день).

Заключение

Благодаря сочетанному антибактериальному, противопрозоному и антимикотическому действию комплексные препараты, сочетающие метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л), а также тинидазол и тиоконазол (Гайномакс), обладают высокой клинической эффективностью. Применение топических препаратов при генитальных инфекциях и бактериальном вагинозе повышает комплаентность лечения, уменьшает количество побочных эффектов, быстро купирует симптомы (выделения, зуд), дает выраженный клинический эффект, подтвержденный результатами микробиологических исследований. ■

Список литературы

1. Pavlova S.I., Kilic A.O., Kilic S.S. et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences // J. Appl. Microbiol. 2002. Vol. 92. №3. P. 451–459.
2. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods // Microbiology. 2004. Vol. 150. Pt. 8. P. 2565–2573.
3. Shi Y., Chen L., Tong J., Xu C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009. Vol. 35. №3. P. 525–532.
4. Hay P. Life in the littoral zone: lactobacilli losing the plot // Sex. Transm. Infect. 2005. Vol. 81. №2. P. 100–102.
5. Donati L., Di Vico A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 281. №4. P. 589–600.
6. Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф. и др. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013.
7. Turovskiy Y., Sutyak N.K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // J. Appl. Microbiol. 2011. Vol. 110. №5. P. 1105–1128.
8. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. №1. P. 97.
9. Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis // J. Reprod. Med. 2010. Vol. 55. №1–2. P. 55–61.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология», №3 (25), 2015 г., стр. 48–51.

УДК 618.11-006.2.04-053.67

Клинический случай гигантской тератомы яичника у юной пациентки



В. Б. Цхай^{1,2} – д.м.н., профессор, И.С. Брехова¹ – к.м.н., ассистент, О.И. Котова² – врач, А.А. Андреева² – заведующая отделением, М.Я. Домрачева¹ – к.м.н., ассистент, В.Н. Коновалов¹ – ассистент, Н.М. Ковтун¹ – ассистент

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск
² ККБУЗ Красноярская краевая клиническая детская больница, Перинатальный центр, г. Красноярск

В статье представлен случай гигантской зрелой кистозной тератомы яичника у молодой 15-летней пациентки. Зрелая кистозная тератома является одной из наиболее распространенных опухолей в детском и юношеском возрасте, опухоль может встречаться даже у новорожденных, однако гигантских размеров она достигает не часто.

Ключевые слова: дермоидная киста яичника, зрелая кистозная тератома яичника, юная пациентка.

V.B. Tskhay^{1,2} – Dr.Med.Sc., Professor, I.S. Brehova¹ – Cand.Med.Sc., Assistant, O.I. Kotova² – Doctor, A.A. Andreeva² – Head of Department, M.Y. Domracheva¹ – Cand.Med.Sc., Associate Professor, V.N. Konovalev¹ – Assistant, N.M. Kovtun¹ – Assistant

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

² Regional Clinical Children's Hospital, Krasnoyarsk

Clinical case of giant teratoma of the ovary in young girl-patient

Abstract. The article presents a case of a giant mature cystic teratoma of the ovary in a young 15-year-old girl-patient. Mature cystic teratoma is one of the most common tumors in childhood and adolescence, the tumor can occur even in newborns, but it reaches gigantic proportions not often.

Key words: dermoid cyst, ovarian mature cystic teratoma of the ovary, the young girl-patient.

Опухоли яичников отличаются большим разнообразием морфологического строения и клинических проявлений. Большинство из них являются потенциально злокачественными и через различные сроки и с разной частотой могут малигнизироваться. Гистогенез опухолей яичников, в том числе доброкачественных, до конца не изучен, чем и объясняются разногласия в отношении лечебной тактики к той или иной опухоли. Покровный эпителий яичников, яйцеклетки на разных этапах созревания, гранулезные клетки, тека-ткань, лейдиговские клетки, рудиментарные эмбриональные структуры, тканевые дистопии, неспецифическая соединительная ткань, сосуды, нервы – все эти компоненты могут быть источниками разнообразных опухолей [1, 2, 4, 5].

Тератома (от др.-греч. τέρας→род.п. τέρατος – чудовище + -ома – опухоль) – опухоль, образующаяся из гонциотов, наиболее часто в яичниках у женщин, в яичках у мужчин, в крестцово-копчиковой области у детей, а также в мозге.

Тератома яичника – это один из видов герминогенных опухолей, имеющий синонимы – эмбриома, тридермома, паразитирующий плод, сложная клеточная опухоль, смешанное тератогенное образование, монодермома. Судя по многообразию названий, тератома как опухоль яичника не изучена в полном объеме, однако ее место закреплено еще с 1961 года в международной стокгольмской классификации [4, 5].

В Международной классификации опухолей яичников (МКОЯ) тератогенные новообразования

описаны во второй части, обозначенной как липидно-клеточные опухоли, где есть подпункт IV – герминогенные опухоли: незрелая тератома, зрелая тератома, солидная тератома, кистозная тератома (дермоидная киста, в том числе дермоидная киста с малигнизацией).

Тератома представляет собой новообразование, состоящее из различных эмбриональных тканей – зрелых или недифференцированных производных клеток из зародышевых пластов. Опухоль локализуется в зоне, где наличие подобных тканей нетипично с точки зрения анатомической нормы. Тератогенные образования имеют преимущественно доброкачественный характер, однако их опасность заключается в бессимптомном развитии и, соответственно, в поздней диагностике,

что может повлечь за собой неблагоприятный исход развития опухоли и ее лечения [2, 7, 10, 11].

Этиология тератомы яичника изучается до сих пор. Существует несколько теоретических гипотез о происхождении эмбриональных новообразования, но ни одна из них не является базовой и доказанной клинически и статистически.

Меньше всего критики и вопросов вызывает версия аномального эмбриогенеза, в течение которого происходит хромосомный сбой. В результате из полипотентного эпителия формируются различные герминогенные новообразования, в том числе и тератомы [4, 5].

Тератома может развиваться в зонах «жаберных» щелей и слиянии эмбриональных борозд, но чаще всего локализуется в яичниках и яичках, поскольку ее первоисточником являются высокоспециализированные клетки гонад (половых желез). Опухоль формируется из первичных эмбриональных половых клеток (гоноцитов) и состоит из ткани, не характерной для места расположения тератомы. Новообразование может состоять из чешуек кожи, эпителия кишечника, волос, элементов костной, мышечной и нервной ткани, то есть из клеток одного или всех трех зародышевых листков [4, 5].

Также существует и более экзотическая теория, называемая *Fetus in fetu*, то есть эмбрион в эмбрионе. Действительно, в практике оперирующих гинекологов бывают случаи, когда, например, в опухоли мозга обнаруживается зародышевые части тела. Такую редкую тератому называют – «fetiform teratoma» или паразитической опухолью, которая формируется по причине аномальной координации стволовых клеток и окружающих ее тканей. Очевидно, существует патологическая «ниша» на определенной стадии эмбриогенеза, во время которой развивается нарушение индукции двух зародышевых

дышей. Один оказывается слабее и поглощается тканями второго, генетически более активного. Справедливости ради, нужно отметить, что причины тератомы в яичниках вряд ли относятся к фетальным аномалиям, скорее они кроются в хромосомных нарушениях на более ранних сроках [8].

Симптомы тератомы яичника редко проявляются в начальной стадии развития опухоли, в этом и состоит ее опасность. Клинически проявленные признаки тератомы могут свидетельствовать либо о ее больших размерах, когда происходит давление, смещение близлежащих органов, либо о злокачественном течении роста и о метастазировании. Тератоидные новообразования не влияют на гормональную систему и не зависят от нее в целом, хотя по статистике чаще всего они начинают активно увеличиваться в пубертатный период, во время беременности и при климаксе. Однако в большинстве случаев опухоль растет бессимптомно. Не случайно, она получила характерное название – «немая» опухоль. Считается, что тератома манифестирует клиническими проявлениями при размерах, превышающих 7–10 сантиметров [1, 2, 10].

Возможные проявления и симптомы тератомы яичника: периодическое ощущение тяжести внизу живота; дизурические расстройства; нарушение акта дефекации, чаще запоры, реже – диарея; увеличение размеров живота у женщин астеничного телосложения; при большой опухоли и перекруте ее ножки развивается типичная картина «острого живота». В целом, симптоматика тератомы мало чем отличается от проявлений других доброкачественных новообразований [1, 5, 9].

Кистозное герминогенное новообразование, кистозная тератома яичника – это дермоидная киста, которая чаще всего диагностируется случайно и харак-

теризуется доброкачественным течением и благоприятным прогнозом в 90% случаев. Малигнизация кистозной опухоли возможна только при ее сочетании со злокачественными новообразованиями – семиномой, хориоэпителиомой [3].

Кистозная тератома, как правило, бывает односторонней, встречающейся с одинаковой частотой как в правом, так и в левом яичнике, хотя есть сведения, указывающие на более частую правостороннюю локализацию. Двусторонние образования встречаются крайне редко, всего в 7–10% от количества диагностируемых доброкачественных опухолей яичников [6].

Дермоидная киста (кистозная зрелая тератома) имеет овальную округлую форму, плотное строение капсулы и различные размеры – от самых малых до гигантских. Чаще всего киста однокамерная, в ее состав входят эмбриональные ткани зародышевых листков – фолликулы, волосы, части ткани нервной системы, мышечная, костная, хрящевая ткань, эпителий дермы, кишечника, жир [4, 5, 7].

Клинические особенности зрелой тератомы (кистозной тератомы): наиболее распространенное среди всех опухолей половых желез у девочек; кистозная тератома яичника может быть у новорожденных; локализация – сбоку, чаще перед маткой; опухоль односторонняя в 90% случаев; наиболее типичные размеры зрелой тератомы – 5–7 см: маленькие плохо диагностируются с помощью УЗИ, гигантские – встречаются крайне редко; зрелая тератома очень подвижна, не проявляется симптоматически, так как имеет длинную ножку; из-за характерной длинной ножки дермоидная киста подвержена риску перекрута и ишемического некроза ткани [1, 2].

Лечение кистозных дермоидов яичника только хирургическое, преимущественно лапароскопическим методом. Прогноз



Рисунок 1. Внешний вид удаленной зрелой кистозной тератомы яичника



Рисунок 2. Внутреннее строение зрелой кистозной тератомы яичника

после лечения благоприятный в 95–98% случаев, малигнизация отмечена в редких случаях – не более 2% [2, 10, 11].

Собственное клиническое наблюдение

Пациентка М.А., 15 лет поступила в специализированное отделение детской гинекологии Краевой детской клинической больницы по направлению районного врача акушера-гинеколога (Республики Хакасия).

Anamnesis morbi: считает себя больной в течение двух последних месяцев, когда отметила резкое увеличение размеров живота. С вышеперечисленными жалобами обратилась в женскую консультацию по месту жительства.

Anamnesis vitae. Родилась от первых родов массой 3600 граммов. Из перенесенных заболеваний в анамнезе – хронический бронхит. Менархе с 14 лет, менструальный цикл установился сразу, регулярный. Половой жизнью не живет.

Status presents. Общее состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, умеренного питания. Тип конституции – нормостенический. Вторичные половые признаки и молочные железы развиты соответственно возрасту. Характер оволосения – по женскому типу.

Живот при осмотре увеличен в размерах за счет объемного образования, занимающего всю брюшную полость вплоть до мечевидного отростка. При пальпации образование плотное, неподвижное, размерами 30×30×30 см, с четкими контурами, безболезненное.

В стационаре проведено полное клинико-лабораторное обследование. В клиническом анализе крови – ускоренное СОЭ до 40 мм/ч. Биохимические показатели и данные гемостазиограммы в пределах нормы.

Данные гинекологического статуса. Оволосение на лобке – по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно. При вагиноскопии – вход во влагалище и слизистая влагалища без изменений. Сосудистый рисунок не выражен. Шейка матки чистая, выделения из влагалища сукровичные, скудные. Ректальный осмотр затруднен из-за наличия объемного образования малого таза. Диагностирована: гигантская киста яичника.

В плановом порядке произведена срединная лапаротомия. Удалены объемное образование левого яичника и левая маточная труба (аднексэктомия слева), выполнена биопсия правого яичника.

Брюшную полость занимает опухолевидное образование с гладкой толстой капсулой раз-

мерами 35×30×35 см, исходящее из левого яичника (рис. 1). Матка нормальной величины и формы. Правый яичник – 3×2×3 см, белесоватого цвета, правая маточная труба – без особенностей. Других изменений органов брюшной полости и малого таза не выявлено.

Описание макропрепарата: кистостама с гладкой поверхностью, на разрезе многокамерная, содержимое – муцин, жир и волосы (рис. 2).

Результаты гистологической экспресс диагностики: доброкачественная зрелая кистозная тератома. Плановое гистологическое исследование подтвердило наличие доброкачественной зрелой кистозной тератомы.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, данный клинический случай подтверждает, что дермоиды больших размеров не склонны к малигнизации и метастазированию, встречаются даже в ювенильном возрасте. Лечение дермоидных кист только оперативное, оно показано даже в период беременности при диаметре более 5 см, угрозе разрыва кисты, перекруте ножки, воспалении или нагноении. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сибирское медицинское обозрение», №2, 2015 г., стр. 95–98.

Микоплазменная инфекция у женщины с вагинитом, цервицитом, бесплодием



Н.И. Чернова

Кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ России, г. Москва

Актуальность клинического случая

Хронические экзо- и эндоцервициты играют существенную роль в структуре гинекологической заболеваемости, при этом одним из этиологических факторов является микоплазменная инфекция. Особенности воспалительного процесса, ассоциированного с *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*, является высокая частота стертого малосимптомного течения, процесс становится распространенным с развитием ВЗОМТ и устойчивостью к проводимой терапии. В подобных случаях фертильность может быть нарушена у обоих партнеров.

Клинический случай

Обратилась пациентка 30 лет, направлена гинекологом женской консультации с диагнозом: Рецидивирующий цервицит и вагинит; бесплодие неуточненное.

Жалобы: на обильные выделения из влагалища и боли внизу живота при половом контакте, отсутствие беременности в течение 3 лет.

Анамнез заболевания: в течение нескольких лет отмечает периодически появляющиеся выделения из влагалища, неоднократно лечилась у гинеколога местными вагинальными препаратами, принимала два курса антибиотиков по 5 и 7 дней. После терапии отмечала улучшение на

2–3 мес. В дальнейшем симптомы заболевания возвращались. Последнее время проводимая терапия неэффективна. В браке 5 лет. В течение 3 лет половые контакты не защищенные. Беременность не наступает. Со слов пациентки, 2 года назад муж по просьбе гинеколога обследовался у уролога, нарушений не выявлено, больше не обследовался и не лечился.

Осмотр: шейка матки – эндо- и экзоцервицит; слизистая влагалища гиперемирована; в цервикальном канале – слизисто-гнойное отделяемое; в заднем своде влагалища – обильные жидкие выделения без запаха; pH влагалищного содержимого – 5,5; тест КОН – слабоположительный.

Клинический диагноз. Цервицит; вульвовагинит.

Рекомендовано обследование пациентки

- Молекулярно-биологическое исследование (полимеразная цепная реакция – ПЦР) на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).
- Бактериоскопическое исследование отделяемого уретры, цервикального канала, влагалища.
- Бактериологическое исследование на гонорейную и трихомонадную инфекции.
- Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию.

Рекомендовано обследование мужа

- Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на ИППП.
- Микроскопическое исследование мазка (соскоба) из уретры.
- Бактериологическое исследование на гонорейную и трихомонадную инфекции.
- Бактериологическое исследование эякулята на условно-патогенную микрофлору.
- Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию.
- Микроскопическое исследование секрета предстательной железы.
- Анализ эякулята (спермограмма).

Результаты обследования пациентки

- Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на урогенитальные инфекции:
 - Обнаружены ДНК *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Бактериоскопическое исследование отделяемого женских половых органов:
 - лейкоциты, шейка матки: 40–45; микрофлора: короткие палочки, обильно;
 - лейкоциты, влагалище: 50–60; микрофлора: коккобацилярная, обильно;
 - лейкоциты, уретра: 0–2;

микрофлора: короткие палочки.

Бактериологическое исследование на гонорею и трихомонады – рост возбудителей не обнаружен.

Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию

Обнаружена обсемененность исследуемого материала:

- U. urealyticum* – 10^5 КОЕ/мл;
- M. hominis* – 10^5 КОЕ/мл.

Результаты обследования мужа

Микроскопическое исследование мазка (соскоба из уретры):

- лейкоциты 0–1 в поле зрения;
- микрофлора не обнаружена. Микроскопическое исследование секрета предстательной железы:
- лейкоциты: 50–55;
- эритроциты: 5–6;
- флора: кокки.

Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на ИППП:

Обнаружены ДНК *M. hominis*, *U. urealyticum*.

Анализ эякулята:

- увеличение объема;
- pH 8,5;
- нарушение подвижности сперматозоидов (снижение количества активно подвижных сперматозоидов);
- лейкоцитоз.

Бактериологическое исследование на гонорею и трихомонады – рост возбудителей не обнаружен.

Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию

Обнаружена обсемененность исследуемого материала:

- M. hominis* – 10^6 КОЕ/мл;
- U. Urealyticum* – 10^7 КОЕ/мл.

Заключительный диагноз

Пациентка. Рецидивирующий цервицит и вагинит; бесплодие неуточненное.

Партнер. Простатит, вызванный *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*.

Пациентке и партнеру назначен курс антибактериальной терапии. Учитывая хронический характер воспаления и наличие восходящей инфекции, а также неэффективность предшествующих коротких курсов антибактериальной терапии, пациентке рекомендовано лечение двумя антибактериальными препаратами в течение 20 дней: Юнидокс Солютаб® 100 мг по 1 диспергируемой таблетке 2 раза в день в течение 10 дней, Вильпрафен® 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней.

Мужу, учитывая микоплазменную этиологию хронического простатита, назначена схема: Юнидокс Солютаб® 100 мг по 1 диспергируемой таблетке 2 раза в день в течение 14 дней, затем Вильпрафен® 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 дней (общая продолжительность курса – 4 нед.).

Осмотр пациентки через 21 день после окончания терапии: шейка матки чистая; выделения умеренные; pH 4,2.

Результаты лабораторного обследования пациентки

Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на ИППП:

- M. hominis*, *U. Urealyticum* –

не обнаружены.

Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов:

- лейкоциты, шейка матки: 3–5; микрофлора: короткие палочки, умеренно;
- лейкоциты, влагалище: 0–2; микрофлора: кокко-бацилярная, умеренно.

Результаты обследования мужа через 21 день после окончания терапии

Микроскопическое исследование секрета предстательной железы:

- лейкоциты: 0–2;
- эритроциты: 0.
- флора: не обнаружена.

Бактериологическое исследование на *M. hominis*, *U. urealyticum* – не обнаружены.

Согласно результатам обследования и осмотра, наступило клиническое и лабораторное выздоровление обоих партнеров. Было рекомендовано контрольное исследование эякулята через 3 мес. после окончания терапии.

Исследование эякулята не проводилось в связи с наступлением спонтанной беременности на 2-й месяц после окончания терапии.

Выводы:

- При рецидивирующем течении цервицитов и вагинитов необходимо комплексное обследование полового партнера.
- Назначение терапии с учетом этиологического и топического диагноза, характера течения инфекционного процесса способствует клиническому и лабораторному излечению.

Анализ эякулята от 02.09.2011

Пациент А. (полных лет: 32)
Материал: эякулят

Пол: мужчина
Дата забора биоматериала: 02.09.2011

Параметр	Результат	Референсные значения	Единица измерения
Объем	7,20	2–6	мл
Консистенция	Жидкая	Вязкая; жидкая	
Разжижение через 10–30 мин.	Наступило	Наступило	
Вязкость	0,10	<2	см

Цвет	Желтоватый	Молочный; желтоватый	
Запах	Специфический	Специфический	
рН	8,5		
Мутность	Мутная	Мутная	
Слизь	Скудно	Нет; скудно	
Количество сперматозоидов	20,00	20–150	млн. в 1 мл
Количество сперматозоидов	50,00	>40	млн. в пробе
Активно-подвижные (подвижность «а»)	18,00	>25	%
Малоподвижные с поступательным движением (подвижность «б»)	24,00		
Подвижность на «а» + «б»	42,00	Больше 50% или «а» более 25%	%
С манежным и маятникообразным движением (подвижность «с»)	6,00	<2	%
Неподвижные сперматозоиды (подвижность «д»)	52,00	<50	%
Жизнеспособность сперматозоидов	Более 50%	>50	%
Агглютинация сперматозоидов	Нет	Нет	
Агрегация сперматозоидов	Незначительно	Нет	
Лейкоциты	1,80	<1	млн. в 1 мл

Анализ эякулята от 02.09.2011

Пациент А. (полных лет: 32)
Материал: эякулят

Пол: мужчина
Дата забора биоматериала: 02.09.2011

Параметр	Результат	Референсные значения	Единица измерения
Эритроциты	Нет	1–2	
Макрофаги	Нет	1–1	
Амилоидные тельца	Нет	Нет; единичные	
Лецитиновые зерна	Умеренно	Много	
Нормальные сперматозоиды	51,00	>50	%
Сперматозоиды с нормальной морфологией головки	73,00	>30	%
Патологические формы (головки, шейки, хвостики)	49,00	<50	%
Незрелые сперматозоиды	2,00	1%	%
Дегенеративные формы	1,00	1%	%
Клетки сперматогенеза (на 100 сперматозоидов)	0–2	2–4	

Впервые опубликовано в приложении к журналу «Consilium Medicum. Дерматология», №4, 2014.

Патология шейки матки

Какие задачи стоят перед врачом гинекологом?



Т. Ф. Татарчук – д.м.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, Т.Н. Тутченко – к.м.н., научный сотрудник Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Патологические процессы шейки матки (ШМ) имеют важное значение как в клинической практике врача гинеколога, так и в аспекте общественного здравоохранения в целом. Их частота весьма высока и не имеет тенденции к снижению: патологии ШМ занимают значительное место в структуре заболеваний органов репродуктивной системы, выявляясь у 15–20% женщин репродуктивного и у 5–9% женщин менопаузального возраста. Даже доброкачественные фоновые процессы среди всех случаев обращения за гинекологической помощью составляют, по разным данным, 35–80% [1]. Своевременное выявление и адекватное лечение как фоновых процессов, так и предраковых заболеваний ШМ позволяют предотвратить возникновение рака ШМ (РШМ), занимающего третье место по частоте среди злокачественных новообразований половых органов и шестое в структуре общей онкологической заболеваемости. Поэтому проблема ранней диагностики и лечения патологических состояний ШМ в аспекте репродуктивного здравоохранения пациенток приобретает особое значение.

Ключевые слова: шейка матки, фоновые заболевания шейки матки, предраковые заболевания, рак шейки матки. T.F. Tatarchuk – MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, T.N. Tutchenko – PhD, scientific researcher SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev

Cervical pathology. What tasks have a gynecologist?

Cervical pathological processes occupy a significant place in the structure of the reproductive system pathology and are found in 15–20% of women of reproductive age and in 5–9% of menopausal women. Cervical background diseases are cervical ectopia (pseudo erosion), cervical true erosion, ectropion, simple leukoplakia, cervical polyp, warts and flat condylomas. Early detection and treatment of cervical background diseases and precancerous cervical diseases can prevent cervical cancer, which ranks third in frequency among malignant tumors of the genital organs and the sixth in the structure of total cancer incidence. The article describes approaches to the classification, diagnostics, and treatment of pathological conditions of the cervix.

Key words: cervix, cervical background diseases, cervical precancerous, cervical cancer.

Классификация

Патологические состояния ШМ представлены в Международной гистологической классификации ВОЗ (1975, 1995) и Международной номенклатуре болезней (МКБ-10), клинико-морфологической классификации Я.В. Бохмана (1976), классификации патологических процессов ШМ И.А. Яковлевой, Б.Г. Кукутэ (1977) и др. Последняя наиболее распространена в отечественной практике и удобна в использовании.

I. Фоновые процессы

1. Гиперпластические процессы, связанные с гормональными нарушениями:
 - эндоцервикоз (простой, пролиферирующий);
 - полип (простой, пролиферирующий, эпидермизирующий);
 - папилломы;
 - лейкоплакия (без атипии);
 - эндометриоз.
2. Воспаление:
 - истинные эрозии;
 - цервициты.

3. Посттравматические процессы:

- разрывы;
- эктропион;
- рубцовые изменения;
- шеечно-влагалищные свищи.

II. Предраковые состояния

1. Дисплазии (для обозначения предраковых изменений ШМ долго использовался термин «дисплазия», предложенный J.W. Reagan в 1956 г. и утвержденный ВОЗ



в 1973 г. В настоящее время принято обозначение «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical Intraepithelial Neoplasia, GN).

2. Лейкоплакия с атипией.
3. Эритроплакия.
4. Аденоматоз.

III. Рак

1. Преклинические формы:

- внутриэпителиальная карцинома;
- рак с началом инвазии;
- микрокарцинома.

2. Клинические формы с 1-й по 4-ю стадию заболевания:

- плоскоклеточный рак;
- железистый рак;
- низкодифференцированный рак.

В мировой практике попытки классификации патологических состояний ШМ основываются на оценке степени патологических процессов в многослойном плоском эпителии.

Классификация Европейской экспертной группы:

1. SEA (squamous epithelial abnormalities) – доброкачественные изменения плоского эпителия.
2. Койлоциты без изменений, позволяющие предположить CIN.
3. Squamous cell changes – изменения плоского эпителия без четких признаков опухоли.
4. CIN I – дисплазия легкой степени.
5. CIN II – дисплазия умеренной степени.
6. CIN III – интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени, понятие объединяет тяжелую дисплазию и внутриэпителиальный рак (CIS – carcinoma in situ).
7. Рак с подозрением на инвазию.
8. Инвазивный плоскоклеточный рак.

Обобщая предложенные классификации для целей клинического изучения, можно выделить следующие формы патологических изменений ШМ:

1. Доброкачественные, или фоновые, патологические про-

цессы в тканях ШМ (МКБ-10: N84.1, N86) – состояния, при которых сохраняется нормоплазия эпителия (отсутствие нарушений процессов митоза клеток эпителия, их созревания, дифференцировки, эксфолиации):

- псевдоэрозия (эктопия, эктропион);
- истинная эрозия;
- полип ШМ;
- лейкоплакия;
- остроконечные и плоские кондиломы.

2. Предраковые процессы ШМ (МКБ-10: N87, D06) – патологические процессы, характеризующиеся нарушением нормальной стратификации эпителия в связи с гиперплазией базальных и парабазальных клеток и нарушением их последующей дифференцировки, а именно GN.

3. Рак ШМ (клинические формы) (МКБ-10: C53).

Адекватное и своевременное выявление патологий ШМ требует определенных навыков диагностики, поскольку течение процессов имеет свои особенности в разные возрастные периоды [18]. ШМ состоит из влажной части, покрытой многослойным плоским эпителием (20 слоев клеток), и эндоцервикальной, в которой проходит цервикальный канал, покрытый цилиндрическим эпителием. В норме в зоне наружного зева цилиндрический эпителий стыкуется с многослойным плоским эпителием. Однако, например, псевдоэрозия, или смещение границ цилиндрического эпителия на влажную часть ШМ, которая у женщин в более старшем возрасте является местом образования предраковых процессов и РШМ, у пациенток в возрасте до 20–25 лет (наблюдается примерно у 25%) соответствует недостаточно сформированному гормональному статусу и, как правило, не приводит к малигнизации и не требует лечения. У женщин в возрасте 45–50 лет, напротив, линия стыка многослойного плоского

и цилиндрического эпителия смещается в цервикальный канал и не визуализируется, что требует определенных навыков диагностики дисплазии и РШМ в пременопаузе. Учитывая, что патологии ШМ часто не имеют специфических клинических признаков (водянистые бели, диспареуния, кровянистые выделения из половых путей при половом акте, мено- и метроррагии), повышение эффективности скрининговых осмотров обеспечивается прежде всего соответствующими навыками врача и качественным взятием материала для цитологической диагностики.

HPV – основной этиологический агент в развитии CIN. В молодом возрасте CIN чаще всего ассоциируется с инфекцией HSV-2 с клиническими и субклиническими проявлениями генитального герпеса

Фоновые патологические процессы ШМ

К фоновым заболеваниям ШМ относятся эктопия (псевдоэрозия) ШМ, истинная эрозия, эктропион, простая лейкоплакия, полип ШМ, остроконечные и плоские кондиломы.

Псевдоэрозия (эктопия цилиндрического эпителия)

Псевдоэрозия представляет собой участок ШМ вокруг наружного зева, покрытый цилиндрическим эпителием, образующийся в результате смещения границы между многослойным плоским эпителием влажной части ШМ и цилиндрическим эпителием слизистой оболочки канала ШМ. Цитологически характеризуется наличием в соскобе пролиферирующего цилиндрического и кубического эпителия, при кольпоскопии выявляются ярко-красные скопления мелких сосочков. При обработке 3% раствором уксусной кислоты отчетливо видны гроздевидные скопления, а при обработке ШМ раствором Люголя псевдоэрозия не окрашивается в коричневый цвет.

При морфологическом исследовании псевдоэрозии классифицируют на железистые, папиллярные и эпидермизирующие. Для

железистой псевдоэрозии характерно преобладание желез в зоне эктопии. При папиллярной псевдоэрозии происходит разрастание стромы в виде сосочков, покрытых цилиндрическим эпителием. При длительном существовании псевдоэрозии отмечается ее эпидермизация регенераторным многослойным плоским эпителием по краю эктопии и метапластическим эпителием из резервных клеток [18]. При полной эпителизации псевдоэрозии нередко возникают ретенционные кисты. Неполную эпидермизацию псевдоэрозии называют незаконченной, а полную – законченной зоной трансформации.

Физиологическая (неосложненная) эктопия ШМ

Физиологическая эктопия ШМ является вариантом нормы для девушек-подростков и молодых женщин в возрасте до 23 лет [23]. При выявлении эктопии в этом возрасте пациенткам рекомендуется регулярное наблюдение – осмотр гинеколога раз в 6–12 мес. с контролем результатов цитологического исследования. Именно зона трансформации наиболее часто подвергается малигнизации, поэтому выявление эктопии в возрасте старше 23–25 лет требует тщательного обследования и обязательного лечения. Риск малигнизации существенно возрастает с возрастом, особенно при наличии сопутствующих гинекологических патологий у значительного числа пациенток (воспалительные процессы влагалища и ШМ, лейкоплакия, плоские кондиломы) [18].

Эктропион ШМ

Эктропион ШМ (иногда встречается термин «посттравматическая эктопия») – это выворот слизистой оболочки канала ШМ в области наружного зева, возникающий после разрывов ШМ или неправильного зашивания таких разрывов, при нарушении техники проведения вмешательств на ШМ. По данным литературы, после родов у 60–65% женщин формируется рубцовая деформация ШМ с образованием эктропиона, с бессимптомным течением, часто обна-

руживаемая случайно при профилактическом осмотре [18].

Истинная эрозия ШМ

Истинная эрозия ШМ представляет собой лишенный эпителия участок, возникающий в результате травмы или воспалительных процессов (эндоцервицит). В норме истинная эрозия относится к непродолжительным транзиторным процессам, существуя в течение 1–2 нед. и переходя в псевдоэрозию. При кольпоскопии видны признаки воспаления соединительной ткани (гиперемия, отечность, мелкоклеточные инфильтраты, фибриновые сгустки, при сопутствующем эндоцервиците – выделения из цервикального канала). Эрозии, как правило, обнаруживаются случайно при профилактическом осмотре.

Лейкоплакия ШМ

Лейкоплакия ШМ – это ороговение (паракератоз) поверхностных слоев эпителия ШМ. Часто располагается в зоне трансформации, при осмотре с помощью влагалищных зеркал выявляется участок на поверхности матки белесого цвета. При кольпоскопическом исследовании обнаруживается шероховатая, складчатая или чешуйчатая поверхность ороговевших слоев, цитологически определяются в большом количестве безъядерные клетки плоского эпителия. При морфологическом исследовании обнаруживают периваскулярные и субэпителиальные инфильтраты, представленные гистиоцитами и плазматическими клетками.

Полипы ШМ

Полипы ШМ представляют собой эпителиальные разрастания слизистой оболочки канала ШМ неправильной формы как одиночные, так и множественные. Полип по своей структуре – это образование округлой формы с гладкой поверхностью, имеющее центральную соединительнотканную ножку с питающим сосудом, покрытую цилиндрическим эпителием (вследствие просвечивания ниже лежащих сосудов приобретает розовую окраску), образующим также железистые или железисто-

фиброзные структуры, расположенные в толще полипа. При выпячивании полипа из цервикального канала происходит эпидермизация его части многослойным плоским эпителием (в этом случае полип приобретает беловатую окраску). Причиной образования полипов являются гормональные нарушения и воспалительные заболевания женских половых органов. Полипы могут проявляться метро- и меноррагией, кровянистыми выделениями во время полового акта, усилением слизистых выделений из влагалища.

Кондиломы ШМ

Кондиломы ШМ – это доброкачественные разрастания многослойного плоского эпителия с явлениями ороговения. Являются следствием инфицирования пациентки вирусом папилломы человека (*Human papilloma virus, HPV*). Остроконечные кондиломы – папилломатозные разрастания, представленные отдельными прозрачными сосочками, образующими розетки, часто характеризующиеся экзофитным ростом, с остроконечными выростами многослойного плоского эпителия, часто с зазубринками в апикальной части или ворсинчатыми разрастаниями. Могут локализоваться также на фоне цилиндрического эпителия незаконченной зоны трансформации (неполной эпидермизации) и имеют выросты, напоминающие пальмовидную складчатость. Плоские кондиломы характеризуются отсутствием экзофитного роста и располагаются на ШМ, не возвышаясь или слегка возвышаясь над поверхностью эпителия. Как правило, имеют контур неправильной формы, заключающий в себе ограниченную малую, едва выступающую поверхность белесоватого цвета, чаще всего расположенную на фоне многослойного эпителия или в зоне трансформации. После нанесения на слизистую оболочку ШМ 3% раствора уксусной кислоты приобретают яркий снежно-белый цвет, при проведении пробы Шиллера – мозаично-желтое окрашивание. В целом отмечаются ми-



нимальная потеря эпителиальной прозрачности и слабо проявляемые васкулярные картины в виде сосудистых вкраплений.

HSV-2 может выступать независимым от HPV этиологическим агентом в развитии карциномы in situ

Предраковые процессы ШМ

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – это изменения эпителия ШМ, заключающиеся в нарушении стратификации среднего и базального слоя, без изменений в поверхностном слое и строме, но с нарушением слоистости. Для классификации CIN в 1988 г. цитологами было предложено понятие «Squamous Intraepithelial Lesions» (SIL), предполагающее высокую или низкую степень повреждения плоского эпителия. На этом понятии основывается классификация Национального института рака в США «система Bethesda» (1988, 1991, 2001):

1. ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) – атипичические клетки плоского эпителия неопределенного происхождения.
2. LSIL (Low-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия легкой степени или CIN I.
3. HSIL (High-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия тяжелой степени; понятие объединяет дисплазию умеренной степени, дисплазию тяжелой степени и внутриэпителиальный рак (CIN II и CIN III соответственно).
4. Плоскоклеточный рак.

По классификации ВОЗ (1982) различают три степени CIN:

1. CIN I (легкая степень, I степень) представляет собой незначительные нарушения дифференцировки эпителия с умеренной пролиферации-

ей клеток базального слоя. Имеются умеренный койлоцитоз и дискератоз. Изменения захватывают не более 1/3 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Диагностика данной формы дисплазии при проведении цитологического исследования может быть затруднена, поскольку изменения расположены глубоко и забор материала не гарантирует того, что пораженные клетки будут взяты для исследования.

2. CIN 2 (умеренная степень, II степень) характеризуется более выраженными изменениями. Поражение при этом занимает 1/2 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Как правило, имеется койлоцитоз и дискератоз, однако II степень дисплазии может быть и без них.
3. CIN 3 (тяжелая степень дисплазии, III степень). При такой форме поражено более 2/3 эпителиального пласта. Морфологически определяются значительные изменения клеток в виде нарушений соотношений клеточного расположения, гигантские гиперхромные ядра, появление патологических митозов.

МКБ-10 выделяет три степени CIN, из которых третья (CIN III) включает как выраженную дисплазию, так и карциному *in situ*. Поэтому МКБ-10 классифицирует CIN I и CIN II как невоспалительные заболевания женских половых органов в разделе N87, а CIN III – как пограничную преклиническую форму РШМ в разделе «Новообразования *in situ*» (D06).

Следует помнить, что CIN – это морфологическое понятие, которое может не характеризоваться выраженными клиническими проявлениями. При CIN происходит нарушение нормальной стратификации эпителия в связи с гиперплазией базальных, а также парабазальных

клеток, с развитием в дальнейшем последующей их дифференцировки (дискариоз во многих клетках базального и парабазального слоев, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра, полиморфизм ядер, множественные делящиеся клетки в средней зоне эпителиального пласта). Наблюдается перестройка эпителиального пласта в целом, появляются малодифференцированные клеточные элементы с явлениями атипии.

При нанесении раствора Люголя на поверхность ШМ вся она равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет, участки дисплазии не окрашиваются. Цитологически отмечается вакуолизация цитоплазмы с накоплением в ней кератогиалина. Локализация CIN зависит от возраста: у молодых пациенток – на эктоцервиксе и в области переходной зоны, после 40 лет – преимущественно в цервикальном канале [18].

Основным этиологическим фактором развития CIN является HPV-инфекция. При HPV-индуцированной CIN развивается так называемая койлоцитарная дисплазия: при гистологическом исследовании в верхних слоях эпителия определяется койлоцитоз, в более глубоких – дисплазия. Для классических форм HPV-индуцированной инфекции ШМ типичны папилломатоз, акантоз, удлинение и утолщение сосочков, паракератоз и цитоплазмная кавитализация (койлоцитоз). Методом ПЦР у 90–93% пациенток с CIN определяются HPV высокой онкогенности [16, 18]. К категории высокого онкогенного риска относятся HPV 16-го, 18-го, 45-го, 56-го типов, среднего онкогенного риска – 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 52-го, 58-го, 59-го, 66-го типов.

Последние исследования показывают, что в развитии HPV-ассоциированной CIN значительную роль играет коинфекция – вирус простого герпеса 2-го типа (*Herpes simplex-2*, HSV-2), наличие у пациентки которого обуславливает большую степень поражения эпителия.

HSV-2 способствует онкогенной трансформации многослойного плоского и цилиндрического эпителия ШМ, что приводит к дисплазии. При этом для злокачественного перерождения не требуется постоянного присутствия вируса в клетке, т.к. он действует по ударному механизму («hit-and-run») [3]. Дополнительными факторами, способствующими запуску механизмов вирусного канцерогенеза, являются снижение общего иммунитета, частая смена половых партнеров, травмы ШМ с формированием зоны трансформации, раннее начало сексуальных отношений (до 18 лет), курение, инфекции, передающиеся половым путем [8].

Пациенткам с CIN при отсутствии эффекта от лечения и/или рецидивах заболевания либо при наличии в гистологическом препарате койлоцитов, маркеров HPV или при выявлении ДНК HPV высокого канцерогенного риска целесообразно проводить скрининг на наличие HSV-2/ЦМВ, инфекции (ДНК-тест) методом ПЦР

Рак ШМ

Диагностика и лечение РШМ являются прерогативой онкогинекологии. Однако для клинической практики врача гинеколога важно понимание патологических механизмов и переходной стадии процесса. Развитие РШМ у большинства пациенток происходит закономерно в результате прогрессии дисплазии и преинвазивных форм до микроинвазивного рака: в базальном и парабазальном слоях ШМ возникает гиперпластический процесс с атипией эпителия с нарушением слоистости, но без вовлечения поверхностного слоя и стромы. Затем в этих участках формируется преинвазивный рак с поражением всего эпителиального пласта и, наконец, наступает прорыв базальной мембраны и развитие инвазивного процесса, приводящего к увеличению скорости роста опухоли. Следующий этап – местно-регионарное распространение опухоли с возникновением регионарных метастазов. Чрезвычайно важным для клинициста является сам факт

существования латентного периода, необходимого для перехода CIN в преинвазивный и далее в инвазивный рак. Именно этот период обеспечивает возможность активной профилактики заболеваемости инвазивным раком ШМ путем своевременной диагностики CIN и своевременного адекватного лечения.

Диагностика и лечение

Диагностика фоновых патологических процессов и CIN проводится с помощью рутинных клинических методов обследования (осмотр с помощью гинекологических зеркал, цитологическое исследование мазков из патологических участков, расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия, молекулярно-биологическое исследование соскоба ШМ методом ПЦР). Для выявления патологии в цервикальном канале выполняется цервикоскопия с прицельной биопсией. ПЦР является чувствительным молекулярно-биологическим амплификационным методом обнаружения ДНК HPV а цитологическое исследование позволяет выявить изменения в клетках и начальные этапы малигнизации до появления визуальных изменений ШМ [5, 18].

Цель лечения патологий ШМ – ликвидация как патологического процесса на ШМ, так и причин, которые способствовали его возникновению, с использованием органосберегающих технологий у женщин репродуктивного возраста. Применяются как консервативные, так и хирургические (деструктивные), а также комбинированные методы лечения. Тактика лечения патологий ШМ определяется анатомическим строением органа и локализацией патологического процесса, особенностями морфологической и эндоскопической картины, возрастом больной и желанием сохранить репродуктивную функцию, наличием сопутствующих генитальных и экстрагенитальных патологий [23].

Одним из главных принципов лечения фоновых патологических процессов ШМ является устранение этиологических причин заболевания. Отсутствие признаков эпите-

лизации псевдоэрозий у женщин старше 23 лет часто связано с нарушениями гормонального характера (недостаточность лютеиновой фазы). При недостаточности лютеиновой фазы рекомендуется назначение разных медикаментозных форм прогестерона [24] – гормональная заместительная терапия гестагенами (прогестерон перорально по 1 капсуле (200 мг) 2–3 раза в день во вторую половину менструального цикла или внутримышечно 12,5 мг, обычно с 16-го дня менструального цикла или сразу после овуляции с учетом продолжительности цикла конкретной пациентки) либо назначение трехфазных оральных контрацептивов в циклическом режиме в течение 3–6 мес. [23]. При наличии позитивного эффекта гормональную терапию целесообразно продлить до наступления полной эпидермизации эктопии, поскольку применение хирургических методов без учета лютеиновой недостаточности может привести к эпителизации зоны деструкции цилиндрическим эпителием и рецидиву псевдоэрозии [18].

Коагуляция, криодеструкция, диатермокоагуляция проводятся только в случае отсутствия эффекта от заместительной терапии на фоне продолжения приема гормональных препаратов. Необходим контроль эпидермизации после коагуляции. Если в зоне трансформации формируются ретенционные кисты, целесообразной является диатермопунктура кист с коагуляцией внутренней эпителиальной оболочки. При развитии очагов субэпителиального эндометриоза можно проводить точечную коагуляцию эндометриоидных гетеротопий сразу после менструации. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль 1 раз в 3 мес. в течение года после окончания лечения [18, 23].

При истинной эрозии выполняют обязательное кольпоскопическое, цитологическое и бактериологическое исследование с местным противовоспалительным лечением и наблюдением за пациенткой [23]. Диатермокоагуляция, крио- и ла-



зерная деструкция являются основными методами лечения псевдоэрозий посттравматического генеза у женщин без рубцовой деформации ШМ. Псевдоэрозии у рожавших женщин, развивающиеся на фоне эктропиона и рубцовой деформации ШМ, целесообразнее лечить методом диатермокоагуляции ШМ в пределах разрывов наружного зева, что позволяет резецировать гиперплазированную, деформированную часть ШМ без иссечения мышечного слоя. Альтернативным методом может быть лазерная конизация или глубокая диатермокоагуляция ШМ. После применения таких методов лечения не наступает грубое рубцевание ШМ, что не отражается на течении последующих родов. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в 3 мес. в течение года [18, 23].

Ацикловир является крайне активным в отношении вируса HSV-1, однако несколько менее активным в отношении HSV-2. Неэффективен в отношении ЦМВ

При простой лейкоплакии применяется такая же тактика, как и при лечении псевдоэрозий – коррекция гормональных нарушений, а в случае отсутствия эффекта – удаление методом лазерной деструкции, криодеструкции или диатермокоагуляции при расположении участка лейкоплакии в зоне эктропиона. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в год [23]. При наличии незаконченных доброкачественных зон трансформации применяются криодеструкция, лазерная деструкция, химическая коагуляция, электрокоагуляция, а при законченной зоне трансформации – диатермокоагуляция. При наличии ретенционных кист размером 2 см и более в диаметре показана диатермоэксцизия.

Применение валацикловира в дозе 0,5 г 2 раза/сут. в течение 5 дней в качестве основной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе рекомендовано протокола-

ми лечения генитального герпеса в США и Великобритании. Кроме того, валацикловир активен в отношении ЦМВ

Лечение полипов ШМ оперативное, с обязательным последующим гистологическим исследованием. Полип ШМ может быть удален методом откручивания, после этого ножка полипа коагулируется, если она хорошо визуализирована. Если полип расположен в деформированной разрывом ШМ, в зоне эктропиона, то после его удаления целесообразно выполнять электроконизацию ШМ. Рекомендовано производить после удаления полипа раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки для исключения гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в год [2, 18, 23].

Перед деструктивным лечением псевдоэрозии, полипа и лейкоплакии ШМ следует исключить HPV-инфекцию, которая может протекать в латентной или субклинической форме. При наличии либо ДНК HPV, по данным ПЦР, либо койлоцитоза в гистологическом препарате необходимо проводить противовирусное лечение до применения хирургического и деструктивного метода и позже в период эпителизации очага деструкции. Доказано, что противовирусная терапия значительно снижает риск развития CIN в молодом регенераторном эпителии [18]. При наличии сопутствующей HSV-2 инфекции также целесообразна противовирусная терапия, поскольку вирус HSV-2 может являться самостоятельным маркером развития риска CIN. Еще 20 лет назад в шестилетнем исследовании (интервьюирование пациенток, у которых была диагностирована инвазивная карцинома ШМ), проводившемся в 3 округах штата Вашингтон с декабря 1986 г. по декабрь 1992 г., было показано, что на долю HSV-2 как независимого этиологического агента приходится

5–10% случаев инвазивной карциномы, не связанной с инфицированием HPV (HPV-негативный ДНК-тест) [8].

В более позднем исследовании, проведенном в Непале с 1999 по 2000 г., детально изучалась ассоциация не только между HSV-2 инфекцией и риском развития инвазивной карциномы, но и между HSV-2 инфекцией и риском развития CIN (анализ 1106 мазков, из которых 8% составляли мазки пациенток с CIN: CIN I – 85%, CIN II – 9% и CIN III – 6%). Исследование, результаты которого были опубликованы в 2004 г., показало связь между инфицированием HSV-2 в 11% случаев CIN I и в 33% случаев CIN III с ростом титра антител к HSV-2 от 1:2 при CIN I до 1:7 до CIN III соответственно, причем в 42,1% случаев CIN I в гистологическом препарате обнаруживался койлоцитоз [11].

Немаловажное значение для хорошего эффекта от диатермокоагуляции и криодеструкции имеют качественная санация влагалища и проведенное до манипуляции противовоспалительное лечение [9]. В.Ю. Уджуху и соавт. [10] рекомендуют при инфицировании HPV перед хирургическим лечением эктопий ШМ следующие схемы терапии: интерфероны (генферон) по 500 000 МЕ (после отпадения струпа – 250 000 МЕ) 2 раза в день вагинально в течение 10 дней до и после вмешательства [1], а при наличии микст-инфекции (вирус HSV-2) – фамцикловир (Валавир®) 0,25 г 2 раза в день или валацикловир (Валавир®) 0,5 г 1 раз в день по стандартной схеме, или ацикловир 0,4 г 5 раз/сут. в течение 10 дней до проведения деструкции. В случае применения деструктивных методов (диатермоэксцизии, лазерной коагуляции, вапоризации, электроконизации) после проведения противовирусного и иммунокорректирующего лечения отмечается противовоспалительный, антибактериальный эффект, ускорение процессов эпителизации и регенерации, скорейшее отпадение струпа [10]. Обязателен кольпоскопический, цитологический контроль и определение койлоцитарной

атипии через 1 мес. после окончания лечения, далее – раз в год [23].

Для лечения остроконечных и плоских кондилом ШМ консервативными методами также предлагается местное и системное применение интерфероновых препаратов (свечи лаферон по 1 000 000 ЕД в течение 10-дневного курса, лаферон по 3 000 000 ЕД внутримышечно, 10 инъекций на курс) [18]. В мировой практике в качестве местной иммуномодулирующей терапии используются также 5% крем имиквимода или 1% мазь подофиллина [4, 18].

При выборе тактики лечения CIN необходимо учитывать многие факторы, определяющие выбор метода лечения. В мировой практике не существует единой стратегии лечения CIN легкой и умеренной степени (CIN I, II). В настоящее время разработано несколько концепций ведения таких пациенток.

Выжидательная тактика, или стратегия динамического наблюдения (wait-and-see) с обязательным цитологическим и кольпоскопическим контролем/HPV-тестированием (ПЦР только при высокоонкогенных типах) раз в 12 мес. [7]. При развитии CIN I–II степени на фоне метапластического плоского эпителия в зоне трансформации у молодых нерожавших женщин проводится прежде всего консервативное лечение, направленное на терапию воспалительных процессов и коррекцию гормональных нарушений. Исследования, проведенные в Новой Зеландии с 2005 по 2009 гг. (452 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом CIN II, конечная точка исследования – регрессия очагов дисплазии по итогам 4-летнего наблюдения, группа контроля – женщины, получавшие лечение по поводу CIN II), показывают, что стратегия наблюдения (wait-and-see) может использоваться для молодых нерожавших женщин в возрасте до 25 лет: по итогам исследования у 62% женщин наблюдалась спонтанная регрессия очагов дисплазии в стадии CIN II [12]. При отсутствии регрессии и эффекта от консервативной терапии в течение 18–24 мес. показано

деструктивное вмешательство. Если после консервативного лечения остаются очаги неэпителизированной псевдоэрозии или после полной эпителизации в зоне трансформации развиваются множественные кисты, то целесообразно проводить диатермопунктуру кист, криодеструкцию, лазерную вапоризацию, диатермокоагуляцию. При отсутствии эффекта после проведенного консервативного лечения и наличии тяжелой дисплазии в эпителии, покрывающем влагалищную часть ШМ, следует выполнять диатермоконилизацию, позволяющую исследовать удаленный участок и исключить малигнизацию дисплазии [18].

Стратегия немедленного лечения после получения результатов первой кольпоскопии: патологический эпителий ШМ подвергается локальному воздействию в виде деструкции пораженного участка описанными выше методами. Позиция ВОЗ в отношении CIN I допускает оба метода – как выжидательную стратегию, так и немедленное лечение. Однако в отношении CIN II и CIN III ВОЗ рекомендует немедленное лечение методом криодеструкции или электрокоагуляции (петлевой электрической эксцизии) [21, 27]. Тем не менее, в мировой практике не существует единого мнения о том, какое лечение наиболее целесообразно у больных с умеренной дисплазией ШМ (CIN II) в возрасте до 40 лет – криодеструкция, лазерная вапоризация или радиоволновая эксцизия. Объем вмешательства зависит, как правило, от степени рубцовой деформации ШМ, выраженности эктропиона, возраста и расположения дисплазии в цервикальном канале. Выполнение кониизации ШМ способствует уменьшению дополнительных стыковых зон цилиндрического и многослойного плоского эпителия вокруг устьев желез и линии стыка в области наружного зева, а также исключает развитие процесса в цервикальном канале [18, 21, 27].

При CIN тяжелой степени (CIN III) у подростков и молодых женщин, локализующейся обычно в зоне трансформации на влага-

личной части ШМ, применяется как стратегия наблюдения в течение 24 мес. (контроль 1 раз в 6 мес.) при удовлетворительных результатах кольпоскопии, так и стратегия немедленного лечения при неудовлетворительных результатах кольпоскопии (радиохирургическая или электроконилизация). Нерешенным остается вопрос об объеме оперативного вмешательства у женщин после 40 лет при наличии CIN III в сочетании с сопутствующей гинекологической патологией: диатермо- или электроконилизация, ампутация ШМ или гистерэктомия. При аденокарциноме *in situ* предпочтительным методом лечения остается гистерэктомия, однако при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию могут применяться органосохраняющие методы [27].

После проведения деструктивного лечения по поводу CIN обязательны кольпоскопический и цитологический контроль через месяц после окончания лечения, далее – 1 раз в год [23]. Преимущества и недостатки стратегий динамического наблюдения и немедленного лечения, а также выбор оптимального метода лечения остаются открытыми вопросами. Однако различные руководства по лечению CIN «единодушны» в методиках обследования: совместном использовании HPV-тестирования и цитологии, что позволяет увеличить чувствительность выявления CIN II и CIN III до 96–99%. Помимо роли HPV как основного этиологического агента в развитии CIN, доказанной и подтвержденной ВОЗ, в молодом возрасте CIN чаще всего ассоциируется с инфекцией HSV-2 с клиническими и субклиническими проявлениями генитального герпеса. Установлено, что у больных РШМ HSV выявляется в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [7, 8]. В последнее десятилетие все больше данных свидетельствует в пользу того, что коинфицирование HSV-2 на фоне HPV-ассоциированной CIN является маркером высокого канцерогенного риска [25, 26].

Не менее важными факторами являются данные в пользу того, что



HSV-2 может выступать независимым от HPV этиологическим агентом в развитии карциномы *in situ*. Еще в крупном исследовании 1994 г. типа «случай-контроль», проводившемся в Испании и Колумбии (525 клинических случаев, 512 случаев контрольной группы), где изучалась этиология 6 инфекционных агентов в развитии CIN, было показано, что среди всех 1037 пациенток с CIN III 31,4% женщин имели антитела к вирусу HSV-2, причем среди женщин из обеих стран с наличием HPV-инфекции коинфицирование HSV-2 не ассоциировалось с развитием CIN. Однако у пациенток с негативным результатом ДНК-анализа на HPV HPV-независимая HSV-2-инфекция напрямую ассоциировалась с увеличенным риском развития инвазивной карциномы ШМ [6]. В вышеупомянутом шестилетнем исследовании материал для исследования отбирался у 206 пациенток и 522 пациенток из контрольной группы и тестировался на наличие антител как к капсидным антигенам HPV 16-го типа, так и к HSV-2. Исследование показало, что значительная доля риска развития инвазивной карциномы, ассоциированной с HSV-2, приходилась на долю HPV-негативных опухолей. По выводам исследователей, в 5–10% случаев HSV-2 выступал независимым этиологическим агентом развития карциномы *in situ* [18].

Не менее интересны исследования, указывающие на роль сопутствующей цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на фоне HPV-индуцированных неоплазий, причем риск развития РШМ, ассоциированного с ЦМВ-коинфицированием, был значительно выше, чем риск развития CIN [13]. В исследовании 2003 г., проведенном в США среди 986 пациенток с CIN тяжелой степени, диагностированной по результатам одного цитологического исследования или наличию атипичных клеток многослойного эпителия по результатам двух цитологических исследований, или с CIN легкой степени у 86 пациенток (8,7%) был выявлен ДНК ЦМВ с выраженной

возрастной корреляцией. ЦМВ был обнаружен в целом у 11,8% женщин младше 30 лет и всего у 6,5% женщин старше 30 лет ($p < 0,01$). Из 86 пациенток у 58,1% по результатам биопсии был выявлен койлоцитоз, у 11,6% – CIN легкой степени (CIN I), у 23,3% – CIN умеренной и тяжелой степени (CIN II). Частота диагностики койлоцитоза при биопсии была существенно выше у ЦМВ-положительных по результатам ДНК-теста женщин, чем у ЦМВ-негативных (29,6%). Койлоцитоз на биопсии был выявлен у 63,9% ЦМВ-положительных по результатам ДНК-теста женщин, неинфицированных HPV (HPV-негативных по результатам ДНК-теста методом ПЦР). Помимо возрастной корреляции исследователи отметили выраженную связь между степенью поражения эпителия по результатам гистологического исследования и ЦМВ-инфекцией, а также ассоциацию между последней и наличием койлоцитоза, не всегда ассоциированного с HPV-инфекцией [14].

Механизм поражения клеток и развития/прогрессирования CIN при HSV/ЦМВ-инфекции точно не установлен, однако имеются данные в пользу наличия у больных фрагментов HSV, сходных с HPV [18]. Как HSV-2, так и ЦМВ относятся к одному семейству, содержат двухцепную линейную ДНК и могут иметь сходный механизм воздействия на клетки. Следует помнить, что более 50% людей в возрасте 35–40 лет инфицированы ЦМВ, который переходит из латентного в активное состояние только на фоне ослабления иммунитета. Несмотря на то что инфекция HSV-2 классически проявляется мелкими болезненными изъязвлениями (пузырьками со светлым содержимым на слизистых оболочках ШМ или влагалища с последующим образованием истинных эрозий), дизурией, вагинальными выделениями часто наблюдаются латентные формы инфицирования с атипичным течением. Поэтому пациенткам с CIN при отсутствии эффекта от лечения и/или рецидивах заболевания, либо при наличии в гистологическом препарате койлоцитов, мар-

керов HPV или в случае выявления ДНК HPV высокого канцерогенного риска целесообразно проводить скрининг на наличие HSV-2/ЦМВ инфекции (ДНК-тест) методом ПЦР. Молекулярная диагностика HSV/ЦМВ с помощью ПЦР является одним из перспективных методов и отличается большой чувствительностью (95%) и специфичностью (до 100%). При положительных результатах теста лечение целесообразно начинать с противовирусной, иммунокорректирующей терапии как местной, так и системной [18].

На сегодняшний день не существует единого метода противовирусной терапии HPV. Лечение HPV сводится к местному назначению цитотоксических препаратов перед применением деструктивных методов при широком поражении влагалищной части ШМ (0,5% мазь подофиллина, 5% мазь фторурацила, 0,5% мазь этопозида), однако данные в пользу их эффективности достаточно скудны и противоречивы, а профиль безопасности вызывает сомнения [18]. Имиквимод (5% крем), показавший свою эффективность в лечении остроконечных кондилом, не применяется в противовирусной терапии HPV, так как не существует ни одного контролируемого исследования, доказывающего его эффективность при CIN/РШМ [1]. Интерфероны активны в отношении HPV, и в настоящее время имеются данные, доказывающие их эффективность (интерферон- α -2b) в терапии CIN умеренной и тяжелой степени и возможность частичной ремиссии при местном и системном их применении [15]. Однако широкого применения интерфероны не получили из-за выраженных побочных эффектов. В качестве метода противовирусной терапии ВОЗ рекомендует терапевтическую вакцинацию вакцинами против HPV (гардасил, церварикс), в состав которых входят вирусоподобные частицы, полученные благодаря рекомбинантным технологиям. Обе вакцины в течение 5–6 лет наблюдений продемонстрировали свою эффективность в отношении CIN

и других аногенитальных HPV-индуцированных патологических проявлений, вызываемых высокоонкогенными типами HPV. Однако их терапевтическая эффективность в отношении РШМ остается предметом изучения [19].

Противовирусная терапия в отношении HSV-инфекции при CIN назначается согласно стандартам лечения HSV-2, которые являются идентичными для большинства протоколов (Великобритания, США, Канада). Сегодня для этого используются системные противовирусные препараты (ацикловир по 0,2 г 5 раз в день или валацикловир (Валавир®) по 0,5 г 2 раза в день, или фамцикловир по 0,25 г 3 раза в день в течение 5 сут.) [23]. Принимая во внимание особенности течения инфекции у пациенток с CIN (вызывается вирусом HSV-2, часто протекает на фоне HPV-индуцированной дисплазии, ухудшая прогноз заболевания, характеризуется латентным течением и может сопутствовать ЦМВ-инфекции), при назначении противовирусной терапии следует учитывать особенности фармакокинетического действия и активность против отдельных вирусов каждого из препаратов. В 2009 г. в Индийском журнале дерматологии, венерологии и лепрологии [16] был опубликован подробный обзор, посвященный фармакокинетике данных противовирусных препаратов. Ацикловир является крайне активным в отношении вируса HSV-1, однако несколько менее активным в отношении HSV-2. Его противовирусная активность обусловлена внутриклеточной конверсией ацикловира под влиянием тимидинкиназы, выделяемой вирусом, в монофосфат ацикловира, который ферменты клетки превращают в дифосфат ацикловира, а затем в активную форму трифосфат ацикловира, блокирующего репликацию вирусной ДНК. Данный процесс является высокоизбирательным в отношении инфицированных клеток (поскольку для конверсии ацикловира необходима тимидин-

киназа вируса), и обуславливает другое свойство ацикловира – он не активен в отношении латентной формы вируса. Ацикловир также неэффективен при ЦМВ.

Валавир® – противовирусный препарат прямого действия с доказанной биоэквивалентностью к оригинальному препарату [20]. Валацикловир (Валавир®) и фамцикловир являются предшественниками ацикловира и пенцикловира соответственно. Они характеризуются примерно одинаковой резистентностью к ним вируса (что не составляет большой проблемы при генитальном герпесе), лучше всасываются и отличаются более высокой биодоступностью. Валацикловир (Валавир®) как представитель противовирусных средств второго поколения имеет биодоступность в 5 раз выше, чем у ацикловира, а уровни его в плазме при пероральном применении сравнимы со значениями, полученными при внутривенном введении ацикловира [16].

Назначение валацикловира (Валавир®) в дозе 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней является схемой, наиболее удобной в применении для поддержания приверженности пациенток к лечению. Исследование, проведенное в США в 1998 г. международной группой по изучению валацикловира у 1200 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом, показало, что валацикловир в дозе 0,5 г 2 раза в день так же эффективен, как ацикловир в дозе 0,2 г 5 раз в день [29]. Валацикловир не менее эффективен, чем ацикловир и фамцикловир, снижает тяжесть и продолжительность эпизодов заболевания (уровень доказательности Ib, A) [22]. Применение валацикловира в дозе 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней в качестве основной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе рекомендовано протоколами лечения генитального герпеса в США и Великобритании [22, 28]. Кроме того, валацикловир активен в отношении ЦМВ. В обзо-

рах неоднократно указывалось на способность валацикловира в высоких дозах (0,8–1 г в день) предотвращать ЦМВ-инфекцию у пациентов с иммунодефицитными состояниями [17], что делает перспективным его применение у HPV-инфицированных женщин с CIN, поскольку продолжительная HPV-инфекция и ее рецидивы влияют на иммунитет HPV-инфицированных женщин. А при сопутствующей HSV-2 инфекции с персистенцией вирусов, как и при других хронических инфекциях, у пациенток развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, обусловленный недостаточностью разных звеньев иммунодефицита и их неспособностью элиминировать вирус из организма [18]. Поэтому назначение противовирусного лечения валацикловиrom (Валавир®) в высоких дозах целесообразно при рецидивах CIN или в случае появления в цитологическом либо гистологическом препарате койлоцитоза.

Ранняя диагностика патологий ШМ необходима для своевременного распознавания и корректного лечения предраковых процессов (CIN), имеет огромное стратегическое значение в современной гинекологии. Несмотря на отсутствие единой стратегии лечения CIN, а также единого метода с доказанной эффективностью в терапии HPV как основной причины предраковых заболеваний ШМ и РШМ, огромное значение приобретает скрининг пациенток для выявления патологий ШМ в начальных стадиях их развития, обеспечивая возможность органосберегающего лечения РШМ – нового направления в онкогинекологии. Своевременное распознавание заболеваний, применение консервативного и хирургического лечения, удаление опухолей ШМ в ранних стадиях процесса приводит не только к полному выздоровлению, но и к репродуктивной, психоэмоциональной и социальной реабилитации женщин [18]. ■



Список литературы

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении ИППП // Гинекология. – 2003. – №5 (5). – С. 195–198.
2. Запорожан В.Н., Дубинина В.Г., Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. – Киев, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 2012.
3. Сафронова М.М. Принципы диагностики и лечения генитального герпеса // Aqua Vitae. – 1997. – №1.
4. Ma C.G., Chen M.K., Yang S.C., Bai S., Liao Q.M. Successful treatment of recurrent and refractory cervical condylomata acuminata with topical 5% imiquimod cream in five patients. Int J STD AIDS. 2010 Jul; 21 (7): 528–9.
5. Grimm C., Polteraer S., Natter C., Rahhal J., Hefler L., Tempfer C.B., Heinze G., Stary G., Reinthaller A., Speiser P. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2012 Jul; 120 (1): 152–9.
6. de Sanjosé S., Muñoz N., Bosch F.X., Reimann K., Pedersen N.S., Orfila J., Ascunce N., Gonzalez L.C., Tafur L., Gili M. et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. Int J Cancer. 1994 Feb 1; 56 (3): 358–63.
7. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in situ. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007.
8. Daling J.R., Madeleine M.M., McKnight B., Carter J.J., Wipf G.C., Ashley R., Schwartz S.M., Beckmann A.M., Hagensee M.E., Mandelsson M.T., Galloway D.A. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jul; 5 (7): 541–8.
9. Костава М.Н. Криодеструкция и диатермокоагуляция доброкачественных заболеваний ШМ: клин. лекции под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2000. – С. 58–62.
10. Уджуху В.Ю., Петрунин Д.Д., Гавриленко А.С. Генферон в современных схемах лечения урогенитальных инфекций. – М., 2007.
11. Bashyal R., Dali S. Study on koilocytosis, X-chromatin and HSV-2 in cervical smears in Nepal. Nepal Med Coll J. 2004 Jun; 6 (1): 45–8.
12. McAllum B., Sykes P.H., Sadler L., Macnab H., Simcock B.J., Mekhail A.K. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? Am J Obstet Gynecol. 2011 Nov; 205 (5): 478.e1–7.
13. Qian Y.S., Lv W., Sui L.H., Wang J. Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus. J Low Genit Tract Dis. 2003 Jul; 7 (3): 187–93.
14. Daxnerova Z., Berkova Z., Kaufman R.H., Adam E. Detection of human cytomegalovirus DNA in 986 women studied for human papillomavirus-associated cervical neoplasia. Tumori. 2011 Sep–Oct; 97 (5): 578–84.
15. Misson D.R., Abdalla D.R., Borges A.M., Shimba D.S., Adad S.J., Michelin M.A., Murta E.F. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II–III treated with intralesional interferon- $\alpha 2\beta$. Oncology Research Institute (IPON)/Discipline of Gynecology and Obstetrics, Federal University of the Triângulo Mineiro (UFMT), Avenida Getúlio Guarito, Uberaba (MG), Brazil, CEP 38025-440, Bairro Abadia. 2011.
16. Nath A.K., Thappa D.M. Newer trends in the management of genital herpes. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009; 75: 566–74.
17. Lebrun-Vignes B. Valaciclovir. Ann Dermatol Venereol. 2002 May; 129 (5 Pt 1): 708–15.
18. Залуцкий И.В. Онкология. – Минск, Высшая Школа, 2007.
19. Позиция ВОЗ в отношении вакцин против папилломавируса человека. Weekly Epidemiological Record Ref., 2005.
20. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне дослідження по вивченню біоеквівалентності препарату ВАЛАВІР до референтного препарату на базі лабораторії фармакокінетики ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2011.
21. WHO guidelines. Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011.
22. 2007 National Guideline for the Management of Genital Herpes. British Association for Sexual Health and HIV.
23. Протокол «Доброякісні та передракові процеси шийки матки». Додаток до наказу МОЗ України №676 від 31.12.2004.
24. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и соавт. Недостаточность лютеиновой фазы: определение, диагностика и дифференцированное лечение. Информационное письмо. – М., 2004.
25. Zhao Y., Cao X., Zheng Y., Tang J., Cai W., Wang H., Gao Y., Wang Y. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. J Med Virol. 2012 Dec; 84 (12): 1920–7.
26. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C., Muñoz N., Bosch F.X., Eluf-Neto J., Castellsagui X., Meijer C.J., Van den Brule A.J., Franceschi S., Ashley R. Herpes simplex virus 2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst. 2002 Nov 6; 94 (21): 1604–13.
27. Colposcopy and Treatment of CIN. WHO IARC Screening Group.
28. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers. MMWR Recomm Rep 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 18–39.
29. Tyring S.K., Douglas J.M. Jr, Corey L., Spruance S.L., Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. Arch Dermatol. 1998 Feb; 134 (2): 185–91.

Впервые опубликовано в журнале «Репродуктивная эндокринология», №1 (9), март 2013 г., стр. 39–48.

МРТ в гинекологической практике



В.А. Рогожин – д.м.н., профессор
Радиологический центр МК «БОРИС», г. Киев

Несмотря на то, что ультразвуковой метод исследования продолжает оставаться «золотым стандартом» в диагностике гинекологических заболеваний, магнитно-резонансная томография за последние годы находит все более широкое применение при исследованиях таза у женщин.

Такое важное преимущество МРТ, как отсутствие ионизирующего излучения позволяет использовать этот метод при подозрении на врожденные аномалии внутренних гениталий, для оценки состояния дна таза, а также для обследования беременных женщин. МР-пельвиометрия дает возможность в полной мере заменить другие методы измерения размеров таза, при которых используются рентгеновские источники излучения.

Метод может широко использоваться для диагностики и определения степени распространенности таких онкологических процессов, как рак шейки матки и эндометрия, рак яичников, хориокарцинома. Возможно использование МРТ в качестве метода объективного мониторинга хода лечения. МРТ может с успехом применяться для диагностики и дифференциальной диагностики таких заболеваний как миомы матки, аденомиоз, гиперплазия и полипы эндометрия, функциональные, эпителиальные, дермоидные и эндометриоидные кисты яичников.

Ключевые слова: МРТ женского таза, врожденные аномалии матки, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, стадирование онкологических процессов женского таза, диагностика и дифференциальная диагностика миом матки и кист яичников. V.A. Rogozhyn – D.M.S., Professor, Radiologic center MK «Boris», Kiev

MRI in gynecology

Despite the fact that ultrasound investigations remains the «gold standard» in the diagnosis of gynecological diseases, magnetic resonance imaging in recent years has been increasingly used in studies of the female pelvis.

Such important advantage of MRI, as the absence of ionizing radiation, give the possibility to use this method for suspected congenital internal genital anomalies, to assess pelvic floor condition, as well as surveys of pregnant women. MR-pelvimetry replaces other methods of pelvic floor measuring, which use X-ray radiation sources.

The method can be widely used for the diagnosis and staging of oncological diseases such as cervical and endometrial carcinoma, ovarian cancer and choriocarcinoma. MRI can be used as an objective method of monitoring the course of treatment.

MRI can be successfully applied to the primary and differential diagnosis of diseases such as uterine fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia and polyps, functional, epithelial, endometrioid and dermoid ovarian cysts.

Keywords: MRI, MRI of the female pelvis, congenital anomalies of the uterus, endometrial cancer, cervical cancer, ovarian cancer, gynecologic cancer staging, differential diagnosis of uterine fibroids and ovarian cysts.

Несмотря на то, что ультразвуковой метод исследования продолжает оставаться «золотым стандартом» в диагностике гинекологических заболеваний, магнитно-резонансная томография за последние десять лет находит все более широкое применение при исследованиях таза у женщин.

Основными показаниями к проведению МРТ малого таза являются:

- подозрение на врожденные аномалии внутренних гениталий;

- оценка новообразований яичников;
- стадирование онкологических процессов в тазу;
- динамический мониторинг в процессе лечения;
- оценка состояния дна таза;
- необходимость выполнения пельвиометрии;
- исследования беременных (исключая первый триместр беременности).

К противопоказаниям следует отнести наличие у пациентки кохлеарных имплантантов и водителя

сердечного ритма, ферромагнитных хирургических клипс и других хирургических материалов, внутриглазных инородных тел, искусственных сердечных клапанов, постоянных татуировок (выполненных с использованием ферромагнитных компонентов), клаустрофобию и беременность в первом триместре.

Основные преимущества МРТ:

- отсутствие ионизирующего излучения;
- возможность выполнения

мультипроекционных исследований;

- высокая пространственная и контрастная разрешающая способность;
- относительная быстрота проведения исследований (с кратковременной задержкой дыхания, либо независимо от дыхательного цикла);
- возможность неинвазивной диагностики ряда онкологических и неонкологических заболеваний.
- Подготовка пациенток к проведению МРТ таза:
- для уменьшения перистальтики кишечника пациентка должна опорожнить кишечник естественным путем за 4–6 часов до процедуры;
- в некоторых случаях можно применить антиперистальтические препараты (глюкагон, Но-шпа);
- опорожнить мочевой пузырь непосредственно перед исследованием (если тугое наполнение не является специальным условием проведения МР-исследования).

Выбор катушки для исследования таза:

- поверхностная приемо-передающая (array) катушка для таза или катушка для всего тела (body coil) имеют идентичные возможности в диагностике тазовой патологии;
- фазочувствительные катушки (phase-array) повышают разрешающую способность, однако увеличивают время проведения исследования;
- эндокавитальные катушки (вагинальная и ректальная) имеют очень высокую разрешающую способность и могут использоваться при небольших раках с незначительным поражением параметрия, однако, ограниченное поле интереса делает неадекватным их применение при больших опухолях, а также при значительном распространении новообразования в параметрий и другие структуры таза.

Техника выполнения МРТ таза

Обязательными при МРТ таза являются аксиальная, сагиттальная и корональная проекции. В некоторых ситуациях используются косые аксиальные или корональные проекции. МРТ в аксиальной проекции дает оптимальную информацию при изучении анатомии матки и яичников, а также для визуализации лимфатических узлов таза и параметрия. МРТ в сагиттальной проекции позволяет изучить зонную анатомию матки, распространение опухолей в область мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки и влагалища. МРТ в корональной проекции дает важную дополнительную информацию при исследовании матки, придатков, шейки матки и параметрия. Косые проекции дают уточняющую информацию о состоянии параметрия при раке шейки матки.

Оптимальные импульсные последовательности при МРТ таза

T1 взвешенные изображения (ВИ) дают оптимальную анатомическую картину таза в целом, визуализируют лимфатические узлы и структуру костного мозга костей таза. T2 ВИ дают наилучшее контрастное разрешение, позволяют изучить зонную анатомию матки и оптимально визуализировать яичники. Импульсные последовательности (ИП) с подавлением сигнала от жировой ткани применяются для дифференциации жировой ткани и кровоизлияний, а также для оценки структур, дающих высокий сигнал и окруженных жировой тканью, также продуцирующей МР сигнал высокой интенсивности. T1 ВИ с контрастным усилением (КУ) применяется для уточнения структуры новообразований яичников, в целях стадирования рака яичников, определения степени инвазии рака шейки матки в мочевой пузырь и прямую кишку. Импульсная последовательность 3D градиентного эхо с получением T1 ВИ на фоне динамического КУ является самой быстрой последовательностью, при

использовании которой возникает минимум двигательных артефактов. ИП применяется для оценки степени инвазии миометрия и шейки матки, оказывает помощь в диагностике небольших опухолей шейки. Эта последовательность позволяет определить максимальную разницу в КУ между внутренним и наружным слоями миометрия на первой минуте от момента введения контрастного вещества (КВ), максимальную разницу в КУ между тканью опухоли и миометрия в фазу «равновесия» (2–3 минута от момента введения КВ), оценить степень КУ слизистой оболочки эндоцервикального канала в «позднюю» фазу (4–5 минут от момента введения КВ), а также определить степень КУ тканей параметрия и стенок влагалища.

Дополнительные МР-исследования, применяющиеся в мировой практике при исследовании таза

Перфузионная МРТ отображает перфузию тканей после введения КВ. BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) МР-исследование основано на принципе магнитной восприимчивости тканей, связанной с уровнем насыщенности крови кислородом. Применяется для изучения васкуляризации опухолей и определения в них объема кровотока.

Диффузионно-взвешенное изображение дает информацию о подвижности воды и целлюлярности тканей, а также дополнительные данные о степени злокачественности опухолей

МР-лимфография позволяет с очень высокой достоверностью выявлять метастазы в не увеличенных лимфатических узлах. Методика требует внутривенного введения ультра мелких частиц оксида железа (USPIO). Эти частицы захватываются неизменными лимфатическими узлами, тогда как пораженные метастазами лимфатические узлы их не накапливают.

Нормальная анатомия матки в МР-изображении

Тело матки имеет грушевидную форму, как правило, не превышающее по длине 7–9 см у женщин репродуктивного возраста. На T2 ВИ изображениях различают три зоны – эндометрий, переходную зону и миометрий. Все эти слои зависимы от гормональной стимуляции и в различные фазы менструального цикла могут выглядеть по-разному. Толщина эндометрия варьирует от 3 до 13 мм, максимальная толщина полости эндометрия не превышает 12–13 мм. У женщин, принимающих противозачаточные средства толщина эндометрия остается минимальной (1–2 мм) во все фазы цикла. Переходная зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладких мышечных волокон (Рис. 1). Обычно толщина переходной зоны в репродуктивном возрасте не превышает 2–8 мм. В менопаузе переходная зона приобретает линейное очертание, либо вообще перестает визуализироваться. В фолликулярную фазу менструального цикла миометрий дает равномерный средней интенсивности МР сигнал на T2 ВИ. В секреторную фазу сигнал повышается из-за увеличения кровотока и большего содержания жидкости в ткани миометрия. Сигнал от миометрия может меняться даже за время одного и того же исследования, что связано с эффектом сокращения этого мышечного слоя.

Нормальная анатомия шейки матки в МР-изображении

В отличие от тела матки зональная анатомия шейки практически не зависит от гормональной стимуляции. Свод влагалища делит шейку матки на вагинальный и суправлагинальный отделы. Цервикальный канал в самом широком месте не превышает в норме 8 мм. Строма шейки гистологически представляет собой комбинацию фиброзной, гладкомышечной и эластической тканей.

Причем в верхней части шейки преобладает (до 60%) гладкомышечная ткань, формирующая сфинктер, а в нижних отделах преимущественно располагается фиброзная ткань. Оптимально все отделы шейки визуализируются на сагиттальных и аксиальных T2 ВИ (Рис. 2). Эндцервикальный канал дает высокий по интенсивности МР сигнал, поскольку отражает слизистую оболочку и ее жидкостной компонент. Сигнал средней интенсивности вокруг слизистой оболочки отражает гладкую мускулатуру шейки, которая в области тела матки переходит в миометрий и более низкий сигнал по периферии отражает фиброзное кольцо, переходящее в переходную зону матки.

Нормальная анатомия яичников в МР-изображении

В структуре яичников различают мозговую и кортикальную части. Мозговая часть имеет интенсивное кровоснабжение, а в корковой части располагаются фолликулы на разных стадиях своего развития и фиброцеллюлярная строма. В репродуктивном периоде яичники в основном состоят их корковой части. Наиболее приемлемым определением размеров яичников является вычисление их объема, который в норме составляет $9,8 \pm 5,8$ мл и никогда не превышает 21,9 мл. Размеры доминирующего фолликула могут достигать 29 мм в диаметре, тогда как обычные фолликулы не достигают размера более 11 мм. В 90% случаев доминирующий фолликул исчезает сразу после разрыва в овуляцию (Рис. 3 и Рис. 4), однако в 1 случае из 10 он может только уменьшиться в размерах, а вокруг него развивается достаточно плотная стенка. В структуре такого фолликула может содержаться кровь. При МР-исследовании наличие гемосидерина дает на T1 ВИ гиперинтенсивный сигнал вдоль стенки кисты. В лютеиновую фазу эти изменения трансформируются в кисту желтого тела, которая медленно растет и достигает 25–40, а иногда и более миллиметров в диаметре. Обычно такие кисты исчеза-

ют в конце менструального срока, однако могут сохраняться несколько месяцев, что требует динамического наблюдения.

После наступления менопаузы яичники уменьшаются в объеме на 50–60%. Фолликулы могут сохраняться в течение нескольких лет после прекращения менструаций и в большинстве случаев фолликулярная активность завершается через 4–6 лет после наступления менопаузы. В случае атрофии стромы и фиброза яичники в пожилом возрасте могут вообще не визуализироваться. В таких случаях идентифицировать атрофированные яичники удастся только по их типичному расположению.

Врожденные anomalies матки и придатков

Эмбриологически мужские и женские гениталии формируются из двух пар симметричных зародышевых парамезонефрических (Мюллеровых) протоков. Из этих же протоков развиваются почки и мочеточники, в связи с чем, anomalies женских половых органов нередко сочетаются с anomalies развития почек и мочеточников. Яичники развиваются отдельно из мезонефрических (Вольфиановых) протоков и не сопровождают anomalies развития Мюллеровых протоков. Классификация anomalies развития Мюллеровых протоков была предложена Buttram и Gibbon в 1979 году. В 1988 году она была пересмотрена и дополнена Американской ассоциацией репродуктивной медицины. Согласно этой классификации, anomalies подразделены на семь классов: агенезия и гипоплазия матки, однорогая матка, полностью удвоенная матка, двурогая матка, матка с частичной или полной перегородкой, седловидная матка, матка после воздействия диэтилstilбестролом.

Врожденная двухсторонняя агенезия яичников обычно сочетается с синдромом дисгинезии гонад. Одностороннее отсутствие яичника, как правило, протекает без клинической симптоматики и может сочетаться с ипсилатеральной врожденной патологией почки и мочеточника.

Сверхкомплектные яичники могут располагаться в различных отделах таза, а также вне его пределов.

Нарушение миграции яичников в процессе развития может привести к их локализации как между петлями кишечника выше уровня малого таза, так и в области пахового канала. Дистопия яичников может иметь место после их смещения в период осложненной воспалительным или спаечным процессом беременности.

К врожденным аномалиям влагалища относятся агенезия, удвоение и наличие влагалищных перегородок. Врожденными являются и кисты протока Гартнера, располагающиеся в передней стенке влагалища (Рис. 5).

Из патологических изменений, встречающихся во влагалище, чаще всего встречаются кисты Бартолиновых желез, которые, как правило, протекают бессимптомно и могут достигать 1–4 см в диаметре. Располагаются они в задне-латеральном отделе вульвовагинального преддверия.

Доброкачественные изменения шейки матки

Наботиевы кисты (кисты эндометриальных желез или ретенционные кисты) являются истинными кистами, происходящими из эндометрия, продуцирующего муцин, при обструкции эндометриальных желез. Нередко они сочетаются с воспалительными процессами шейки, но в большинстве случаев бессимптомны. Частота возникновения кист увеличивается с возрастом и достигает 8% у взрослых женщин и 13% у женщин в менопаузе. В большинстве случаев они множественны и редко достигают размера более 1,5 см, хотя в литературе описаны наботиевы кисты до 4 см, вызывающие признаки объемного эффекта. На МР изображениях картина соответствует типичным кистам (Рис. 6) – высокий сигнал на Т2 ВИ и низкий сигнал на Т1 ВИ, однако при большом количестве муцина на Т1 ВИ может быть высокий МР сигнал.

Стеноз цервикального канала может возникать на фоне воспа-

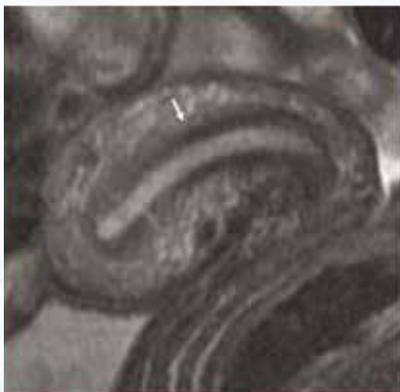


Рисунок 1. МРТ матки в сагиттальной проекции, Т2 ВИ

Нормальная зональная анатомия матки. Стрелкой указан сигнал низкой интенсивности от переходной зоны.

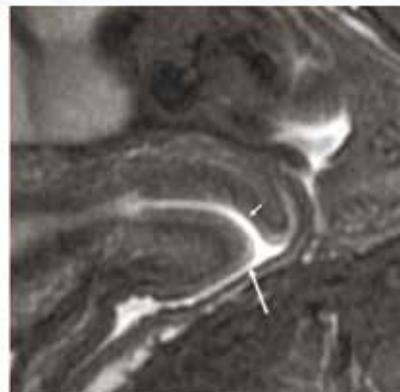


Рисунок 2. МРТ шейки матки в сагиттальной проекции, Т2 ВИ

Нормальная анатомия шейки. Большой стрелкой указана полость влагалища с небольшим количеством жидкостного содержимого. Маленькой – цервикальный канал.



Рисунок 3. МРТ малого таза в корональной проекции, Т2 ВИ

Нормальная анатомия яичников. Стрелкой указан доминирующий фолликул в левом яичнике.



Рисунок 4. МРТ малого таза в аксиальной проекции, Т2 ВИ

Нормальная анатомия яичников. Исследование проведено в другую фазу менструального цикла – доминирующий фолликул в левом яичнике отсутствует (длинная стрелка). Короткой стрелкой указан неизменный правый яичник.



Рисунок 5. МРТ таза в аксиальной проекции, Т2 ВИ

Киста стенки влагалища, с характерным высоким по интенсивности МР сигналом (стрелка).

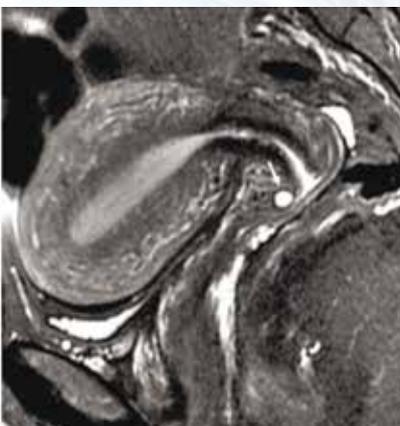


Рисунок 6. МРТ таза в сагиттальной проекции, Т2 ВИ

Наботиева киста в шейке матки (стрелка).

лительных процессов, эрозии, спаек, восстановительных процессов в слизистой оболочке. Как правило, на T2 ВИ зональная анатомия шейки не дифференцируется, цервикальный канал не визуализируется. Отмечается увеличение полости матки с наличием чистого жидкостного содержимого, либо содержимого с протеином или продуктами распада крови. Цервикальная недостаточность возникает из-за наличия короткой (менее 3 см) шейки матки (размер измеряется на сагиттальных T2 ВИ от внутреннего до наружного зева).



Рисунок 7. МРТ таза в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Полип эндометрия с фиброзными изменениями структуры. На фоне высокого МР сигнала от эндометрия визуализируется округлой формы полиповидное образование, дающее сигнал умеренно низкой интенсивности за счет фиброзных изменений в ткани (стрелка).

Имеет место, примерно, в 1% всех беременностей и является причиной не вынашивания плода.

Доброкачественные изменения эндометрия

Полипы эндометрия встречаются у 10% всего женского населения. В 20% случаев они множественные. Особый риск по возникновению полипоза у женщин, получающих лечение тамоксифеном. Следует помнить, что в 0,5% случаев полипы эндометрия имеют тенденцию к злокачественному перерождению.

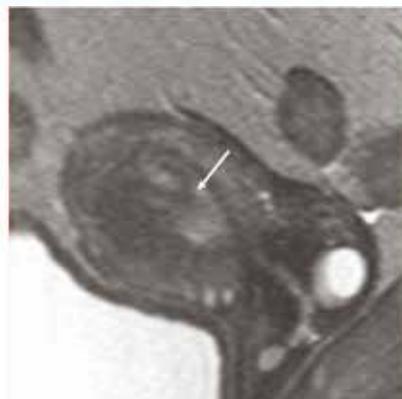


Рисунок 8. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Диффузное расширение сигнала от эндометрия с выраженной его гетерогенностью, связанное с гиперплазией эндометрия (стрелка).

Различают три типа полипов эндометрия – гиперпластические, атрофические и функциональные. В большинстве случаев они развиваются в области дна и рогов, нередко имеют ножку, что дает им возможность опускаться до различных отделов цервикального канала.

МР картина при полипах эндометрия достаточно вариабельна. В большинстве случаев на T2 ВИ они дают сигнал, который несколько ниже такового от эндометрия. Однако нередко полипы могут давать изоинтенсивный эндометрию сигнал. При наличии кистозных полостей в солидной ткани полипа сигнал становится гетерогенным, а в случае развития фиброзных изменений – значительно ниже, чем сигнал от эндометрия (Рис. 7).

Гиперплазия эндометрия обусловлена пролиферацией желез эндометрия, которая приводит к увеличению соотношения стромальной и железистой частей. Гиперплазия подразделяется на две основных пограничных формы – с развитием атипических клеток или без таких изменений.

На T2 ВИ гиперплазия визуализируется в виде диффузного расширения сигнала от эндометрия (Рис. 8). Обычно этот сигнал изо или, реже, гипointенсивен сигналу от неизмененного эндометрия. В зависимости от возраста и состояния менструального цикла радиологу следует обращать внимание на некоторые особенности МР картины. Так, при наличии кровотечений в менопаузе толщину эндометрия свыше 5 мм следует считать патологической и отмечать в своих заключениях. У женщин репродуктивного возраста толщина эндометрия свыше 8 мм в пролиферативную фазу и свыше 16 мм в секреторную фазу также должна рассматриваться как патологическая.

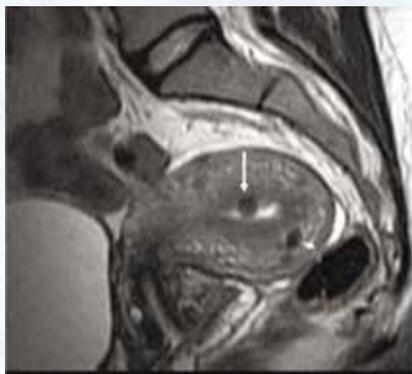


Рисунок 9. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Фиброматозные узлы с низкой интенсивность сигнала подслизистой (длинная стрелка) и интрамуральной локализации (короткая стрелка).

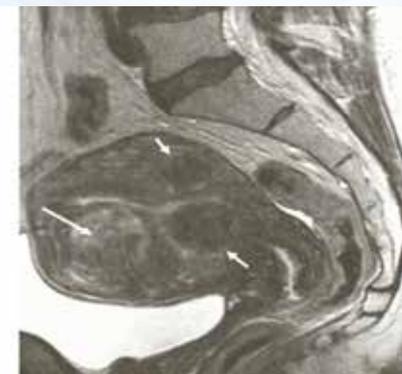


Рисунок 10. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ

В проекции переднего миометрия визуализируется узел с признаками отека ткани и начальных признаков дегенерации (длинная стрелка). Короткими стрелками указаны миоматозные узлы подслизистой и интрамуральной локализации. Узел подслизистой локализации деформирует и отдавливает эндометрий.

Доброкачественные изменения тела матки

Миомы – доброкачественные опухоли миометрия, встречающиеся более чем у 25% женщин старше 35 лет. Они представляют собой комбинацию гладких мышечных

волокон, коллагена и фиброзной ткани. В зависимости от локализации миомы классифицируются как интрамуральные, подслизистые и субсерозные. Симптоматику обычно вызывают подслизистые миомы. Более редко миомы могут локализоваться в шейке матки, пограничной связке или вообще не иметь связи с генитальным аппаратом. По мере роста и ухудшения кровоснабжения в узлах может иметь место дегенерация ткани. Дегенеративные процессы могут сопровождаться кровоизлияниями, гиалинизацией, жировым перерождением, кистообразованием и другими процессами. В зависимости от этих изменений различной будет и МР картина.

Лучше всего миомы визуализируются на T2 ВИ. Они представляют собой округлые области с четкими контурами, дающие сигнал низкой интенсивности (Рис. 9). Миоматозные узлы могут быть обнаружены при МР-исследовании, начиная с 5 мм. Часто узлы при интрамуральной или субсерозной локализации окружены ободком с высоким МР сигналом, представляющим собой расширенные венозные сосуды или лимфатические коллекторы. При размерах свыше 3–5 см в структуре узлов начинаются процессы дегенерации и сигнал от узла становится гетерогенным (Рис. 10). При кровоизлияниях на T1 ВИ визуализируются участки с высокой интенсивностью сигнала. При жировой дегенерации в узлах МР картина нередко напоминает таковую при доброкачественных смешанных опухолях Мюллеровых протоков, что может потребовать дифференциальной диагностики.

Аденомиоз представляет собой эктопическое расположение желез и стромы эндометрия внутри, как правило, гиперплазированного миометрия. Морфологически аденомиоз может быть диффузным и очаговым. Основными диагностическими критериями являются два признака:

- очаговое или диффузное расширение сигнала низкой интенсивности от переходной зоны (свыше 12 мм);
- неправильной формы утолщение миометрия с наличием



Рисунок 11. МРТ матки в сагитальной проекции, T2 ВИ

Передний эндометрий равномерно утолщен (длинная стрелка), дает сигнал сниженной интенсивности, функциональная зона в этом месте не дифференцируется, имеется незначительное дугообразное сдавливание сигнала от эндометрия (короткая стрелка).

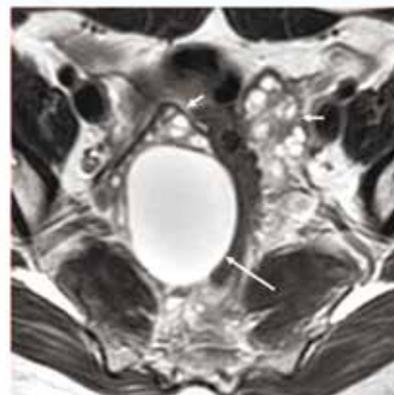


Рисунок 12. МРТ таза на уровне яичников в аксиальной проекции, T2 ВИ

Эпителиальная киста правого яичника (длинная стрелка). Короткими стрелками указаны сами яичники.



Рисунок 13. МРТ таза в аксиальной проекции, T1 ВИ

На томограмме одновременно визуализируется эпителиальная киста, дающая сигнал низкой интенсивности (короткая стрелка) и эндометриодная киста, дающая более высокий по интенсивности сигнал за счет наличия белка и продуктов трансформации крови (длинная стрелка).

сигнала низкой интенсивности (Рис. 11).

К дополнительным признакам аденомиоза относятся мелкие очаги высокой интенсивности сигнала на T1 ВИ (зоны геморрагии) и линии сигнала высокой интенсивности от поверхности эндометрия на T2 ВИ, отражающие прямую инвазию базального слоя эндометрия в прилежащие слои миометрия.

Доброкачественные изменения яичников Фолликулярные (функциональные) кисты обычно однокамерные с тонкой и ровной стенкой и гомогенным содержанием. Размеры этих кист не превы-



Рисунок 14. МРТ таза в корональной проекции, T1 ВИ

Киста желтого тела слева, имеющая неравномерно утолщенную стенку и высокий сигнал по периферии за счет продуктов трансформации крови (стрелка).

шают 3–8 см в диаметре, однако могут быть и большего размера. Обычные фолликулярные кисты самопроизвольно исчезают в 90% случаев не позднее чем через два месяца. Нефункциональные кисты эпителиального происхождения нередко трудно отличить от функциональных кист. Только их паравариальное или паратубальное расположение позволяет провести дифференциальную диагностику (Рис. 12).

Эндометриодные кисты в типичных случаях имеют более высокий сигнал на T1 ВИ и более низкий сигнал на T2 ВИ, поскольку

ку содержат продукты трансформации крови (Рис. 13). Нередко МР картина имеет вид «слоистого» сигнала. Стенки таких кист более толстые и нередко имеют сигнал низкой интенсивности на T2 ВИ из-за включений фиброзной ткани и гемосидерина.

Кисты желтого тела в большинстве случаев имеют плотную утолщенную стенку и, как правило, пристеночный слой продуктов трансформации крови. При КУ стенки кист желтого тела интенсивно усиливаются (Рис. 14).

Дермоидные кисты составляют 99% от всех герминогенных но-

вообразований яичников и 15% всех новообразований придатков. Чаще диагностируются в детском и юношеском возрасте, однако могут встречаться в любом возрасте. В 10–15% случаев дермоидные кисты развиваются с двух сторон. В структуру кисты входят ткани всех трех зародышевых листков, однако ткани эктодермы преобладают. Основу кисты составляет салное содержимое. Кроме того, в кисте могут содержаться костная ткань, волосы, зубы, элементы крови и жировая ткань различной степени зрелости. Размеры кисты могут быть от 0,5 до 40 см.

В классических случаях на МР изображениях дермоидные кисты дают сигнал высокой интенсивности на T1 и T2 ВИ (Рис. 15 и Рис. 16). При подавлении сигнала от жира сигнал становится низким (Рис. 17). Патоморфические для дермоидных кист узлы Рокитанского или дермоидные бляшки отражают наличие солидного жира, волос, зубов и прочих производных эктодермы.

Злокачественные изменения матки

Рак эндометрия наиболее часто встречается в возрасте 55–65 лет. В 75–90% случаев единственным клиническим симптомом является кровотечение в межменструальном, либо менопаузальном периоде. На ранних стадиях рака эндометрия магнитно-резонансная картина неспецифична, поэтому МРТ не может использоваться для скрининга. Однако при инвазии миометрия (стадия T1b, T1c и выше) на T2 ВИ изображениях может визуализироваться опухоль, деформирующая либо врастающая в функциональную зону миометрия (Рис. 18). Степень врастания подсчитывается и оценивается по МР изображениям, выполненным после болюсного введения контрастного вещества.

Ограничением метода является:

- Низкий контраст между сигналом от опухоли и эндометрия.
- Отсутствие переходной зоны миометрия у пожилых женщин.
- Наличие больших миоматозных узлов, деформирующих сигнал от эндометрия.
- Большая полиповидная опухоль эндометрия, которая сдавливает миометрий и ведет к его атрофии.

Распространенность рака эндометрия на шейку по цервикальному каналу визуализируется на T2 ВИ изображениях в виде расширения внутреннего зева и эндоцервикального канала (стадия T2a). Инвазия фиброзного кольца (стадия T2b) определяется высоким сигналом на фоне низкого от стромы шейки на T2 ВИ изображениях. Определение стадии T3 и T4 при прорастании все-



Рисунок 15. МРТ таза в аксиальной проекции, T2 ВИ

Дермоидная двухкамерная киста справа (стрелка) с наличием типичных для дермоида включений и многокамерная киста слева. На T2 ВИ обе кисты дают сигнал высокой интенсивности.

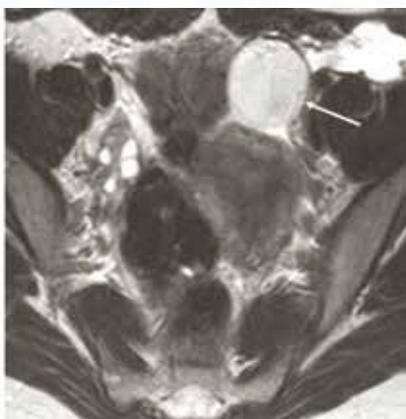


Рисунок 16. МРТ таза в аксиальной проекции, T1 ВИ

Стрелкой указана дермоидная киста слева, дающая гомогенный высокой интенсивности сигнал, характерный для жировой ткани (стрелка).

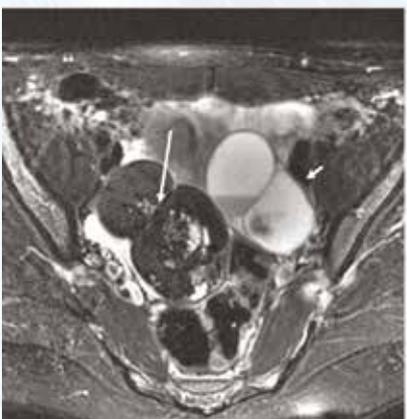


Рисунок 17. МРТ таза в аксиальной проекции той же пациентки, что и на Рис. 15

Исследование проведено с подавлением сигнала от жировой ткани. Сигнал от жирового содержимого дермоидной кисты справа подавлен (стрелка). Жидкостное содержимое в кисте слева продолжает продуцировать сигнал высокой интенсивности.

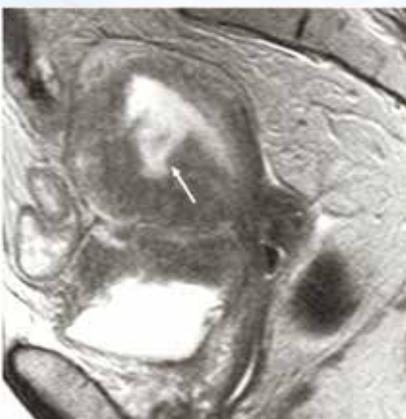


Рисунок 18. МРТ таза в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Опухоль эндометрия с врастанием в переходную зону матки и передний миометрий (стрелка).

го миометрия, вращении в опухоли в параметрий, а также метастазирование в лимфатические узлы и яичники особых трудностей не вызывает. Значительные трудности в диагностике могут вызывать большие опухолевые конгломераты, без четких границ между тканями и органами.

Саркомы – редко встречающиеся опухоли матки (2–3%). Они классифицируются на четыре подтипа в зависимости от клеток, из которых они происходят – смешанные мезодермальные опухоли, эндометриальные стромальные саркомы, аденосаркомы и лейомиосаркомы. Дифференцировать саркому от рака эндометрия по данным МРТ крайне трудно. Единственным симптомом, который может оказать содействие в постановке правильного диагноза, является наличие областей раннего контрастного усиления при болюсном введении КВ, которые сочетаются с очагами отсроченного контрастного усиления, а также вторичные изменения в малом тазу, связанные с прорастанием новообразования.

Злокачественные изменения шейки матки

Диагностика рака шейки матки, который развивается в вагинальной части шейки, в большинстве случаев трудностей у онкогинекологов не вызывает. Однако опухоли цервикального канала не всегда обнаруживаются своевременно. Лучевые методы исследования, к сожалению, назначаются лишь для стадирования процесса, с целью выявления метастатических поражений.

Магнитно-резонансная томография позволяет идентифицировать инвазию рака в строму и по цервикальному каналу при размерах опухоли не менее как 7×5 мм, что соответствует стадии T1в. Инвазия проявляется сигналом средней и высокой интенсивности на T2 ВИ изображениях, который деформирует нормально низкий сигнал от фиброзного кольца стромы (Рис. 19).

Злокачественные изменения яичников

Рак яичников при МРТ может иметь абсолютно разную картину –



Рисунок 19. МРТ таза в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Опухоль передней губы шейки матки с инвазией фиброзного слоя и распространением в нижние отделы переднего миометрия (стрелка).

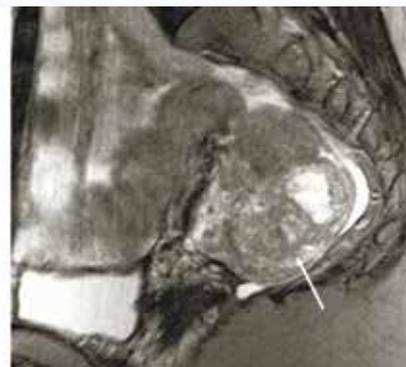


Рисунок 20. МРТ таза в сагиттальной проекции, T2 ВИ

Рак яичников – определяется неправильной формы опухоль с бугристыми контурами, дающая МР сигнал гетерогенной интенсивности (стрелка).

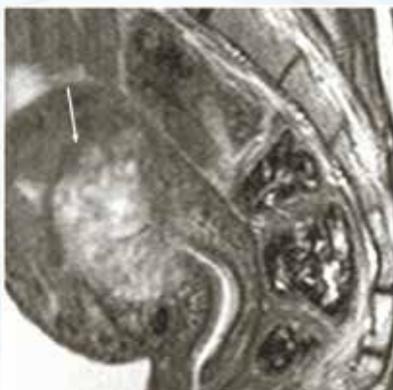


Рисунок 21. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ

В полости матки, с инвазией переднего и заднего миометрия визуализируется инвазивный пузырьный занос (стрелка).

кистозную, солидную или любую комбинацию кист и солидной ткани. Большинство опухолей дают низкий или средней интенсивности сигнал на T1 ВИ и высокий на T2 взвешенных изображениях (Рис. 20). Специфической картины при различных гистологических формах нет. Однако наличие папиллярных разрастаний более характерно для цистаденокарцином.

75% всех опухолей яичников составляют новообразования, исходящие из эпителия (серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные), 15% – герминогенные, 10% – из клеток половой хорды и в 5% – метастатические опухоли (гастроинтестинальный тракт, грудные железы, лимфомы, а также другие опухоли таза). Наиболее точно мы можем поставить диагноз злокаче-



Рисунок 22. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани

Трофобластическая болезнь до начала терапии.

ственной опухоли яичника в том случае, если ответим на следующие вопросы: есть ли асцит или метастазы в брюшной полости, есть ли кистозные изменения и некрозы в солидной части опухоли, есть ли мелкие папиллярные разрастания в кистозной части новообразования. Правильным ответам на все вышеприведенные вопросы способствует введение контрастного препарата, что является обязательным при проведении МРТ при подозрении на рак яичников.

Трофобластическая болезнь

Трофобластическая болезнь представляет собой спектр заболеваний от пузырьного неинвазивного и инвазивного заноса до хориокарциномы. Магнитно-резонансная томография позволяет выявить гетерогенную, ги-

перваскулярную опухоль, деформирующую нормальную зональную анатомию матки (Рис. 21). При некоторых новообразованиях визуализируются высокой интенсивности сигналы на T1 ВИ изображениях, что свидетельствует о наличии геморрагических очагов.

При использовании МРТ для мониторинга химиотерапии можно точно выяснить уменьшение размеров матки и новообразования, уменьшение степени ее васкуляризации и прогрессирующее улучшение состояния зональной анатомии (Рис. 22, 23 и 24). Провести дифференциальную диагностику хориокарциномы от доброкачественного процесса при гестационной болезни только при помощи МРТ трудно.

Оценка состояния дна таза

Релаксация дна таза, опущение и выпадение уретры, мочевого пузыря, шейки и матки, а также прямой кишки приносят значительные страдания женскому населению в старшем и пожилом возрасте. За последние 10 лет МРТ стала успешным конкурентом другим методам визуализации (цистоуретрография, дефекография, УЗИ) состояния тазового дна у женщин. Методика предусматривает МРТ после повышенного внутрибрюшного давления не менее чем в течение 10 секунд.

Дно таза условно делят на три части – переднюю, содержащую уретру и мочевой пузырь, среднюю – влагалище, шейку и тело матки и заднюю – прямую кишку. Для определения степени релаксации тазового дна, либо оценки степени опущения органов, на сагиттальном МР изображении проводят линию от нижнего отдела лобка до щели последнего копчикового сочленения. Опущение органов ниже этой линии более чем на 2 см, особенно при наличии жалоб, следует считать патологией. Измерение отношений размеров позволяет определить степень утери подерживающей функции дна таза.



Рисунок 23. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ
Та же пациентка через месяц после начала консервативной терапии. Новообразование, практически, не визуализируется, однако появились признаки восстановления зональной анатомии органа (стрелка).



Рисунок 24. МРТ матки в сагиттальной проекции, T2 ВИ
Та же пациентка через два месяца после начала консервативной терапии. Отмечается полное восстановление формы матки и ее зональной анатомии (стрелка).



Рисунок 25. МРТ малого таза при беременности в сагиттальной проекции, T2 ВИ
Анэнцефалия плода (стрелка).

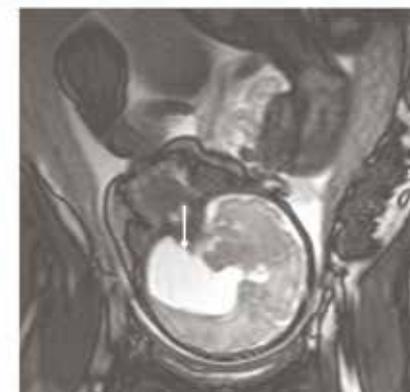


Рисунок 26. МРТ малого таза при беременности в корональной проекции, T2 ВИ
Арахноидальная киста (стрелка).

МР-пельвиометрия и исследование плода

В случаях, когда пациентке показано определение размеров таза, МР-пельвиометрия имеет преимущества перед рентгенологическими и КТ-исследованиями, поскольку методика не связана с ионизирующим излучением. Срединный сагиттальный срез используется для измерения переднезаднего размера входа в таз (от промонториума крестца до верхнезаднего края симфиза). Косые корональные срезы позволяют измерить расстояние между линиями arcuata подвздошных костей и интерспинальное расстояние. Нормальными размерами являются следующие размеры: переднезадний размер входа в таз >11 см, поперечный размер

входа в таз >9,5 см и >11 см диаметр выхода из таза.

С деонтологической точки зрения общепринято, что радиологи не проводят МР-исследования беременным в первом триместре. В более позднем сроке МР-исследования проводятся достаточно широко и успешно дополняют, а нередко и уточняют результаты ультразвуковой диагностики. МРТ имеет высокую информативность при внутриутробном определении такой врожденной патологии, как анэнцефалия (Рис. 25), гидроцефалия, арахноидальные кисты (Рис. 26) и другие заболевания головного мозга и позвоночника. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Российском Электронном Журнале Лучевой Диагностики», Том 2, №3, 2012 г., стр. 27–40.

Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза



И.В. Хамаганова – д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии Факультета усовершенствования врачей
Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова,
г. Москва

Во всех возрастных периодах жизни человека может развиваться кандидозное инфекционно-воспалительное заболевание, вызванное грибами рода *Candida*, которое может поражать почти все органы и системы организма [2, 3, 5, 8, 10]. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), по крайней мере, один раз в жизни наблюдается у большинства женщин.

I.V. Khamaganova – MD, professor, Department of Skin Diseases and cosmetology, Medical Postgraduate Faculty
Russian National Research university named after N.I. Pirogov, Moscow

Modern approaches to therapy of vulvovaginal candidiasis

In the paper discusses the important aspects of pathogenesis, clinical manifestations, treatment of vulvovaginal candidiasis and mechanism of the development of resistance to antifungal drugs. The literature data and our own studies in 58 patients with vulvovaginal candidiasis led to the conclusion of the efficiency and safety of Zalain suppositories (sertaconazole).

Keywords: *vulvovaginal candidiasis, resistance to antifungal drugs, sertaconazole.*

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и, следовательно, лишь потенциально способны вызывать развитие патологического процесса. Для этого необходимо наличие предрасполагающих факторов, снижающих защитные свойства организма.

Патогенность грибов рода *Candida* обусловлена, с одной стороны, способностью к адгезии. Согласно современным представлениям, адгезия – это прикрепление возбудителя к кожным и слизистым барьерам. Грибы рода *Candida* обладают адгезивностью к эпителиальным клеткам. Прикрепление к слизистой оболочке является одним из условий для дальнейшей инвазии микроорганизма в подлежащие ткани. Способность к адгезии у представителей различных видов *Candida* значительно различается: наиболее высока эта способность у *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, наименьшая – у *C. glabrata*, *C. crusei*. Как фактор вирулентности также рассматривают способность к быстрому образованию нитей псевдомицелия; эта особенность в большей степени выражена у *C. albicans*. Вирулентность микроорганизмов подвержена вну-

тривидовой изменчивости в зависимости от генотипа [2, 3, 5, 8].

Агрессивные свойства грибов рода *Candida* возрастают при угнетении защитных свойств макроорганизма, а также в ассоциации с вирусами, риккетсиями, патогенными бактериями, другими видами грибов.

Возбудители кандидоза непосредственно взаимодействуют с иммунными факторами. Так, описана способность *C. albicans* к образованию фактора некроза опухолей. На фоне иммунодефицитного состояния, дисбактериоза, длительного приема антибиотиков развивается системный кандидоз с поражением кожи, слизистых, ногтей, эндокринопатиями и висцеральными поражениями. Серьезную проблему в перинатологии представляет кандидоз глубоко недоношенных детей [1].

Поражение гениталий, обусловленное *Candida*, нередко встречается при сахарном диабете [16].

В настоящее время принято различать три клинических формы генитального кандидоза:

- кандиданосительство;
- острый урогенитальный канди-

- хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз (в течение года наблюдается четыре или, по крайней мере, три эпизода, не связанных с антибиотикотерапией).

В последние годы значительно увеличилась частота стертых и атипичных форм заболевания, хронических, резистентных к проводимой терапии, а также ВВК, вызванного *Candida non albicans* [2, 3, 5, 8].

С другой стороны, в зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют **три формы кандидозной инфекции влагалища:**

- бессимптомное кандиданосительство;
- истинный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя, вызывая клинически выраженную картину ВВК, при этом в вагинальном микроценозе в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) присутствуют грибы *Candida* наряду с высоким титром (более 10^6 КОЕ/мл) лактобацилл при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов;

- сочетание ВВК и бактериально-го вагиноза, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации и отсутствии лактобацилл [2, 3, 5–8].

Лечение ВВК остается актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов, распространением рецидивов, случаев непереносимости некоторых препаратов.

Лечение ВВК должно включать:

- по показаниям отмену, если позволяет состояние больного, лекарственных средств, способствовавших развитию кандидоза (кортикостероидов, цитостатиков, гормональных эстроген-гестагенных препаратов);
- устранение профессиональных воздействий, приводящих к развитию этой микотической инфекции;
- богатую белками диету с исключением сладостей и углеводов.

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, терапия кандидоза не всегда успешна и может сопровождаться разнообразными побочными реакциями [2, 3, 5, 8].

Под устойчивостью к противогрибковому препарату принято понимать неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Существует исходная и приобретенная устойчивость

В настоящее время распространяется устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам. Под устойчивостью к противогрибковому препарату принято понимать неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Показателем устойчивости является повышенная минимальная подавляющая концен-

трация (МПК) для данного штамма. При определении устойчивости доказательными являются только те повышенные результаты определения МПК, которые сочетаются с отсутствием эффекта от лечения. Рассматривают как исходную устойчивость, существующую с начала воздействия препарата, так и приобретенную, развившуюся во время лечения.

Исходная микробная устойчивость является либо видовой характеристикой, либо встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Известна устойчивость дерматофитов к амфотерицину, *Micorales* к азолам. Наиболее частыми причинами исходной устойчивости являются отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживание гриба под действием препарата.

Приобретенная микробная устойчивость развивается во время терапии у штаммов, изначально чувствительных к применяемому препарату. Причиной приобретенной устойчивости являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычайно высокой МПК.

Устойчивость к противогрибковым препаратам может проявляться на разных уровнях. Разные виды одного рода и штаммы одного вида неодинаково чувствительны к каждому из антимикотиков. На родовом уровне развитие устойчивости заключается в селекции более резистентного вида при одновременной инфекции или колонизации сразу несколькими видами. За счет выраженной изменчивости часть возбудителей способна к существенной смене фенотипа клеток и колоний.

Одна из проблем в развитии резистентности заключается в том, что резистентность может развиваться сразу к нескольким противогрибковым соединениям, так называемая **перекрестная резистентность**. Например, выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу и флуконазолу. Получены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу. Выде-

лены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к равуконазолу и флуконазолу.

Определенную роль в формировании устойчивости играют нарушения доставки и выведения препарата из клетки. Допускается как улучшение притока препарата за счет повышения проницаемости мембраны, так и ухудшение за счет снижения ее текучести. Описаны насосные механизмы (помпы). Для работы насосных систем требуется энергия. У разных эукариот имеются два типа насосов-переносчиков, использующих разные источники энергии.

Залаин – первый в мире двойной противогрибковый препарат (производное бензотиафена и имидазола), оказывающий как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах

Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков, с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам. По результатам проведенных исследований оказывается, что активность переносчиков коррелирует с перекрестной устойчивостью к разным азолам, а также аллиламинам и морфолинам.

Введено новое понятие – «релевантный риск резистентности». Так, резистентные к клотримазолу *Candida* имеют релевантный риск резистентности к флуконазолу 8,9 и к итраконазолу 10 ($p < 0,001$).

Одним из механизмов устойчивости является изменение мишени – ферментов биосинтетической цепи эргостерина. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций. Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостерин-деметилазы – фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами и тем самым – к устойчивости.

Неблагоприятные метаболические последствия, обусловленные

действием антимикотика, запускают такой адаптационный механизм, как повышенное образование фермента-мишени. Причиной этого могут служить усиленная экспрессия и амплификация соответствующих генов.

Другим адаптационным механизмом являются мутации генов и изменения ферментов эргостериновой цепи, не служащих мишенями для препаратов-ингибиторов. Токсическое действие промежуточных продуктов эргостерина может зависеть от работы следующих после нарушенного звеньев цепи, в частности от конечных звеньев. Мутации генов ERG2 и ERG3 сопровождаются развитием устойчивости.

Таким образом, можно выделить следующие основные механизмы развития противогрибковой резистентности:

- мутировавшие грибковые клетки вырабатывают ферменты, блокирующие транспортные системы, доставляющие лекарство в клетку;
- появляются грибковые клетки с большим количеством насосов (помп), которые выбрасывают лекарство из клетки;
- мутировавшие штаммы с большей скоростью производят субстрат, на который действует антимикотик (например, удвоение гена, ответственного за синтез сквален-эпоксидазы приводит к резистентности к тербинафину);
- меняется структура целевого фермента, на который действует антимикотик, и он не соединяется с лекарством (резистентность к *Candida krusei*);
- грибковые клетки имеют (или вырабатывают) альтернативный ферментный путь, компенсирующий функцию утраченного фермента;
- в исследованиях *in vitro* было показано, что существует синергизм между некоторыми антимикотическими препаратами, позволяющий преодолеть проблему перекрестной резистентности [12–14].

Исследователи Ferrer Group

Research Centre (Испания) разработали вещество, содержащее два синергичных класса в одной молекуле 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловую группу и бензотиофеновую группу. Бензотиофеновая группа химически похожа на триптофан, она встраивается в мембрану гриба, вместо молекул триптофана, повышает ее проницаемость и перфорирует ее, за счет чего оказывается фунгицидное действие. Бензотиофен является высоколипофильным фрагментом, что значительно повышает проникновение препарата в кожу и ее придатки и придает новые свойства всему соединению. Более тонкие механизмы действия бензотиофена еще изучены недостаточно, однако показано, что использование двойной молекулы сертаконазола во многих случаях позволяет преодолеть проблему перекрестной резистентности.

На основе этого вещества был создан сертаконазол под торговым названием Залаин – первый в мире двойной противогрибковый препарат (производное бензотиофена и имидазола), оказывающий как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах. Залаин обладает двойным механизмом действия, что обусловлено наличием в его структуре как традиционного имидазолового кольца, так и принципиально нового соединения – бензотиофена. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерина – одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки (фунгистатическое действие), а бензотиофен провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что приводит к ее гибели (фунгицидное действие). Благодаря высокой липофильности бензотиофен глубоко проникает в кожу. Показано также, что сертаконазол блокирует диморфную трансформацию грибов.

Сертаконазол обладает широким спектром действия. Препарат активен в отношении:

- дрожжевых грибов (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudo-tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*);
- дерматофитов (*Trichophyton*,

Microsporum и *Epidermophyton*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и *Malassezia*);

- филаментных грибов-оппортунистов (*Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus* и *Fusarium*);
- грамположительных (стафилококки и стрептококки, *L. monocytogenes*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P. acnes*);
- представителей рода *Trichomona P.*

Залаин высокоактивен в отношении штаммов *C. albicans* серотипов А и В, а также в отношении умеренно чувствительных и резистентных к производным имидазола штаммов [13, 14, 18].

Выраженное фунгицидное действие обеспечивает минимальный риск развития рецидивов. Высокая липофильность препарата усиливает местное противогрибковое действие за счет повышения проникновения в кожу и ее придатки. Сертаконазол длительно сохраняет активность. Препарат оказывает противовоспалительное действие.

Сертаконазол не вызывает реакций фотосенсибилизации, не оказывает системного действия, его можно применять длительно без негативных последствий для организма. Кроме того, сертаконазол обладает противозудным действием [15].

В последние годы данный препарат эффективно применяется при различных микозах [4, 9, 11, 14, 16, 18], в том числе при ВВК [6, 7]. Также он показан при себорейном дерматите [13].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 58 пациенток в возрасте от 19 до 56 лет, страдавших неосложненным ВВК, с давностью заболевания от 1 недели до 4 лет. 43 пациентки (93,5%) ранее с кратковременным эффектом применяли флуконазол, миконазол, клотримазол, омоконазол нитрат.

Для лечения мы применяли сертаконазол в суппозиториях. Перед введением суппозитория женщины

проводили обмывание наружных гениталий с использованием нейтрального или щелочного мыла. Во время лечения мы рекомендовали пациентам носить хлопчатобумажное белье, не проводить спринцевание влагалища. Все женщины были предупреждены, что терапию нельзя прерывать во время менструации.

При распространении процесса на вульву и промежность у 18 пациенток вагинальные суппозитории применяли одновременно с нанесением крема Залаин местно.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при неосложненных формах ВВК показано применение сертаконазола в форме вагинальных суппозиториев в виде монотерапии, а при распространении на кожу – крема Залаин на фоне применения

Результаты исследования

У 36 пациенток клиническое и микробиологическое излечение было достигнуто после однократного применения Залаина. У 22 больных клиническое и микробиологическое излечение было достигнуто после двукратного применения препарата (второй вагинальный суппозиторий вводили спустя семь дней).

Все пациентки лечение переносили хорошо, побочных эффектов и нежелательных реакций ни в одном случае отмечено не было. Никто из наблюдавшихся не отметил какого-либо дискомфорта при проведении лечения.

Обсуждение

Полученные нами результаты не противоречат представленным в ли-

тературе данным об эффективности сертаконазола при ВВК.

Это позволяет нам сделать вывод, что при неосложненных формах ВВК показано применение сертаконазола в форме вагинальных суппозиториев в виде монотерапии, а при распространении на кожу – на фоне применения крема Залаин.

Выводы

Суппозитории Залаин эффективны в терапии ВВК, при распространении патологического процесса на кожу, вагинальные суппозитории целесообразно сочетать с местным применением крема Залаин.

Суппозитории и крем Залаин хорошо переносятся пациентками. Терапия не сопровождается побочными эффектами и нежелательными реакциями. ■

Список литературы

1. Антонов А.Г., Приходько Н.А., Анкирская А.С., Рудакова А.А., Прутневич Т.В. Лечение грибковой инфекции у глубоко недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №5. – С. 13–17.
2. Байрамова Г.Р. Генитальный кандидоз с позиций практикующего врача // Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под редакцией В.Н. Прилепской. Москва, МЕДпресс-информ, 2008. – С. 219–224.
3. Гомберг М.А. Выделения из влагалища: дифференциальный диагноз и лечение кандидозного вульвовагинита // Фарматека. – 2005. – №2 (98). – С. 50–53.
4. Каримова А.Э., Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Калинина Л.А. Микозы рецидивирующего течения: сопутствующая бактериальная микрофлора и эффективность сертаконазола (Залаина) // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – №4. – С. 54–57.
5. Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 64–67.
6. Луцевич К.А., Решетько О.В., Рогожина И.Е., Луцевич Н.Ф. Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности // Русский медицинский журнал. – 2011. – №20. – С. 1274–1277.
7. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Русский медицинский журнал. – 2010. – №19. – С. 1221–1224.
8. Тютюнник В.Л., Карапетян Т.Э., Балущкина А.А. Современные принципы профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, №19. – С. 1253–1256.
9. Хамаганова И.В., Каримова А.Э., Шекрота А.Г., Макушина З.В. Применение сертаконазола в лечении микроспории гладкой кожи // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №3. – С. 32–35.
10. Юцковский А.Д., Кулагина Л.М., Березников А.М., Ивлиева Е.С., Паулов О.М. Эпидемиологические особенности микозов в регионе Приморского края и их лечение // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №1. – С. 52–55.
11. Borelli C., Korting H.C., Bödeker R.H., Neumeister C. Safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of tinea pedis interdigitalis: a subgroup analysis // CutiP. 2010. 85 (2), P. 107–P. 111.
12. Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology // Drugs, 2009. 69 (3). P. 339–359.
13. Elewski B.E., Cantrell W.C. An open-label study of the safety and efficacy of sertaconazole nitrate in the treatment of seborrheic dermatitis // J Drugs Dermatol. 2011. 10 (8): 895–9.
14. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C., Cardenas D.C., Estivill D., Giusiano G10 Leber R., Fuchsbischler P., Klobučnikova V. et al. Sertaconazole nitrate shows fungicidal and fungistatic activities against Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, and Epidermophyton floccosum, causative agents of tinea pedis / Antimicrob Agents Chemother. 2011. 55 (9). P. 4420–4421.
15. Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of prostaglandin D2 through the p38 MAPK pathway is responsible for the antipruritic activity of sertaconazole nitrate // Invest Dermatol. 2010. 130 (10). P. 2448–2456.
16. Kircik L.H. Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis // CutiP. 2009. 84 (5). P. 279–283.
17. Nyirjesy P., Sobel J.D. Genital mycotic infections in patients with diabetes // Postgrad. Med. 2013, 125 (3). P. 33–46.
18. Weinberg J.M., Koestenblatt E.K. Treatment of interdigital tinea pedis: once-daily therapy with sertaconazole nitrate. J Drugs Dermatol. 2011. 10 (10). P. 1135–P. 1140.

Впервые опубликовано в журнале «Репродуктивная эндокринология», №4 (12), сентябрь 2013 г., стр. 60–64.

СЕРТАКОНАЗОЛ Залаин®

ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ПРЕПАРАТ

ЛЕЧЕНИЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА



Лекарственная форма: Суппозитории вагинальные 300 мг.

Показания: инфекции слизистой оболочки влагалища, вызываемые грибами рода *Candida* (кандидозный вульвовагинит).

Способ применения и дозы: Для интравагинального применения. Препарат назначают однократно. Перед применением необходимо предварительно провести туалет наружных половых органов с использованием нейтрального или щелочного мыла. Вагинальный суппозиторий вводят глубоко во влагалище, в положении лежа на спине, перед сном. В случае сохранения клинических симптомов возможно повторное применение препарата через 7 дней. При необходимости следует провести лечение других инфекций, ассоциированных с грибковой инфекцией.

Побочные действия: Редко: аллергические реакции (ощущение жжения, зуд во влагалище), которые проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата.

Противопоказания: повышенная чувствительность к сертаконазолу, производным имидазола или другим компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия: Не рекомендуется одновременное применение суппозитория Залаин и местных стермидных контрацептивных препаратов, так как возможно ослабление стермидного эффекта.

Особые указания: При подтверждении диагноза кандидоза рекомендуется выявить и устранить бытовые и гигиенические факторы, способствующие развитию и сохранению инфекции. При применении препарата рекомендуется воздержаться от половых контактов для предотвращения урогенитальной дисбиотической ассоциации. Не проводить одновременное лечение половых партнеров. Если партнер имеет признаки бактериальной контрацепции (применяет презервативную диафрагму) увеличивается риск их одновременного использования с препаратом. При длительном применении препарата во время беременности или кормления грудью суппозитории Залаин не применяют. Не применять препарат при беременности и лактации.

Применение в педиатрии: Не рекомендуется применение для профилактики кандидоза у детей и подростков, находящихся в детском возрасте.

Беременность и лактация: Применение суппозитория Залаин не рекомендуется в I триместре беременности, если женщина в течение периода лечения достигла состояния беременности, рекомендуется прекратить прием препарата.

Особые указания в отношении глаза: После применения препарата избегать попадания препарата в глаза.

Разрешение на рекламу № 4245 от 19.08.2013 г.

• Действует против резистентных штаммов грибов
• Удобен в применении



ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
Представительство в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Жарокова 286 "г"
т.: 8 (727) 247-63-33, 8 (727) 247-63-34, ф.: 8 (727) 247-61-41

PK-PC-5 №005044 от 03.10.2012 г.

УДК 618.14.002-072

Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников



И.В. Сахаутдинова¹ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Г.Т. Мустафина² – к.м.н., главный врач, Р.Н. Хабибуллина¹ – аспирант, Е.И. Яркина² – к.м.н., зав. отделением

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа

Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриозное поражение яичников. На современном этапе нет единого мнения по ведению женщин с эндометриозом яичников. Существуют три основных направления в лечении: хирургическое, гормональное, комбинированное. При хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста самым важным является сохранение фертильности. При этом необходимо соблюдать все принципы микрохирургической операции с использованием щадящих воздействий современных хирургических энергий на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. Медикаментозное (гормональное) лечение при небольших размерах эндометриозных кист позволяет сохранить овариальный и фолликулярный резервы и, как следствие, фертильность женщины. Поэтому ранняя диагностика эндометриоза играет большую роль в его лечении. В последнее время на российском рынке зарегистрирован новый препарат для лечения эндометриоза, содержащий 2 мг диеногеста. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данный препарат по сравнению с плацебо успешно купирует боль, связанную с эндометриозом (диеногест подавляет экспрессию фактора роста нервов, который является ключевым медиатором генерации боли, связанной с эндометриозом), включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль.

Ключевые слова: кистозный овариальный эндометриоз, лечение эндометриом, диагностика эндометриом.

I.V. Sakhautdinova, G.T. Mustafina, R.N. Khabibullina, E.I. Yarkina

Current methods of endometrioma diagnosis and treatment

Cystic ovarian endometriosis is a widely spread genital form of endometriosis. However, there is still no universal opinion about managing women with ovarian endometriosis. There are 3 main treatment trends: surgical, hormonal and combined. Surgical treatment of patients of reproductive age implies preservation of fertility. It is necessary to observe all the principles of microsurgery using attenuated impact of up-to-date surgical energies on ovarian tissue (only damaged areas are enucleated) in order to save ovarian reserve. Medical (hormonal) treatment in case of small endometriomas (up to 3 cm) preserves ovarian and follicular reserve and, subsequently, fertility. That is why early diagnostics of endometriomas plays a great role in their treatment. Recently there has been developed a new medication for endometrioma treatment. It contains 2 mg of dienogest. This medicine cuts short pain connected with endometriosis (suppressing the expression of nerve growth factor being the key mediator for pain generation), including dysmenorrhea, premenstrual pain, dyspareunia and diffuse pelvic pain in comparison with placebo.

Key words: cystic ovarian endometriosis, endometrioma treatment, endometrioma diagnostics.

Эндометриоз продолжает оставаться загадкой века, решить которую пытаются ведущие ученые всего мира. В последнее время отслеживается четкая тенденция к омоложению данного заболевания. Международной ассоциацией эндометриоза был выявлен достаточно ранний средний возраст первичной манифестации эндометриоза – 15,9 года [16].

Эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, поскольку в среднем от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит 7–8 лет [4]. Среди фертильных женщин эндометриоз диагностируется у 6–7%, у пациенток с бесплодием частота может достигать, по данным различных авторов, от 20 до 48% [3].

Современной женщине в обществе отведена активная социально-экономическая роль, в связи с этим реализация репродуктивных планов откладывается на более поздние сроки, когда происходит снижение овариального резерва и отягощается акушерско-гинекологический анамнез. Масштабный демографический кризис в России, прогнозируемое

Таблица. Классификация эндометриоза, предложенная Американским обществом фертильности, баллы

Органы	Эндометриоз	Размер			
		Менее 1 см	1–3 см	Более 3 см	
Брюшина	Поверхностный	1	2	4	
	Глубокий	2	4	6	
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадииматочного пространства	Частичная	4			
	Полная	20			
Спайки		Менее 1/3	1/3–2/3	Более 2/3	
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16

катастрофическое снижение рождаемости заставляет дорожить каждой беременностью и прилагать усилия для достижения благоприятного исхода [9].

Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриозное поражение яичников [10]. Многими исследователями отмечается увеличение частоты локализации эндометриозных поражений именно в яичниках, показано влияние на частоту возникновения бесплодия при эндометриозных кистах [24].

На сегодняшний день существует множество классификаций эндометриоза. Широко используемой в мировой практике является классификация (см. таблицу), предложенная в 1979 г. и пересмотренная в 1985 и 1986 гг. Американским обществом фертильности (R-AFS). Она основана на подсчете количества гетеротопий, выраженных в баллах:

- стадия I (минимальные изменения) – 1–5;
- стадия II (незначительные изменения) – 6–15;
- стадия III (выраженные изменения) – 6–40;
- стадия IV (очень выраженные

изменения) – более 40 баллов.

Наличие 1–5 очагов относят к легкой форме; 6–5 – к умеренной; 16–30 – к тяжелой; свыше 30 очагов эндометриоза свидетельствуют о распространенном эндометриозе. Данная классификация позволяет на основе суммы баллов прогнозировать восстановление фертильности после лечения. В настоящее время существует множество классификаций, включающих параметры активности болезни, однако пересмотренная классификация Американского общества фертильности является международным стандартом оценки спонтанной эволюции и сравнения терапевтических результатов [16].

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова на протяжении многих лет применяют классификацию академика РАМН Л.В. Адамяна:

- стадия I – мелкие точечные эндометриозные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без кистозных полостей;
- стадия II – эндометриозная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндо-

метриозными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

- стадия III – эндометриозные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриоза другого). Эндометриозные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV – двусторонние эндометриозные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишки. Распространенный спаечный процесс [16].

Наиболее частым клиническим проявлением эндометриоза яичников является болевой синдром (до 65%), в основном выраженными болями в нижних отделах живота, дисменореей, диспареунией, дисхезией [7, 23]. У женщин с хронической та-

зовой болью и бесплодием неясного генеза частота заболевания может достигать 35–50% [19]. В связи с этим пациентки проходят длительное и многократное лечение у специалистов различных профилей, а у гинекологов зачастую безуспешно получают лечение по поводу хронического аднексита.

Ранняя диагностика эндометриоза яичников, особенно поверхностных форм, чрезвычайно сложна. Это связано с вариабельностью, отсутствием специфических признаков, многогранным характером нарушений и отсутствием стандартизированной методики оценки получаемых данных инструментальных методов обследования, в том числе это касается и эхографических методов обследования. Ультразвуковые эндокavitальные методы исследования считаются наиболее оптимальными, общедоступными, информативными в алгоритме обследования больных с разными формами яичниковых образований, хотя эти методы не позволяют выявить поверхностные имплантаты. В доступных публикациях недостаточно информации по ранней диагностике эндометриоза яичников ультразвуковыми методами. Наиболее типичными эхографическими признаками эндометриоидных кист яичников являются следующие: расположение кисты сзади и сбоку от матки, наличие средней и повышенной эхогенности, несмещаемой мелкодисперсной взвеси, двойной контур образования [4]. Некоторые авторы приводят ультразвуковое описание поверхностного поражения яичников эндометриозом, при котором эндометриоидные гетеротопии локализируются по наружной поверхности яичника на овариальной капсуле в виде эхопозитивного включения округлой, овальной или глыбчатой форм с четкими, ровными контурами или с короткими одиночными тяжами. Структура однородная. Эхоплотность высокая или очень высокая. В области эндометриоидной гетеротопии контур яичника деформируется за счет частичного погружения ее в овариальную ткань, но гетеротопия всегда четко отграничена от яичника несколько утолщенной и уплотненной капсулой на уровне по-

ражения. При отсутствии фиброзных изменений в ткани эндометриоидной гетеротопии или вокруг нее (низкая эхоплотность патологического включения) визуализация очага поражения невозможна. В процессе фиброобразования очага эндометриоза вокруг него образуются мелкие спайки, которые могут резко преобладать над собственно эндометриоидной частью патологического очага и образовывать обширный спаечный процесс в малом тазу, который не исчезает и после регресса под действием гормонотерапии и создает благоприятные условия для возникновения хронического сальпингита. Эндометриоз сопровождается асептическим воспалением брюшины, проявляющимся увеличением объема перитонеальной жидкости, что очень хорошо видно при эхографическом обследовании. Следствием воспаления является развитие спаечного процесса, чаще всего локализующегося вокруг яичников [1, 13, 14].

В последние годы с целью диагностики эндометриоза прибегают к определению онкомаркеров в биологических жидкостях. Все большее значение онкомаркеры приобретают в дифференциальной диагностике эндометриоза со злокачественными опухолями (CA19-9, СЕА, СА-125). Определение этих маркеров особенно эффективно в динамике с целью мониторинга течения эндометриоза. Чувствительность метода определения СА-125 для эндометриоза составляет от 20 до 50%, что в целом ограничивает его клиническое использование для диагностики эндометриоза. Чувствительность этого метода может быть повышена до 66% в том случае, если уровень данного маркера будет определяться дважды: во время фолликулярной фазы и во время менструации. Отношение показателей уровня СА-125 во время менструации к показателю во время фолликулярной фазы цикла, превышающее 1,5, будет указывать на возможное наличие эндометриоза [8].

В амбулаторно-поликлинической практике перед врачом акушером-гинекологом встает трудный вопрос по маршрутизации и тактике ведения такой пациентки, особенно, если остро стоит вопрос о беременности.

На современном этапе нет единого мнения по ведению женщин с эндометриозом яичников. Существуют три основных направления в лечении: хирургическое, гормональное, комбинированное. Лапароскопия является «золотым стандартом» лечения пациенток с эндометриозом яичников [16]. Хирургический подход при эндометриоидных кистах яичника в целом соответствует таковому при любой доброкачественной опухоли яичника. При лечении пациенток репродуктивного возраста самым важным является сохранение фертильности. При этом необходимо соблюдать все принципы микрохирургической операции с использованием щадящих воздействий современных хирургических энергий на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. Объем операции обязательно должен обеспечивать снижение риска развития рецидивов.

В большинстве клинических рекомендаций указано, если размер эндометриозной кисты яичника (ЭКЯ) более 3 см, то ее удаляют в связи с тем, что эндометриомы спонтанно не регрессируют и в связи с риском малигнизации (рак яичников – восьмой по распространенности тип рака, который диагностируется у 1–1,5% женщин [22]) с целью улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий [21].

Тем не менее после хирургического лечения частота рецидивирования высока: в 15% случаев – через год после операции, в 25% – через 4 года, в 36% – через 5 лет и в 50% случаев – через 7 лет [17].

Любое хирургическое вмешательство сопровождается некрозом тканей в очаге воспаления, патологическим белковым катаболизмом, массовой гибелью клеток и развитием токсических состояний [15], что приводит к снижению овариального резерва [11]. Помимо некротических изменений оперативная травма ведет к глубоким нейрососудистым изменениям в яичниках и гибели части генеративных изменений [5]. Британские ученые провели систематический поиск когортных исследований, посвященных результатам

хирургического лечения эндометриоза яичников, включенных в электронные базы данных MEDLINE, PubMed, Embase. Данные восьми мета-анализов показали значимое снижение сывороточной концентрации АМГ (антимюллеровский гормон) после хирургического удаления эндометриомы. Было показано, что оперативное лечение эндометриомы яичника сопровождается снижением сывороточного уровня АМГ на 1,52 нг/мл (95% доверительный интервал от 1,04 до 2,0). Таким образом, результаты исследования указывают на отрицательное влияние хирургического удаления эндометриомы яичника на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста [2].

Медикаментозное (гормональное) лечение при небольших размерах эндометриодных кист позволяет сохранить овариальный и фолликулярный резерв и, как следствие, фертильность женщины.

Гормональное лечение приводит к регрессу эндометриодных поражений, создавая состояние гипоэстрогении или доминирования прогестагенного влияния [22]. На первом Европейском конгрессе по эндометриозу в 2012 г. в Сиене было четко декларировано, что даже верифицированные эндометриодные кисты яичников до 3 см в диаметре не подлежат хирургическому лечению и с ними можно смело допускать беременность. [12]. В последнее время на российском рынке зарегистрирован новый препарат для лечения эндометриоза, содержащий 2 мг диеногеста. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данный препарат успешно купирует боль, связанную с эндометриозом, подавляет экспрессию фактора роста нервов, который является ключевым медиатором генерации боли, связанной с эндометриозом [20]), включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную та-

зовую боль по сравнению с плацебо [18].

Не менее важным аспектом является проблема диагностики и лечения эндометриодных кист яичников малых (до 3 см в диаметре) размеров [12], особенно в условиях женской консультации.

Анализируя данные литературы последних лет, мы не встретили работ, в которых была бы доказана эффективность ранней диагностики и лечения эндометриодных кист яичников диаметром до 3 см и частота наступления беременности в зависимости от методов лечения эндометриодных кист. Таким образом, учитывая важность улучшения социально-демографической ситуации в России и сохранения репродуктивного здоровья молодежи, необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения эндометриоза, особенно на этапе амбулаторно-поликлинического звена. ■

Список литературы

1. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: в 3-х т. / М.Н. Буланов. – М., 2010. – Т. 1. – 259 с.
2. Влияние хирургического лечения эндометриомы яичников на овариальный резерв: итоги систематического обзора и мета-анализа // Проблемы женского здоровья. – 2012. – №3.
3. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1150 с.
4. Дурасова Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников: дис ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 153 с.
5. Краснопольский В.И. Влияние хирургического лечения эндометриодных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / В.И. Краснопольский, С.Л. Горский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, №5. – С. 60–64.
6. Матвеева Н.В. Влияние эндохирургического коагулирующего воздействия на овариальный резерв / Н.В. Матвеева, А.Э. Тер-Овакимян // Доктор.Ру. – 2013. – №1 (79). – С. 18–20.
7. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 78–81.
8. Пересада О.А. Эндометриоз – диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – №14. – С. 14–25.
9. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2012. – 688 с.
10. Сидорова И.С. Особенности терапии эндометриодных кист яичников / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, №1. – С. 29–32.
11. Состояние эндометрия у пациенток с бесплодием после оперативного вмешательства на яичниках / А.А. Лапшихин [и др.]. – URL: <http://kk.convdocs.org/docs/index-166022.html>.
12. Тихомиров А.Л. Эндометриоз – современные возможности фармакотерапии / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, №23. – С. 1134–1136.
13. Ультразвуковая диагностика эндометриоза. Варианты изображения эндометриодных кист яичников / В.Н. Демидов [и др.] // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – №2. – С. 17–21.
14. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: Элби, 1999. – 661 с.
15. Шкала оценки травматичности хирургических вмешательств в гинекологии / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2003. – №2. – С. 30–2.
16. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации для ведения больных / под ред. Л.В. Адамян. – М., 2013. – 65 с.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский вестник Башкортостана», Том 10, №1, 2015 г., стр. 113–117.

Клинико–фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности



Н.В. Хомяк – к.мед.н.; В.И. Мамчур – д.мед.н., профессор; Е.В. Хомяк – к.мед.н.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

Результаты анализа демографических показателей за последние 15–20 лет свидетельствуют о том, что Украина находится в состоянии глубокого демографического кризиса. Особую значимость в свете этих данных имеет проблема невынашивания беременности: связанные с ней прямые репродуктивные потери каждый год составляют в Украине 36–40 тыс. неродившихся детей [1], что ставит исследования в данной области в ряд важнейших задач современной медицины

При невынашивании беременности в 85% случаев на разных сроках выявляется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [2], с учетом чего ведущей группой препаратов, применяющихся для подготовки к беременности и ее сохранения при НЛФ, являются препараты гормона желтого тела и его аналоги, что является патофизиологически обоснованным способом профилактики и коррекции связанных с дефицитом прогестерона состояний.

Жестким требованиям по эффективности и безопасности для матери и плода в наибольшей мере отвечают препараты натурального прогестерона [26].

Натуральный прогестерон синтезируется из диосгенина – стероида растительного происхождения, экстрагируемого из ямса (рода *Dioscorea*), он полностью идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками [27]. Причиной отличий натурального и синтетических гестагенов являются особенности их метаболизма: только препараты натурального прогестерона являются субстратами для восстановленных 5 α - и 5 β -метаболитов, оказывающих

специфическое действие на миометрий, половую дифференцировку плода, кожу и клетки мозга [28].

Фармакокинетика прогестерона

Создание микронизированных форм прогестерона [29, 30], благодаря увеличению его биодоступности, расширило возможности введения препарата за счет создания новых лекарственных форм и новых путей его введения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Основным преимуществом прогестерона для применения внутрь является удобство применения, однако при этом в кровь абсорбируется всего 50–60% дозы вследствие метаболизма препарата из-за эффекта первого прохождения через печень. Биодоступность препарата зависит от приема пищи, различий в наполнении желудка, в кишечном кровообращении и пр., что в ряде случаев мешало созданию предсказуемых концентраций в сыворотке крови [31–36]. Не наблюдается также стабильного поддержания концентрации препарата в сыворотке: через

1 час после приема внутрь уровень прогестерона сыворотки составлял 4,2 нг/мл, через 2 часа – 11,7 нг/мл, уже после 4 часов – 8,4 нг/мл, снижаясь к 8 часу до 1,6 нг/мл [37]. Показатели сывороточного прогестерона после приема внутрь были ниже, чем после в/м или вагинального введения [38–39] (Табл. 1), причем, даже при хорошем уровне концентрации в сыворотке, в эндометрии она была не очень высокой [40].

К недостаткам энтерального приема препарата относят более высокую частоту таких побочных эффектов как сонливость, головокружение, тошнота и рвота, а также то, что прием прогестерона внутрь может быть затруднен при гастрите и других заболеваниях ЖКТ [34, 41] и невозможен при рвоте беременных во время токсикоза.

Преимуществом внутримышечного (в/м) введения прогестерона является высокая биодоступность. При сравнительном исследовании параметров фармакокинетики после в/м инъекции и при оральном применении было установлено, что в/м применение способствует более быстрому, выраженному и дли-

тельному, благодаря депо в жировой ткани, его накоплению в сыворотке крови (Табл. 1) [33]. Для создания эффективных концентраций требуются небольшие дозы препарата: концентрация гормона в сыворотке, наблюдавшаяся в лютеальной фазе, создается после инъекции 25 мг прогестерона [43].

В то же время, применение препарата в/м неудобно (требуется помощь медперсонала) и ассоциируется с большим количеством побочных эффектов. Помимо системных, он оказывает также местные побочные эффекты: кровоизлияния в мышцу, боль в месте инъекции; масляные растворы могут способствовать также появлению олеогранулем, имеется болезненность в месте введения (кроме растворов в этилолеате); описаны случаи эозинофильной пневмонии; препарат не должен применяться у женщин с аллергией на арахисовое масло. Такая форма введения препарата является менее предпочтительной с точки зрения пациенток [44–45].

С учетом сказанного, в последнее время более широко применяется вагинальный прогестерон, более предпочтительный в ряде клинических ситуаций, что обусловлено, прежде всего, его фармакокинетическими характеристиками. Так, показано [39, 46], что при вагинальном применении концентрации прогестерона в плазме более чем в 3 раза выше, чем при оральном приеме, что объясняется хорошим всасыванием препарата со слизистой влагалища и отсутствием эффекта первого прохождения его через печень, в связи с особенностями анатомии венозных сосудов данной локализации. В то же время, эти концентрации ниже, чем после в/м введения [39], поэтому для достижения уровня гормона в сыворотке, соответствующего лютеальной фазе, эквивалентными являются дозы прогестерона для вагинального и в/м введения соответственно 100 мг и 25 мг [43].

В ряде работ было показано, что относительно низкие дозы гестагенов (50, 100 и 200 мг) при применении вагинально создают клинически эффективные концентрации в матке, несмотря на невысокий уровень гормона в

плазме крови [47, 48], что объясняют накоплением гормона в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем в концентрациях даже более высоких, чем при в/м введении: после вагинального введения 200 мг прогестерона в эндометрии создавалась концентрация $11,50 \pm 2,60$ нг/мг, а после в/м инъекции 50 мг препарата – намного меньшая, $0,30 \pm 0,10$ нг/мг [49, 50]. Подобное несоответствие объясняют «эффектом первого прохождения через матку» – накоплением препарата в высокой концентрации в матке благодаря хорошей резорбции из влагалища через его богатую венозную и лимфатическую систему [51–54]. Благодаря этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью. Не менее ценна особенность вагинального микронизированного прогестерона, которая также имеет значение для его клинической эффективности – создание стабильной концентрации препарата в сыворотке между введениями [18].

При сравнении (согласно инструкциям к препаратам) сывороточных концентраций прогестерона, создаваемых при введении различных его лекарственных форм – вагинальных таблеток ЛЮТЕИНА [55] и вагинальных капсул [37], обращают на себя внимание более высокие концентрации прогестерона сыворотки, создаваемые после введения вагинальных таблеток (Табл. 1) и составляют, соответственно, 10,9 и 9,7 нг/мл прогестерона.

Что не менее важно, вагинальные формы микронизированного прогестерона отличаются лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с наблюдавшимися при применении гормонального препарата другими путями (в/м, внутрь) [58, 59]: клинический опыт свидетельствует, что диспепсические расстройства возникают в 2 раза реже, боль в животе – в 2,3 раза, головная боль – в 1,8 раза, сонливость – в 6 раз реже, чем в группах сравнения; метаболические эффекты микронизированного вагинального прогестерона также были выражены слабее, чем при системном энтеральном применении [60]. К недостаткам

вагинальной лекарственной формы можно отнести возникающие иногда ощущения дискомфорта, раздражения и жжения, а также неудобство применения этой лекарственной формы при вагинальных кровотечениях (если кровотечение сильное, препарат может вымываться) [61, 62]. Определены некоторые ограничения по применению прогестерона вагинально. Как было показано в нерандомизированном исследовании [63], его использование в лечении женщин с цервикальной дисплазией 1 ст. замедляло регрессию дисплазии, что ассоциировалось с более длительным ее лечением/прогрессированием/потребностью в хирургическом лечении, однако в инструкции к препарату цервикальная дисплазия как противопоказание не зафиксирована.

Режим применения препарата ЛЮТЕИНА (вагинальные таблетки) при привычном и угрожающем выкидышах: вводят 50–150 мг прогестерона (1–3 вагинальных таблетки 50 мг) 2 раза в день. В случае привычных выкидышей введение Лютеины нужно начать во время цикла, когда запланирована беременность, или раньше. Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20 недели беременности [55].

Режим применения препарата ЛЮТЕИНА (сублингвальные таблетки) при привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта: применяют по 100 мг прогестерона (2 сублингвальных таблетки ЛЮТЕИНА 50 мг) 3–4 раза в день. В случае привычного невынашивания применение Лютеины нужно начать во время цикла, в котором запланирована беременность или раньше (прегравидарная подготовка за 3–4 месяца). Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20 недели беременности [56].

С учетом сказанного, анализируя соотношение «польза–риск», в последнее время большинство авторов более предпочтительным считают вагинальный путь введения, основным преимуществом которого является возможность применения меньших доз прогестерона, обеспечивающих высокий уровень терапевтического действия – благодаря эффекту первого прохождения через матку, и вызы-

Таблица 1. Показатели фармакокинетики микронизированного прогестерона при использовании различных путей введения

	Максимальная концентрация в сыворотке, C_{max}	Время создания	T1/2, часов
Применение в дозе 100 мг			
Вагинально (табл.)* [55, 47]	10,9±4,2 нг/мл	6–7 часов	13,7±1,05
Вагинально (капс.) [37]	9,7 нг/мл	1–3 часа	
Сублингвально* [56]	до 13,5 нг/мл	1–4 часа	около 6–7 часов
Сублингвально [57]	17,6±3,8 нг/мл	30–60 мин.	–
Применение в дозе 200 мг			
Внутрь [33, 37]	4,3–11,7 нг/мл	2 часа	
Внутрь, 200 мг [33]	4,3 нг/мл	2,5 часа	
в/м, 50 мг [33]	14,3 нг/мл	8,7 часов	

Примечание: * – данные по Лютеине.

вающих меньшее количество системных и местных побочных эффектов благодаря меньшим сывороточным концентрациям гормона [64].

Для достижения быстрого и сильного эффекта с минимальным побочным действием возможен также выбор сублингвального пути введения микронизированного прогестерона [55, 65].

В 2009 г. в Украине зарегистрирована инновационная лекарственная форма прогестерона – таблетки для сублингвального применения ЛЮТЕИНА 50 мг (Адамед, Польша). Благодаря отсутствию эффекта первого прохождения через печень и хорошей абсорбции с места введения, при их использовании создается высокая концентрация в сыворотке крови, на 39–71% превышающая концентрацию при вагинальном введении таблеток и капсул [37, 47, 55–57], а также существенно более высокая, чем создаваемая при энтеральном приеме удвоенной (!) дозы [33, 37], однако сопоставимая с концентрацией, возникающей при парентеральном введении [33, 56, 57] (Табл. 1).

Как установлено [56], для регуляции секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности требуются концентрации прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, соответствующие физиологической ранней лютеальной фазе. Надежное достижение такой концентрации также является преимуществом сублингвальных лекарственных форм перед применяемыми энтерально (Табл. 1), что

подтверждается результатами исследований [65] по сравнению уровней прогестерона сыворотки после введения микронизированного прогестерона сублингвально (ЛЮТЕИНА, сублингвальные таблетки, 100 мг 3 раза в день) и дидрогестерона внутрь (10 мг 3 раза в день): в группе получавших Лютеину уровень прогестерона сыворотки был выше на 23%.

Системные побочные эффекты микронизированного прогестерона при сублингвальном применении были незначительны [56]: отмечались единичные случаи сонливости, нарушений концентрации внимания, страха, депрессивные состояния, головная боль, головокружение, тошнота, редко – дисменорея, кровомазание, аменорея, покраснение кожи, угри, аллергические реакции, холестатическая желтуха.

Благодаря описанным фармакокинетическим преимуществам сублингвальной лекарственной формы – отсутствию эффекта первичного прохождения через печень и исключению пресистемного метаболизма, удобству применения (в том числе при рвоте) и хорошей переносимости, она может стать хорошей альтернативой другим лекарственным формам прогестерона, прежде всего энтеральным и препаратам для в/м введения, применяемым для поддержки беременности.

Клинические аспекты применения прогестерона

Использование гестагенов при угрозе выкидыша регламентируется

Клиническим протоколом по акушерской помощи «Невынашивание беременности» (дополнение к приказу МЗУ №624 от 03.11.2008) [66]. В соответствии с ним, для лечения угрожающего аборта при наличии показаний используются различные препараты прогестерона: масляный раствор для в/м применения, микронизированный прогестерон для вагинального и перорального применения, синтетические производные прогестерона для энтерального применения. Первая и на данный момент единственная сублингвальная форма прогестерона – таблетки ЛЮТЕИНА – была зарегистрирована уже после создания Клинического протокола в Украине, в 2009 году. Дозы и сроки использования гестагенов протоколом не регламентированы.

При вагинальном применении микронизированного прогестерона (ЛЮТЕИНА, вагинальные таблетки, 100 мг 2 раза в день) при угрозе прерывания беременности в сроке от 4–5 до 10–11 нед. у получавших препарат в I и II триместрах не отмечалось прерывания беременности до 22-й недели, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость интравагинальных таблеток. Через 5 нед. лечения редуцирование симптоматики позволило уменьшить дозу для дальнейшего применения до 50–100 мг [67]. Один из механизмов благоприятного воздействия прогестерона был раскрыт в рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании [68],

в котором сравнивали эффекты различных форм прогестерона на маточно-плацентарное кровообращение на ранних стадиях беременности (до 12 нед.). Использование вагинального (ЛЮТЕИНА), но не орального прогестерона (дидрогестерон), способствовало снижению индекса пульсации спиральных артерий и индекса резистентности. Анализ индексов сопротивления спиральной артерии свидетельствовал, что применение именно вагинального прогестерона лучше снижало повышенное сосудистое сопротивление в данных сосудах, улучшая доставку кислорода и питательных веществ к эмбриону, что делает более предпочтительным применение именно вагинальной лекарственной формы.

Группой очень высокого риска по невынашиванию беременности являются женщины с лейомиомой матки (угроза прерывания беременности почти в 75% случаев!). Сублингвальную форму микронизированного прогестерона (ЛЮТЕИНА) применяли [65] по 100 мг 3 раза в день, препарат сравнения (дидрогестерон) использовали по 10 мг 3 раза в день внутрь. При использовании прогестерона сублингвально отмечались достоверно более быстрый регресс УЗ-маркеров угрозы прерывания беременности (нормализация толщины миометрия, регресс ретрохориальной гематомы), было отмечено меньшее количество осложнений беременности и меньшая продолжительность пребывания в стационаре. Концентрация прогестерона в плазме крови при приеме Лютеины была достоверно выше (на 23,9%), что, в свою очередь, опосредованно свидетельствовало о более высокой его концентрации в матке, необходимой для сохранения беременности.

Критерием выбора дозы прогестерона может быть, по данным исследований [69], не только выраженность клинических признаков угрозы прерывания беременности, но и уровень гормона в сыворотке. Беременным с нормальным уровнем гормона назначали по 50 мг микронизированного прогестерона (ЛЮТЕИНА, вагинальные таблетки) 2 раза в день, у беременных с дефицитом прогестерона до 35% использовали по 100 мг

(2 таблетки) 2 раза в сутки; а женщинам с дефицитом прогестерона более 53% назначали по 150 мг прогестерона (3 таблетки) 2 раза в сутки. Под действием препарата была ликвидирована угроза выкидыша в I группе на 100%, во II–III группах сохранили беременность в 86 и 62% случаев, что объясняли изначально неблагоприятным в них прогнозом беременности.

Режим применения препарата ЛЮТЕИНА (вагинальные таблетки) в программах искусственного оплодотворения: вводят вагинально по 150–200 мг прогестерона (3–4 таблетки) 2 раза в день. Лечение продолжают непрерывно до 77-го дня после перемещения зародыша. Завершают лечение путем постепенного уменьшения дозы [55].

Режим применения препарата ЛЮТЕИНА (сублингвальные таблетки) в программах оплодотворения in vitro (экстракорпорального): применяют по 100–150 мг прогестерона 3–4 раза в день сублингвально [56].

Важным условием, определяющим выбор препарата для лечения, является его безопасность. Был проведен мониторинг [70] всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микронизированного прогестерона (ЛЮТЕИНА, вагинальные таблетки) у пациенток с симптомами угрозы выкидыша во время I триместра беременности. Полученные результаты клинического исследования свидетельствовали об отсутствии местных или системных побочных реакций.

Общепризнано, что при полиэтиологической природе преждевременных родов (ПР) именно снижение выработки прогестерона яичниками и плацентой приводит к повышению риска прерывания беременности на различных сроках ее развития. Результаты многочисленных исследований проблемы ПР [4, 71–74] нашли отражение в ряде международных практических рекомендаций и стандартов. В соответствии с указаниями комитета Американской коллегии акушеров и гинекологов (2008), всем женщинам со спонтанными ПР в анамнезе для профилактики повторного случая ПР целесообразно ис-

пользовать препараты прогестерона [75].

В рекомендациях Польской гинекологической ассоциации (2012) рекомендуется применение гестагенов для профилактики преждевременных родов в одноплодных беременностях: 1) у беременных с преждевременными родами в анамнезе и шейкой матки длиной более 25 см – 17-альфа-гидроксипргестерона капроат внутримышечно в дозировке 250 мг/неделю; 2) у беременных с преждевременными родами в анамнезе и/или шейкой матки длиной менее 25 см – вагинально прогестерон 90–200 мг/сутки [14]. В соответствии с приказом №624 МЗ Украины (2008), при лечении привычного невынашивания беременности для профилактики ПР рекомендуется лечение состояний, которые сопровождаются дефицитом эндогенного прогестерона (недостаточностью лютеиновой фазы).

Применение прогестерона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

Даже при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота самопроизвольных абортс составляет 20–45%, частота ПР – 18–36%, причем одной из причин этого является дефицит прогестерона [23]. В Кокрановском обзоре [76] была подтверждена целесообразность поддержки лютеиновой фазы при ЭКО с использованием агонистов ГнРГ: клинические данные об исходах ЭКО были существенно лучше при дополнительном использовании гонадотропина хорионического (ГХЧ) или прогестерона по сравнению с использованием только ГнРГ. Наименее эффективным оказался пероральный прием, результаты при в/м и вагинальном пути введения статистически не отличались [76, 77]. Одним из механизмов протективного действия прогестерона является адекватная подготовка эндометрия к имплантации. Полноценное развитие пиноподий – маркера окна имплантации – было отмечено при использовании микронизированного прогестерона (ЛЮТЕИНА, вагиналь-

ные таблетки, 500 мг/сут. в 2 приема) [78]. Было установлено [79], что у женщин, страдающих бесплодием в сочетании с очаговым аденомиозом, применение ЛЮТЕИНЫ вагинально по 100 мг 2 раза в день (5–25 день менструального цикла, 3 мес.) с целью подготовки к программе ЭКО приводило к подавлению секреции эстрогенов и пролиферативных процессов в эндометриоидных гетеротопиях, что способствовало повышению частоты имплантаций на 12% и благоприятно сказывалось на частоте вынашивания беременности и родов. При использовании протоколов, в которых не использовались аналоги ГнРГ (без дефекта лютеиновой фазы), потребности в применении гестагенов не было [80–82].

В программах донорства ооцита женщины реципиенты нуждаются в применении прогестерона, причем для нормального развития эндометрия они нуждаются в использовании также и эстрогенов, чередующихся с прогестероном [83, 84]. При оценке различных лекарственных форм и путей введения прогестерона в циклах донации ооцита установлено, что показатели сывороточного прогестерона после орального его применения были ниже, чем после в/м или вагинального введения [39]; лекарственная форма прогестерона для сублингвального применения, в отличие от орального, имела эффективность, сопоставимую с наблюдавшейся при в/м введении [85].

В США, Европе [86] и других странах микронизированный вагинальный прогестерон одобрен для поддержки беременности в I триместре у пациенток после ВРТ. 408 центров в 82 странах мира (284 600 циклов ЭКО; Западная Европа, США, Канада, Африка и др.), в 77% случаев назначали своим пациенткам именно вагинальный прогестерон. Важно, что синтетические гестагены (в т.ч. дидрогестерон) не фигурируют среди назначений репродуктологов в этих странах [87, 88]. Рекомендации по продолжительности применения прогестерона при ЭКО варьируют: рекомендуются как короткие, так и более длительные курсы его применения.

Одним из широко применяемых препаратов микронизированного прогестерона является ЛЮТЕИНА (Адамед, Польша), зарегистрированный в Украине с 2006 года.

Подводя итоги проведенного анализа литературы, можно выделить несколько заслуживающих внимания отличительных особенностей этого препарата:

- Содержит натуральный прогестерон, идентичный вырабатываемому в организме.
- Микронизированная форма прогестерона в препарате обеспечивает хорошее проникновение через слизистые оболочки и, соответственно, высокую его биодоступность.
- Имеет 2 лекарственных формы: вагинальные таблетки 50 мг и сублингвальные таблетки 50 мг, что позволяет выбрать путь введения, более предпочтительный пациенткой.

Сублингвальная лекарственная форма является инновационной для прогестерона и имеется только у препарата ЛЮТЕИНА (Адамед).

Обе лекарственных формы – сублингвальная и вагинальная – обеспечивают попадание микронизированного прогестерона в организм, минуя печень, что позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень, увеличить биодоступность микронизированного прогестерона, уменьшить применяемые дозировки, нагрузку на печень и, соответственно, риск проявления гепатотоксичности.

При использовании вагинальных таблеток, благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов, создается «эффект первого прохождения через матку»: при невысоких концентрациях прогестерона в сыворотке создаются высокие концентрации в эндометрии, обеспечивая высокую клиническую эффективность прогестерона при использовании в небольших дозах.

При использовании вагинальных таблеток, благодаря невысокому уровню прогестерона в сыворотке крови, препарат проявляет хорошую

переносимость, практически не вызывая системных метаболических побочных эффектов, характерных для энтеральных и парентеральных лекарственных форм прогестерона (влияния на свертываемость крови, углеводный и липидный обмен, задержку жидкости и пр.).

При использовании вагинальных таблеток редко встречаются местные побочные эффекты.

При использовании сублингвальных таблеток сохраняются преимущества энтеральной лекарственной формы (удобство применения, соответственно, более высокое качество жизни), но нет ее главного недостатка – эффекта первого прохождения через печень, следствием чего являются снижение биодоступности прогестерона и потребность в повышении дозы.

Дозировка 50 мг в обоих видах таблеток – сублингвальных и вагинальных – позволяет обеспечить подбор дозы препарата в зависимости от конкретной ситуации, поддержание его концентрации в организме на нужном уровне (прием сублингвальных таблеток 3–4 раза в день), а также создает возможность постепенной отмены препарата, которая нередко рекомендуется при использовании гормональных препаратов.

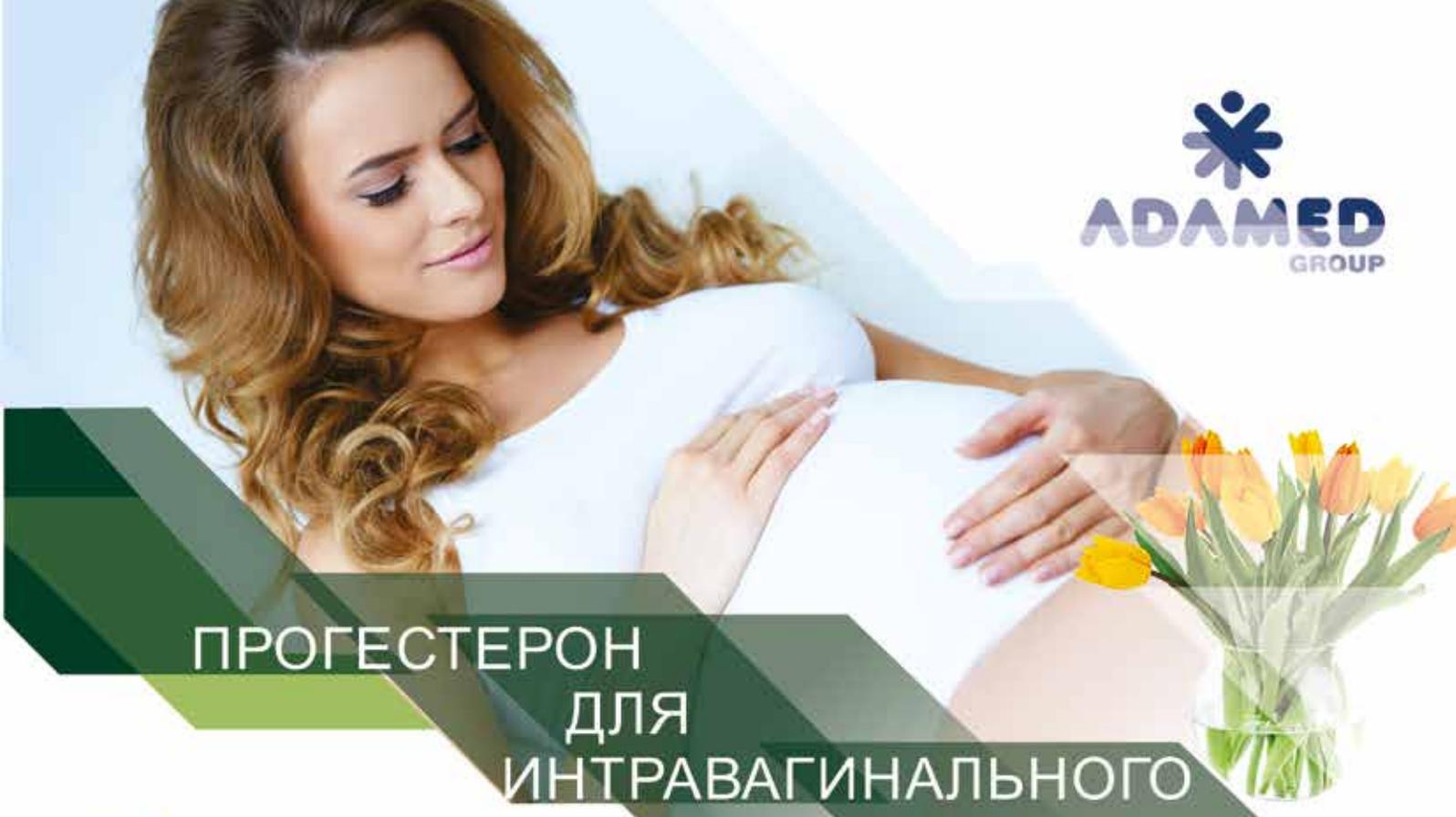
Активность препарата ЛЮТЕИНА при использовании для поддержки лютеиновой фазы изучена в ряде исследований, где препарат сравнивался с референтными препаратами, и показана сходная или более высокая клиническая эффективность.

Микронизированный прогестерон – действующее вещество препарата ЛЮТЕИНА – не обладает тератогенной и мутагенной активностью.

Существенным преимуществом препарата ЛЮТЕИНА является его ценовая доступность, что, наряду с отмеченными выше эффективностью и хорошей переносимостью, является немаловажным критерием при выборе препарата для длительного лечения. ■

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «3 турботаю про Жінку», №5 (53), июль 2014 г., стр. 1–3.



ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ
Лютеина
100 И 200МГ

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 женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток): 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 аборт 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 аппликатора 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 тромбозомболия; кровоизлияние в мозг.

Лекарственные взаимодействия:

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

РК-ЛС-5 № 021469, 021468 от 25.06.2015г. до 25.06.2020г.

Первые результаты молекулярно-генетической диагностики синдрома X-фрагильной хромосомы в РК



Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.Т. Садырбекова, А.В. Ге, А.Г. Байысбекова
Центр Молекулярной медицины, г. Алматы

Впервые в РК внедрен молекулярно-генетический метод диагностики экспансии повторяющейся CGG-последовательности в гене FMR1. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения обязательной молекулярно-генетической диагностики синдрома X-фрагильной хромосомы при нарушениях репродуктивной функции и безэффективности ЭКО, у всех доноров яйцеклеток. Выявленные нарушения в экспансии CGG повторов в гене FMR1 требуют последующей обязательной пренатальной и предимплантационной диагностики синдрома FRAX.

Синдром X-фрагильной хромосомы (синдром Мартина-Белла, синдром FRAXA) – одна из наиболее частых причин наследственной умственной отсталости, аутизма, нарушения фертильности у женщин и неврологических расстройств в пожилом возрасте. По данным популяционных исследований частота встречаемости данной патологии в различных этнических группах составляет, в среднем, 1:4000 среди лиц мужского пола и 1:8000 среди женщин [1, 2].

Синдром FRAXA впервые описан в 1934 году Дж. Мартином и Джулией Белл [3], в 1969 году цитогенетик Н. Lubs обнаружил вторичную перетяжку на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq27-28 у больного с синдромом Мартина-Белл [4]. В 1991 г. был клонирован ген FMR1, содержащий ломкий участок FRAXA. Ген содержит 17 экзонов и занимает около 38 т.п.н. геномной ДНК. В состав первого экзона FMR1 входит протяжённый тринуклеотидный повтор CGG, расположенный в области CpG-островка гена [5].

Последующие научные исследования показали, что основной молекулярной причиной блока продукции белка FMRP (fragile X-mentalretardation protein) и развития синдрома FRAXA является экспансия тринуклеотидных повторов CGG, локализованных в 5'-нетранслируемой области гена FMR1 [5]. Одной из основных функций белка FMR1 является участие в процессе образования холинергических нейронов для лимбической системы, в развитии аксонов, формировании синапсов, появлении и развитии нервных связей [6, 7], что играет важную роль в обучении и запоминании, формирует интеллектуальный уровень человека [8].

Как описано в ряде научных публикаций, у здоровых индивидуумов число тринуклеотидных повторов в гене FRAXA составляет от 5 до 44, от 40 до 55 повторов – «серая зона», в которой перекрываются нормальный вариант и премутация [9].

Увеличение их числа более 200 приводит к развитию полной мутации и проявлению синдрома ломкой X-хромосомы, про-

являющегося ранней задержкой умственного развития у лиц мужского пола [9]. Клинические признаки FRAXA характеризуется снижением когнитивных функций, наличием поведенческих расстройств и аутизма. Поведенческие нарушения проявляются гиперактивностью, двигательными стереотипиями и десоциализацией [10]. Заболевание является X-сцепленным, проявляется у лиц мужского пола, которые наследуют эту мутацию от матерей-носительниц.

Наличие от 55 до 200 CGG-повторов в гене FMR1 относится к мягким проявлениям синдрома X-фрагильной хромосомы и получило название «премутация FRAX», которая может проявляться в виде синдромов FXPOI (fragile X-associated primary ovarian insufficiency) и FXTAS (fragile X-tremor/ataxia) [10].

Синдром FXTAS проявляющееся поздними нейродегенеративными расстройствами, в виде мозжечковой атаксии, тремора, нарушением процессов запоминания, беспокойством, замкнутым поведением и снижением интел-

лекта. Данный синдром манифестирует, как правило, после 50 лет, встречается у лиц обоего пола, но у мужчин проявляется раньше и возникает чаще, чем женщин носителей премутации [9, 11].

Синдром FXPOI или синдром первичной недостаточности яичников при ломкой X-хромосоме, характеризуется преждевременной менопаузой, преждевременной яичниковой недостаточностью с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона, вторичным гипогонадальным гонадизмом [12].

По данным различных исследований, у женщин-носительниц премутации ранняя менопауза до 40 лет встречается в 20% случаев, прекращение менструации до 29 лет – в 30% и у 1% женщин с FXPOI менопауза возникает до 18 лет [13]. Клинически синдром FXPOI проявляется бесплодием, проявлениями дефицита эстрогенов – приливы, ночная потливость, диспареуния, также возникает более раннее начало остеопороза, нарушение функции эндотелия, раннее возникновению ишемической болезни сердца. Патогенетические механизмы возникновения преждевременного истощения яичников FXPOI до конца не изучены. На вероятность реализации синдрома FXPOI при носительстве премутации оказывают число повторов CGG, курение и наличие определенных генетических полиморфизмов [14, 15].

В связи с отсутствием специфических фенотипических проявлений, клиническая диагностика синдрома фрагильной X-хромосомы невозможна. Цитогенетические методы выявляют не более 30% случаев синдрома Мартина-Белл, поэтому основным методом диагностики являются современные высоко-разрешающие молекулярно-генетические методы. Эти методы являются сложными, высокозатратными и поэтому не доступны для медико-генетических

консультаций нашей страны. По этим причинам диагностика синдрома «ломкой» X-хромосомы в Республике Казахстан не проводилась.

Острая необходимость внедрения молекулярно-генетической диагностики синдрома Мартина-Белл связана с высокой частотой носительства этих мутаций в популяциях. В Израиле частота носительства премутаций гена FMR1 составляет 1 на 200 женщин [Toledano-Alhadefetal 2001], в США – 1 на 382 [Cronisteretal 2005], в европейской популяции 0,6% женщин имеют полную мутацию и 1,7% – премутацию гена FMR1. В среднем, 1 из 260 женщин и 1 из 830 мужчин в населении являются носителями премутации гена FMR1. Частота носительства и встречаемости этого наследственного заболевания в РК не известна. Отсутствие диагностики FRAX привело к тому, что носители полной мутации находятся в специализированных учреждениях без установленного диагноза, в этих семьях повторно рождаются больные дети, женщины с премутацией долго и безэффективно лечат бесплодие и делают бесполезные ЭКО.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная по стандартной методике из лимфоцитов периферической крови 12 обследуемых женщин с нарушениями репродуктивной функции.

Молекулярно-генетический анализ диагностики экспансии, повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1 проводили методом ПЦР с последующим электрофорезом на генетическом анализаторе 310 Applied Biosystem с использованием тест-системы TP-PCR Primers (Abbott Molecular).

Реакцию проводили в 20,0 мкл смеси, состоящей из: High GC PCR Buffer – 13,0 мкл; FMR1 TP-PCR primers – 0,8 мкл; RT-PCR

Enzyme Mix – 1,2 мкл; DNase/RNase-free water – 2,0 мкл; DNA – 3,0 мкл.

Аmplификация ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением специфических олигонуклеотидных праймеров проводилась на амплификаторе «Bio-Rad» (США). Post PCR анализ результатов проводился на генетическом анализаторе 310 Applied Biosystem в программе Gene Mapper IDv 3.2.

Полученные результаты

Проведен клинико-генетический анализ 12 обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции. Средний возраст обследуемых составил $30,8 \pm 2,78$ года. Национальный состав распределился следующим образом: казашки – 4 (33,3%), русские – 5 (41,7%), прочие национальности – 3 (25,0%). Соматический анамнез был отягощен хроническим пиелонефритом, хроническим бронхитом у 4 женщин (33,3%). Анализ исходов беременностей выявил тяжелые нарушения репродуктивной функции. Так, среднее число беременностей на 1 обследуемую составило всего лишь $1,5 \pm 0,89$; из них среднее число родов – $0,58 \pm 0,06$; среднее число самопроизвольных ранних выкидышей – $0,92 \pm 0,1$.

Эффективность репродукции в группе обследуемых оказалась очень низкой, среднее число детей составило $0,58 \pm 0,06$. Бесплодие отмечено у 6 (50,0%) женщин, из них первичное – у 4 (66,7%), вторичное – у 2 (33,3%). В связи с наличием бесплодия 6 обследуемых обратились в клиники ЭКО. Проведено 18 программ переноса эмбриона, среднее число которых на 1 обследуемую составило $3,0 \pm 0,53$. Из них 14 (77,8%) оказались безэффективными, беременность подтверждена только в 4 (22,2%) случаях, которые в 100% закончились самопроизвольными ранними выкидышами. В группе обследуемых родилось 7 детей, из них у 1 (14,3%) ребенка

Таблица 1. Число выявленных повторов CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1

Число CGG повторов	N	Среднее число CGG-повторов	%, ±
5–44 повтора – норма	4	30	33,3±13,6
45–54 повтора – «серая зона»	2	50	16,7±10,7
55–200 повторов – премутация	6	73,3	50,0±14,4
>200 повторов – полная мутация	0	0	0

имеется недифференцированная умственная отсталость.

Показаниями для исследования явились: бесплодие и безэффективность ЭКО (83,4%), преждевременное истощение яичников (8,3%), наличие ребенка с недифференцированной умственной отсталостью (8,3%).

Полученные результаты молекулярно-генетического исследования приведены в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, нормальное число CGG-повторов обнаружено у 4 (33,3±13,6%) обследуемых; премутация – у 6 (50,0±14,4); полная мутация гена FMR1 не была выявлена. Требуется особое внимание, что 2 обследуемые женщины по числу CGG-повторов в гене FMR1 попали в так называемую «серую зону», что может с высокой вероятностью иметь клинические проявления, аналогичные носительству «премутации».

В целом, из общего числа обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции у 6 (50%) выявлены премутации, у 2 (16,6%) число тринуклеотидных повторов в гене FMR1 оказалось в «серой зоне». Анализ частоты встречаемости нарушений числа тринуклеотидных повторов в гене FMR1 показал, что при безэффективности ЭКО и бесплодии, премутации встретились у 4 (40%), причем дополнительно у 2 (20%) обнаружена «серая зона». При наличии синдрома преждевременного истощения яичников и рождении ребенка с недифференцированной умственной отсталостью, премутации были выявлены в 100% случаев.

Приведены 2 клинических

наблюдения, отражающие наиболее часто встречающиеся клинические проявления синдрома FXPOI.

Клинический случай 1. Пациентка Д., 30 лет, русская, обратилась по поводу привычного невынашивания беременности и рождением ребенка с недифференцированной умственной отсталостью. Соматический анамнез не отягощен. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Наследственность не отягощена. Состоит в неродственном браке. Менструальная функция без особенностей. Гинекологический анамнез не отягощен. Акушерский анамнез – имела 7 беременностей, из них – 1 срочные роды умственно отсталым ребенком и 6 замерших беременностей в сроки до 6–7 недель. Направлена на молекулярно-генетическое исследование, которое обнаружило наличие 70 CGG-повторов в гене FMR1. Выставлен генетический диагноз: Премутация в гене FMR1.

Клинический случай 2. Пациентка К., 35 лет, казашка, обратилась на медико-генетическую консультацию по поводу бесплодия и безэффективности ЭКО, преждевременного истощения яичников. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Соматические заболевания – хронический тонзиллит, аутоиммунный тиреоидит. Наследственность отягощена – имеет двоюродного брата по материнской линии с синдромом Дауна (умер в возрасте 7 лет). Состоит в браке, не родственник. Муж здоров. Гинекологический анамнез – позднее менархе – с 16 лет,

установились сразу, через 28 дней, длительность – 5 дней. В 2013 г. проведена резекция яичников по поводу синдрома поликистоза яичников.

Акушерский анамнез – отмечает первичное бесплодие в течение 6 лет. В течение 4 лет проведено 8 попыток ЭКО, из них 6 – безэффективных, 2 закончились самопроизвольными ранними выкидышами в сроки до 5–6 недель. Проведенное молекулярно-генетическое исследование обнаружило наличие 82 триплетных CGG-повторов в гене FMR1. Выставлен генетический диагноз: Премутация в гене FMR1. Синдром FXPOI.

Медико-генетическое консультирование при синдроме хрупкой Х-хромосомы представляет значительные трудности. 50% женщин – носительниц премутации в гене FMR1 могут передавать мутантный ген последующему поколению с высокой вероятностью экспансии числа CGG-повторов и полной клинической картиной синдрома FRAX [15]. Женщины, находящиеся в «серой зоне» также попадают в группу риска по рождению детей с синдромом Х-ломкой хромосомы, т.к. число CGG-повторов увеличивается с каждым последующим поколением. Следовательно, при подтверждении диагноза FRAX, носительницам премутаций и мутаций, а также в «серой зоне», рекомендуется обязательная предимплантационная или пренатальная молекулярно-генетическая диагностика синдрома Х-фрагильной хромосомы.

В связи с высокой частотой носительства премутации

в гене FMR1, в среднем, до 1 на 200 и 1 на 300 человек, Американский Колледж Акушерства и Гинекологии (ACOG) 2010 г. рекомендует молекулярно-генетический анализ экспансии, повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1 в качестве скринингового теста для всех супружеских пар, а для доноров яйцеклеток – данный тест является обязательным [16].

Таким образом, впервые в РК отработан и внедрен молекулярно-генетический метод диагностики экспансии, повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1, анализ первых результатов которого показал высокий вклад данной генетической патологии в этиологию нарушений репродуктивной функции.

Выводы

В целом, из общего числа обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции у 8 (66,7%) были обнаружены нарушения числа CGG-повторов в гене FMR1, из них – у 6 (75%) выявлены премутации, у 2 (25%) число тринуклеотидных повторов в гене FMR1 оказалось в «серой зоне».

При наличии синдрома преждевременного истощения яичников и рождении ребенка с недифференцированной умственной отсталостью, премутации были выявлены в 100% случаев.

Частота нарушений числа CGG-тринуклеотидных повторов в гене FMR1, включая «серую зону», у женщин с нарушениями репродуктивной функции и безэффективным ЭКО составило $60,0 \pm 9,3\%$.

Высокая вероятность экспансии числа CGG-повторов в гене FMR1 и полной клинической картиной синдрома FRAX у носительниц премутаций и мутаций, а также в «серой зоне», требует обязательной предимплантационной или пренатальной молекулярно-генетической диагностики синдрома X-фрагильной хромосомы.

Высокая частота носительства при высоком риске рождения умственно отсталых детей (FRAX) и значимый вклад премутации в гене FMR1 в причину безэффективности ЭКО, подтверждает рекомендации ACOG о необходимости молекулярно-генетического обследования уже при первой неэффективной попытке ЭКО и обязательного анализа экспансии CGG-повторов в гене FMR1 доноров яйцеклеток. ■

Список литературы

1. Franke P, Leboyer M., Gansicke M., Weiffenbach O., Biancalana V., Cornillet-Lefebvre P., Croquette M.F., Froster U., Schwab S.G., Poustka F., Hautzinger M., Maier W. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res.* 1998; 80: 113–127.
2. Crawford D., Acuna J., Sherman S. FMR1 and the fragile X-syndrome: human genome epidemiology review. *Med Genet* 2001; 3: 359–371.
3. Martin J.P. & Bell J., «A pedigree of mental defect showing sex-linkage». *J. Neurol. Psychiat.* 1943; 6 (3–4): 154–157.
4. Lubs H.A. «A marker X-chromosome». *American Journal of Human Genetics.* 1969; 21 (3): 231–44.
5. Jin P., Warren S. Understanding the molecular basis of fragile X-syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 8–901.
6. Beilina A., Tassone F., Schwartz P.H., Sahota P., Hagerman P.J. Redistribution of transcription start sites within the FMR1 promoter region with expansion of the downstream CGG-repeat element. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 543–549.
7. Cummings C.J., Zoghbi H.Y. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000; 1: 281–328.
8. Bakker C., de Diego Otero Y., Bontekoe C. et al. Immunocytochemical and biochemical characterization of FMRP, FXR1P, and FXR2P in the mouse. *Exp Cell Res* 2000; 258: 162–170.
9. Monaghan K.G., Lyon E., Spector E.B., & American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Standards and Guidelines for fragile X-testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2013; 15 (7): 575–586.
10. Brunberg J.A., Jacquemont S., Hagerman R.J., Berry-Kravis E.M., Grigsby J., Leehey M.A., Tassone F., Brown W.T., Greco C.M., Hagerman P.J. Fragile X-premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23: 1757–1766.
11. Zhong N., Ju W., Pietrofesa J., Wang D., Dobkin C., Brown W.T. Fragile-X «gray zone» alleles: AGG patterns, expansion risks, and associated haplotypes. *Am J Med Genet*, 1996; 64: 261–265.
12. Berry-Kravis E., Lewin F., Wu J., Leehey M., Hagerman R., Hagerman P., Goetz C.G. Tremor and ataxia in fragile X-premutation carriers: blinded videotape study. *Ann Neurol*, 2003; 53: 616–623.
13. Spath M.A., Feuth T.B., Allen E.G., Smits A.P., Yntema H.G., van Kessel A.G., Braat D.D., Sherman S.L., Thomas C.M.: Intra-individual stability over time of standardized anti-Müllerian hormone in FMR1 premutation carriers. *Hum Reprod* 2011; 26: 2185–2191.
14. Bione S., Benedetti S., Goegan M., Menditto I., Marozzi A., Ferrari M., Toniolo D.: Skewed X-chromosome inactivation is not associated with premature ovarian failure in a large cohort of Italian patients. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1349–1351.
15. Gallagher J.C.: Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007; 14: 567–571.
16. Marozzi A., Vegetti W., Manfredini E., Tibiletti M.G., Testa G., Crosignani P.G., Ginelli E., Meneveri R., Dalpra L. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X-premutation. *Hum Reprod*, 2000; 15: 197–202.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No.469: Carrier screening for fragile X-syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct; 116 (4): 1008–10. Allen E.G., Sullivan A.K.

Материнство изменяет головной мозг женщины

Многие женщины отмечают, что в период беременности их мыслительные способности несколько изменяются. Они замечают несвойственные им ранее эпизоды забывчивости, касающиеся врачебных назначений, адресов или телефонов. Такое состояние принято называть спутанностью сознания, индуцированной беременностью, и оно чаще всего вызвано несбалансированным питанием и нарушением распорядка сна и бодрствования. Итак, какие же изменения происходят с головным мозгом женщины в период беременности и после рождения ребенка?

В ходе исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Behavioral Neuroscience», американские ученые обратили внимание, что у рожениц часто имеет место увеличение структур головного мозга, связанных с мотивацией и поведением, и чем эмоциональнее роженицы реагировали на рождение ребенка, тем значительнее увеличивались структуры среднего мозга. Участниками исследования стали 19 женщин, рожавших в одной из американских больниц. Им проводили магнитно-резонансную томографию через 2-4 нед и 3-4 мес после родов. Средний возраст участниц составил 33 года, все они поддерживали грудное вскармливание. В ходе обследования ученые отметили, что у женщин происходило увеличение структур головного мозга, участвующее в формировании мотивации (гипоталамус), чувства награды и обработки эмоций (черная субстанция и миндалина), сенсорной интеграции (теменная доля коры) и суждения (префронтальная кора). Ученые отметили, что у взрослого человека увеличение объема серого вещества головного мозга обычно наблюдается только при интенсивном обучении, травматическом или инфекционном поражении мозга, а также в случае экстремальных изменений окружающей среды. Они предположили, что причиной выявленных изменений является специфичность гормонального фона женщины непосредственно после родов, в частности уровень эстрогена, окситоцина и пролактина. Это означает, что мотивация к заботе о ребенке, являющаяся отличительной чертой материнства, может быть не инстинктивным ответом, как принято считать, а результатом активно происходящих изменений в головном мозгу. Авторы исследования отметили, что полученные выводы следует подтвердить в ходе более крупных и репрезентативных работ, которые будут посвящены изучению взаимодействий между родителем и ребенком, причем взаимодействия между отцом и ребенком также рассматриваются перспективным объектом изучения.

Целью другого исследования, проведенного учеными Университета Торонто (University of Toronto), Канада, стало изучение изменений, возникающих в миндалине головного мозга женщин в то время, когда они смотрели на своих и на чужих детей. Исследователи проанализировали активность головного мозга у 22 ма-



терей и выявили, что вид собственных детей чаще всего ассоциирован с возникновением чувства удовлетворения материнством, улучшением настроения, ощущением получения позитивного опыта. Такие изменения были характерны только для женщин с повышенной активностью миндалин. Если же за время материнства у женщин не изменялось функциональное состояние данной части головного мозга, это негативно повлияло на связь между ними и детьми. Материнский опыт у таких женщин отличался низким качеством, у них наблюдался высокий уровень стресса и тревожности.

В ходе данной работы ученые обратили внимание, что послеродовая депрессия часто ассоциирована с изменением чувствительности рецепторов в миндалине головного мозга и других структурах, входящих в состав допаминовой системы поощрения. Они отметили, что в формирование материнской любви вовлечены те же неврологические процессы, которые активируются при возникновении романтических чувств. А решающую роль в данном процессе играет «гормон любви» окситоцин. И в целом большинство процессов, происходящих в миндалине головного мозга женщины, недавно ставшей матерью, обусловлено влиянием различных гормонов. Тех гормонов, которые высвобождаются в момент родов и при грудном вскармливании. Именно они обеспечивают формирование эмоциональной взаимосвязи между матерью и ребенком. Пики синтеза окситоцина наблюдаются и в период беременности, что приводит к стимуляции зон мозга, содержащих большое количество специфических рецепторов, которые затем будут активироваться в ответ на вид и запах ребенка.

Таким образом, можно утверждать, что обычный рутинный уход за ребенком приводит к активации и увеличению объема отдельных зон головного мозга женщины.

Barrett J., Wonch K.E., Gonzalez A. et al. (2012) *Maternal affect and quality of parenting experiences are related to amygdala response to infant faces*. *Soc Neurosci.*, 7(3): 252–268.

Borrelli L. (2016) *Pregnancy and the female brain: giving birth leads to increase in gray matter for mothers*. *Medicaldaily*, April 26 (<http://www.medicaldaily.com/giving-birth-gray-matter-pregnancy-brain-383478>).

Kim P., Leckman J.F., Mayes L.C. et al. (2010) *The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period*. *Behav. Neurosci.*, 124(5): 695–700.

Юлия Котикович

Вагилак

Интимное здоровье женщины

Оральный пробиотик для приема внутрь, нормализующий микрофлору влагалища

Уникальная лекарственная форма – капсула для приема внутрь!

Самая высокая дозировка – 10 миллиардов живых лактобацилл!

- Высокая эффективность в лечении вагинальных дисбактериозов, подтвержденная многочисленными исследованиями и многолетним опытом применения в США, Канаде, Японии и странах Европы;
- Восстановление здоровой микрофлоры влагалища через 2 недели после начала лечения;
- Низкая частота рецидивов заболеваний женской половой сферы;



Представительство ЯЗРАН - ГАЛЕНОКИ ЛАБОРАТОРИЙ в.о.
060059, Алматы, ул.Жаманова, 126.
тел. +7 727 271 60-44, 227-59-82
www.jzaran.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания щитовидной железы не влияют на фертильность женщины

Субклинический гипотиреоз и аутоиммунный тиреодит не оказывают значимого влияния на способность женщины к зачатию и вынашиванию ребенка – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Национального института детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development), США, проанализировав результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, посвященного изучению влияния ацетилсалициловой кислоты на гестацию и репродуктивность. Результаты работы представлены онлайн в «Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism».

Несмотря на то что о пагубном влиянии гипотиреоза на состояние фертильности известно давно, точный механизм воздействия гормонов щитовидной железы на этиологию заболеваний репродуктивной сферы остается до конца не изученным. В данный анализ ученые включили данные о 1193 здоровых женщинах (возраст – 18-40 лет), активно пытающихся зачать ребенка, у которых в анамнезе были 1-2 случая самостоятельно прервавшейся беременности, и не имеющих симптомов бесплодия. Никакого медикаментозного вмешательства в ходе исследования в отношении этих участниц не осуществлялось. Основными результатами являлись изменение уровня хорионического гонадотропина, признаки прервавшейся

беременности (биохимические или клинические) и рождение живого ребенка. Участницы имели регулярный менструальный цикл продолжительностью 21-42 дня, наблюдение за ними осуществляли в течение 6 циклов, в ходе которых испытуемые предпринимали попытки к зачатию ребенка, и на протяжении всей беременности – в случае ее наступления.

Проанализировав исходные данные и полученные результаты, ученые отметили, что повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) ($\geq 2,5$ мЕд/л) не приводит к повышению риска самопроизвольного прерывания беременности или снижению вероятности рождения живого ребенка. После учета возраста и массы тела женщин относительный риск (ОР) самопроизвольного аборта при повышенном уровне ТТГ составлял 1,07 по сравнению с участницами с нормальным уровнем гормона, а вероятность рождения ребенка – 0,97. Уровень ТТГ не определял и способность к зачатию. Так, ОР наступления беременности у женщин с уровнем ТТГ $\geq 2,5$ мЕд/л составлял 1,09 по сравнению с участницами с более низким уровнем гормона. Результаты остались неизменными и после учета возраста и массы тела женщин. Более того, ученые отметили, что наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы также не оказывает значимого влияния на вероятность наступления беременности (ОР 1,11). В целом, у женщин с антителами к тиреоидной пероксидазе риск самопроизвольного прерывания беременности или рождения живого ребенка такой же, как у их сверстниц без аутоиммунного тиреоидита (ОР 0,9 и 1,04 соответственно).

Ученые под руководством доктора Санни Л. Мамфорда (Sunni L. Mumford) отметили, что результаты, полученные в ходе данной работы, очень важны для решения определенных клинических проблем. Они полностью подтверждают рекомендации Американского конгресса акушеров и гинекологов (American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) о том, что у здоровых женщин с низким риском развития патологий щитовидной железы тиреоидная функция не нуждается в дополнительном обследовании. Они обратили внимание, что участницами данной работы были исключительно здоровые женщины, без признаков гинекологических расстройств, имеющие беременность в прошлом.

Buckley R. (2016) *Subclinical or autoimmune hypothyroidism no barrier to conception, live birth.* Medscape, April 13 (<http://www.medscape.com/viewarticle/861836>).

Plowden T.C., Schisterman E.F., Sjaarda L.A. et al. (2016) *Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth.* J. Clin. Endocrinol. Metabol., March 29 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua





ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
СУБЛИНГВАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ



Лютеина

Прогестерон

50МГ

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

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

Фемилекс®

Молочная кислота для
восстановления вагинального pH
и микрофлоры



- Обеспечивает нормальную кислотность влагалищной среды
- Создает условия для восстановления собственной лактофлоры
- Подавляет рост патогенной флоры
- Способствует повышению естественной защиты влагалища от половых инфекций

Состав: один суппозиторий вагинальный содержит
кислота молочная – 100 мг
полиэтиленоксид – 1500
полиэтиленоксид – 400

Молочная кислота является естественным продуктом жизнедеятельности молочнокислых бактерий влагалища и обеспечивает pH влагалищного секрета в диапазоне 3,5-4,5

Показания к применению

- для нормализации нарушений микрофлоры и pH влагалища
- при бактериальном вагинозе (в составе комплексной терапии)

Способ применения и дозы

Интравагинально. Один раз в сутки.
Курс лечения 10 дней.

Побочные действия: аллергические реакции, жжение во влагалище, проходящее после отмены препарата

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, кандидозный вульвовагинит, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации

Условия отпуска из аптек: Без рецепта

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению

РК-ЛС-5 №020296 от 20.01.2014 г.
до 20.01.2019 г.

Хватит гадать
на ромашке!

Гексикон®

Предупреждает и лечит
инфекции у женщин



- Предупреждает инфекции у женщин
- Применяется для лечения гинекологических заболеваний
- Безопасен для беременных и в период лактации

Состав: один суппозиторий вагинальный содержит
хлоргексидина биглюконат – 16 мг
полиэтиленоксид – 1500
полиэтиленоксид – 400

- Гексикон не нарушает функциональную активность лактобактерий
- Гексикон сохраняет активность в присутствии крови и гноя

Показания к применению

- профилактика инфекций у женщин
- профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве-гинекологии (перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родами и аборт, до и после установки внутриматочной спирали, до и после прижигания шейки матки, перед внутриматочными исследованиями)
- лечение бактериального вагиноза, кольпитов, эрозий шейки матки, зуда вульвы, в том числе в период беременности и лактации

Способ применения и дозы

Интравагинально.

Для лечения: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, в течение 7-10 дней.
При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.

Для профилактики инфекций, передаваемых половым путем:

1 суппозиторий не позднее 2 часов после незащищенного полового акта.

Побочные действия: аллергические реакции, зуд, проходящие после отмены препарата

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, девочки до начала менструального цикла

Особые указания: Беременность и лактация

Препарат не противопоказан во время беременности и в период лактации

Условия отпуска из аптек: Без рецепта

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению
РК-ЛС-5 №016118 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г.



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство АО «Нижфарм»
050043, Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан-Танури, 556
тел.: (727) 2222-100, факс: (727) 398-64-95
e-mail: almaty@stada.kz

STADA
Стандарт
немецких препаратов

