

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Акимкин В. Г.
Радзинский В. Е.
Гомберг М. А.
Роговская С. И.
Андреева Е. Н.
Липова Е. В.
Петунина Н. А.
Тихомиров А. Л.
Подзолкова Н. М.
Долгушина В. Ф.
Белокриницкая Т. Е.
Дибиров М. Д.
Сутурина Л. В.
Хамошина М. Б.
Дубинская Е. Д.
Никитин А. Г.
Пестрикова Т. Ю.
Артымук Н. В.
Викторов Д. А.
Волков В. Г.
Евтушенко И. Д.
Тапильская Н. И.
и другие

Весна Кесик

Интервью с президентом Европейского общества
гинекологической онкологии 2009–2015 гг., основателем
Ассоциации гинекологической онкологии Сербии
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 8 (125) — № 9 (126), 2016

При поддержке



Ассоциации гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
№ 8 (125) — № 9 (126), 2016 год

Включен в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология

ХАМОШИНА М. Б.,
д. м. н., профессор, Российский университет дружбы народов

Редактор рубрики «Болезни влагалища и шейки матки»

РОГОВСКАЯ С. И.,
д. м. н., профессор

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология

АНДРЕЕВА Е. Н.,
д. м. н.

АНЦИФЕРОВ М. Б.,
д. м. н., профессор

ДЕДОВ И. И.,
д. м. н., профессор, академик РАН

МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.,
д. м. н., профессор, академик РАН

ПЕТУНИНА Н. А.,
д. м. н., профессор

ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.,
д. м. н., профессор

РАДЗИНСКИЙ В. Е.,
д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

САВЕЛЬЕВА Г. М.,
д. м. н., профессор, академик РАН

СЕРОВ В. Н.,
д. м. н., профессор, академик РАН

СУТУРИНА Л. В.,
д. м. н., профессор

ФАТКУЛЛИН И. Ф.,
д. м. н., профессор

ШЕСТАКОВА М. В.,
д. м. н., профессор, академик РАН

С полной версией списка членов редакционного совета журнала «Доктор.Ру» можно ознакомиться на сайте www.medicina-journal.ru

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



Хамошина Марина Борисовна

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор

И снова мы с вами, дорогие читатели!

Ключевое слово номера журнала, который вы держите в руках, — профилактика. «Будущее принадлежит медицине профилактической» — эти слова выдающегося хирурга Н. И. Пирогова

как нельзя более точно определяют вектор деятельности современной медицинской науки и практики. Говоря о профилактике, мы прежде всего подразумеваем предупреждение развития злокачественных заболеваний, ранние стадии которых сегодня успешно поддаются лечению. Вас, несомненно, заинтересуют представленные в номере первые результаты Всероссийского проекта «Женщины бальзаковского возраста: между онконебрежностью и онкофобией», прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы, новые возможности клинициста в партизанской войне против ВПЧ-инфекции у женщин и мужчин. Профилактика — это предупреждение и рецидивов болезней или их осложнений, и прогрессирования последствий тех или иных патологических состояний. Речь об этом пойдет в публикациях, посвященных пролапсу гениталий, менопаузальному синдрому, синдрому поликистозных яичников, применению антибиотиков в клинической практике.

Говоря о профилактике, предупреждении, защите в медицине, мы всегда подразумеваем профессионализм, стремление к новым знаниям, ответственность, равнодушие, активную гражданскую позицию. Все это в полной мере присуще удивительной женщине, доктору медицинских наук, профессору Весне Кесик, эксперту международного уровня, основателю Ассоциации гинекологической онкологии Сербии и руководителю поликлинического отделения Института акушерства и гинекологии Клинического центра Республики Сербия. Интервью госпожи Кесик, которая видит «будущее профилактики рака шейки матки в сочетании скрининга и вакцинации», предоставляет шанс из первых рук узнать мнение представителя руководства Европейского общества гинекологической онкологии об актуальных возможностях профилактики рака репродуктивных органов и не только об этом. Оно, несомненно, вызовет ваш интерес.

Выпуск каждого номера журнала для профессионалов столь элитных медицинских специальностей, как акушерство и гинекология, эндокринология, — дело непростое. Создание блока статей, содержащих итоги научного труда, честную и доказательную информацию, которая публикуется в рецензируемом издании, — это тоже своего рода профилактика, работа над ошибками, непрерывный информационно-образовательный процесс, направленный на повышение нашего с вами профессионального уровня, уважаемые коллеги. Я искренне благодарю уважаемых авторов и сотрудников редакционного коллектива профессионалов, вложивших частичку своей души в этот номер.

Желаю вам интересного и познавательного чтения, профессиональных побед и неизменно хорошего настроения!

MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1 Prof. M. B. Khamoshina: "This issue focuses on prevention..."

INTERVIEW

- 4–5 Prof. Vesna Kesic: "Cervical cancer is one the most socially significant diseases, its prevalence indicates how much the society is concerned about the women's welfare..."

VAGINAL AND CERVICAL DISORDERS

- 6–10 **First Results of Pan-Russian Project "Attitudes to Cancer in Middle-Aged Women: From Neglect to Phobia".**
S. I. Rogovskaya, S. P. Mashovets, N. B. Moskvina, V. G. Akimkin, N. V. Artyumuk, T. N. Bebneva, T. E. Belokrinitskaya, N. I. Frolova, V. G. Volkov, A. G. Galenko, V. F. Dolgushina, I. D. Evtushenko, L. I. Korolenkova, M. S. Krapivina, I. I. Kukarskaya, E. Yu. Lebedenko, E. V. Ledina, A. V. Ledina, E. V. Lipova, N. V. Mingaleva, K. V. Minkevich, I. V. Molchanova, A. V. Mukhotina, A. I. Pashov, T. Yu. Pestrikova, N. M. Podzolkova, V. V. Korennaya, V. E. Radzinsky, M. B. Khamoshina, E. A. Sandakova, L. V. Sutturina, M. N. Tishina, L. V. Tkachenko, I. F. Fatkullin, G. I. Filippova, A. F. Mikhelson
- 11–15 **Management of Patients with Mild Cervical Dysplasia: Potentials of Argon-Plasma Ablation Therapy.**
S. I. Rogovskaya, A. V. Ledina, T. N. Bebneva, A. Kh. Gaidarova
- 16–19 **Insight into Anogenital Warts: Prevalence in Russia and Prevention.**
M. A. Gomberg

GYNECOLOGY

- 21–24 **Anatomical Features of Pelvic-Floor Structures in Patients with Early Stages of Pelvic Organ Prolapse.**
E. D. Dubinskaya, S. N. Kolesnikova, I. A. Babicheva, N. S. Pyatykh
- 26–31 **Prevention of Infectious Complications in Era of Antimicrobial Resistance.**
G. B. Dikke, S. M. Semyatov, Soyunov M. A.
- 32–37 **New Treatment Options for Women with Uterine Leiomyoma and Reproductive Disorders.**
I. F. Fatkullin, A. R. Bakanova, N. A. Ilizarova, A. A. Galeev
- 38–43 **Noninvasive Prenatal Determination of Fetal Gender and Rhesus Factor: Results of Multicenter Study.**
A. N. Toporovsky, A. G. Nikitin, D. A. Viktorov, A. G. Konoplyannikov

INTERDISCIPLINARY APPROACH

- 44–46 **Simultaneous Operation for Inflamed Meckel's Diverticulum During Third Trimester of Pregnancy.**
M. D. Dibirov, Yu. D. Vuchenovich, M. I. Vasilchenko, T. Yu. Sych, A. L. Tikhomirov, A. N. Krizhanovskaya

SIMPOSIUM

- 47–51 **Personalized Approach to Hormone Therapy During Menopause Transition and in Patients with Premature Ovarian Failure.**
N. I. Tapilskaya, M. B. Khamoshina, I. G. Shestakova

ENDOCRINOLOGY

- 52–56 **Modern Prognostic Models for Risk Stratification of Thyroid Cancer.**
S. V. Novosad, M. O. Rogova, N. S. Martirosyan, N. A. Petunina
- 57–62 **Association Between Sleep and Metabolic Disorders in Patients with Polycystic Ovary Syndrome.**
Yu. S. Absatarova, E. V. Sheremetieva, E. N. Andreeva

62 LIST OF ABBREVIATIONS

63–66 NEWS

67–68 MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
No. 8 (125) — No. 9 (126), 2016

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology
M. B. KHAMOSHINA

Column Editor
Vaginal and cervical disorders
S. I. ROGOVSKAYA

Editorial Board
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology

E. N. ANDREEVA
M. B. ANTSIFEROV
I. I. DEDOV
G. A. MELNICHENKO
N. A. PETUNINA
V. N. PRILEPSKAYA
V. E. RADZINSKIY
G. M. SAVELIEVA
V. N. SEROV
L. V. SUTURINA
I. F. FATKULLIN
M. V. SHESTAKOVA

Science Editors

M. A. Gomberg
I. N. Kostin
G. I. Kuntsevich
A. A. Popov
E. S. Sverdlova
Z. M. Sokhova
N. I. Tchernova
M. A. Tchechneva

Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Project Manager

O. V. Elisova, projekt@rusmg.ru

Editorial Board:

redaktor@rusmg.ru

Development Team

A. O. Kalinina, np@rusmg.ru

Photos: The photo on the front cover is printed with permission from Medix, a specialized Croatian medical journal (ISSN 1331-3002). Author: Mladen Pobi.

The photos on pages 1 and 4 come from the authors' personal archives.

The photos on pages 47, 63, 64 come from Nonprofit Partnership RUSMEDICAL GROUP archive

Journal Central Office

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency

Frequency: 12 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

Our site:

<http://medicina-journal.ru>

Научные редакторы Гомберг М. А., д. м. н., профессор
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Кунцевич Г. И., д. м. н., профессор
Попов А. А., д. м. н., профессор
Свердлова Е. С., к. м. н.
Сохова З. М., к. м. н.
Чернова Н. И., д. м. н.
Чечнева М. А., д. м. н.

Директор журнала Антониади Е. Г.,
antoniadi@rusmg.ru

Руководитель проекта Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

Редакция redaktor@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О.,
pr@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция Белесева Е. А.,
design@rusmg.ru

Фото на первой обложке печатается с разрешения хорватского специализированного медицинского журнала Medix (ISSN 1331-3002), фотограф: Младен Поби; на с. 1, 4 из личных архивов авторов, на с. 47, 63, 64 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции 107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ». Периодичность: 12 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей. Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366.

Электронная версия:
www.medicina-journal.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
№ 8 (125) — № 9 (126), 2016 ГОД

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1 Проф. М. Б. Хамошина: «Ключевое слово современной медицины — профилактика...»

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Профессор Весна Кесик: «Рак шейки матки — одно из важнейших социально значимых заболеваний, и его распространенность служит индикатором того, насколько общество заботится о женщинах...»

БОЛЕЗНИ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

6–10 **Всероссийский проект «Женщины бальзаковского возраста: между онконебрежностью и онкофобией»: первые результаты.**
Роговская С. И., Машовец С. П., Москвина Н. Б., Акимкин В. Г., Артымук Н. В., Бебнева Т. Н., Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Волков В. Г., Галенко А. Г., Долгушина В. Ф., Евтушенко И. Д., Короленкова Л. И., Крапивина М. С., Кукарская И. И., Лебедев Е. Ю., Ледин Е. В., Ледина А. В., Липова Е. В., Мингалева Н. В., Минкевич К. В., Молчанова И. В., Мухотина А. В., Пашов А. И., Пестрикова Т. Ю., Подзолкова Н. М., Коренная В. В., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Сандакова Е. А., Сутурина Л. В., Тишина М. Н., Ткаченко Л. В., Фаткуллин И. Ф., Филиппова Г. И., Михельсон А. Ф.

11–15 **Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргонеплазменной абляции.**
Роговская С. И., Ледина А. В., Бебнева Т. Н., Гайдарова А. Х.

16–19 **Распространенность аногенитальных бородавок в Российской Федерации и их профилактика: взгляд на проблему.**
Гомберг М. А.

ГИНЕКОЛОГИЯ

21–24 **Анатомические особенности структур тазового дна при ранних формах пролапса тазовых органов.**
Дубинская Е. Д., Колесникова С. Н., Бабичева И. А., Пятых Н. С.

26–31 **Профилактика инфекционных осложнений в эпоху антибиотикорезистентности.**
Дикке Г. Б., Семятов С. М., Союнов М. А.

32–37 **Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции.**
Фаткуллин И. Ф., Баканова А. Р., Илизарова Н. А., Галеев А. А.

38–43 **Неинвазивная пренатальная диагностика пола и резус-фактора плода (результаты многоцентрового исследования).**
Тороповский А. Н., Никитин А. Г., Викторов Д. А., Коноплянников А. Г.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

44–46 **Симультанная операция у беременной в III триместре по поводу воспаления дивертикула Меккеля.**
Дибиров М. Д., Вученович Ю. Д., Васильченко М. И., Сыч Т. Ю., Тихомиров А. Л., Крижановская А. Н.

СИМПОЗИУМ

47–51 **Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода.**
Тапильская Н. И., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

52–56 **Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы.**
Новосад С. В., Рогова М. О., Мартиросян Н. С., Петунина Н. А.

57–62 **Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников.**
Абсатарова Ю. С., Шереметьева Е. В., Андреева Е. Н.

62 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

63–66 **НОВОСТИ**

67–68 **ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ**

«Я вижу будущее профилактики рака шейки матки в сочетании скрининга и вакцинации»



Нобелевский лауреат,
профессор Харальд цур Хаузен
с профессором Весной Кесик

Весна Кесик — доктор медицинских наук, руководитель поликлинического отделения Института акушерства и гинекологии Клинического центра Республики Сербия, профессор медицинского факультета Белградского университета, основатель и первый президент Ассоциации гинекологической онкологии Сербии. В течение многих лет член правления, в 2009–2015 гг. — президент Европейского общества гинекологической онкологии.

— **Уважаемая г-жа Кесик, расскажите, как складывался Ваш путь в медицине.**

— В юности у меня было просто желание помогать людям, изучать медицину как науку. На старших курсах медицинского факультета Белградского университета мне стали интересны проблемы рака, я даже провела летние каникулы, работая волонтером в Национальном институте онкологии и радиологии, видела себя в роли ученого, придумывающего гениальную систему лечения лейкемии или чего-то подобного. После окончания вуза ничего подходящего в области общей онкологии я найти не смогла и начала работать в Институте акушерства и гинекологии, где в сотрудничестве с Институтом онкологии и радиологии сейчас проводят хирургическое лечение большинства онкологических пациенток нашей страны.

Считаю очень важным опыт, полученный в ходе моей учебы и практики за рубежом: в больнице Хаммерсмит (Лондон) под руководством научного руководителя моей диссертации Уильяма Патрика Суттера¹; в Норвежском радиологическом госпитале, где моим наставником был Клес Гёран Тропе². Не менее значимой для меня была работа в Европейской школе онкологии, Европейской ассоциации по исследованию рака, Американском

обществе по кольпоскопии и патологии шейки матки.

Благодаря накопленным знаниям я стала применять лапароскопию и биопсию сторожевого лимфатического узла, позволяющие сохранить фертильность женщин с онкогинекологическими заболеваниями, гораздо раньше, чем их начали широко использовать в Сербии. И активно способствовала внедрению органосохраняющих методов хирургии шейки матки в нашей стране.

Тяжелое положение сербских женщин удержало меня на родине в мрачные дни вооруженных конфликтов 1991–2001 годов на территории бывшей Югославии.

Наши медицинские школы не имели средств даже на участие в конгрессах. Врачи были вынуждены работать на старом оборудовании, им не хватало антибиотиков. Иногда приходилось пользоваться обычным мылом для подготовки к операциям. Очень удручала нехватка информации из внешнего мира. Конечно, в таких условиях международное сотрудничество, совместные исследовательские проекты были немыслимы.

В 2003 году мы создали Сербское общество гинекологической онкологии, и я считаю это нашим общим большим достижением. Сербия первой в Восточной Европе стала членом

Европейской ассоциации по патологии шейки матки.

— **В последние годы в Сербии принят ряд мер по профилактике рака шейки матки (РШМ), в частности широко внедрены цервикальный скрининг, кольпоскопия. Расскажите, пожалуйста, об этом.**

— Существует несколько стратегий профилактики в онкологии, однако скрининг РШМ Всемирная организация здравоохранения считает одним из наиболее эффективных. Сейчас это единственный проверенный метод, позволяющий существенно снизить смертность от РШМ. Только скрининг рака молочной железы и скрининг для выявления колоректального рака столь же эффективны.

Однако женщины по-прежнему умирают от РШМ даже в развитых странах, не говоря о развивающихся. В нашей стране заболеваемость РШМ в 2002 году была вдвое выше, чем в среднем в мире, и втрое выше, чем в странах Евросоюза. Крайнюю запущенность ситуации признали после опубликования цифр, демонстрирующих, насколько серьезна проблема: более 1300 женщин ежегодно умирают от различных гинекологических раковых заболеваний при численности населения Сербии всего 7,3 млн человек. Нам удалось добиться, чтобы организованный скрининг РШМ, рака

¹ Уильям Патрик Суттер (William Patrick Soutter) — почетный профессор гинекологической онкологии в Имперском Колледже, гинеколог-консультант в больнице Хаммерсмит (Лондон). Член-учредитель Британского гинекологического общества рака и Международного гинекологического онкологического общества. Член Британского общества по кольпоскопии и цервикальной цитологии. Автор более 160 статей и глав в учебниках, редактор послевузовского учебника «Гинекология». Редактор Британского журнала акушерства и гинекологии.

² Клес Гёран Тропе (Claes Göran Trope) — профессор и глава научно-исследовательского отдела гинекологической онкологии медицинского факультета Университета Осло. В 1986–2006 гг. — профессор и руководитель отделения гинекологической онкологии Норвежского радиологического госпиталя.

молочной железы и колоректального рака стал составной частью национального проекта «Сербия против рака».

Полагаю, что наш опыт борьбы с РШМ имеет большое значение не только для Сербии, но и для других стран Европы, где заболеваемость также высока. По данным Европейской ассоциации по цервикальному раку, от этого заболевания в Европе ежегодно умирают 30 тысяч женщин, фиксируется 60 тысяч новых и 225 тысяч текущих случаев РШМ.

На пути защиты женского здоровья стоят культурные традиции и стереотипы, устаревшие методы диагностики и лечения, организация системы здравоохранения. Считаю, что цервикальный скрининг должен быть интегрирован в целостную структуру для борьбы с РШМ.

Предмет моей особой гордости — детальное изучение возможностей кольпоскопии и прочих современных диагностических методов исследования шейки матки, а также входа и стенок влагалища. В сочетании с тестовыми мазками шейки матки кольпоскопия обеспечивает почти 100%-ную точность в выявлении предраковых состояний и служит важным методом вторичной профилактики.

Европейская федерация по кольпоскопии разработала программу, содержащую 50 ключевых пунктов использования этой методики. Большинство стран лишь недавно начали внедрять национальные учебные программы по кольпоскопии, и я, уже в составе руководства Европейского общества гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), участвовала в их реализации. Благодаря нашим усилиям в Белграде состоялась в 2007 году IV Европейский конгресс по кольпоскопии и патологии шейки матки, а в 2009 — конгресс ESGO, на котором выступил Нобелевский лауреат, профессор Харальд цур Хаузен.

В 2009 году стартовал Национальный проект «Сербия против рака». Он включает 30 шагов, начиная со скрининга молочной железы, шейки матки и колоректального рака. При 4000 выявляемых в год случаев рака молочной железы и 1500 случаев РШМ представить, сколько жизней мы можем спасти с его помощью!

— Как идет реализация проекта?

— Общеизвестно, что одно из главных препятствий в борьбе с РШМ — недостаточная информированность женщин о серьезности проблемы онкогинекологических заболеваний. При поддержке

французского правительства был проведен опрос относительно осведомленности женщин о РШМ и других видах рака. Результаты оказались весьма неутешительными, поэтому на первом этапе реализации проекта мы уделяли много внимания информационной работе, пропаганде знаний о РШМ и современных возможностях его профилактики. Задействовали многих известных людей — от артистов до политиков — для того, чтобы донести наши призывы по телевидению и радио до жительниц самых отдаленных уголков страны.

До недавнего времени в Сербии только 20% женщин регулярно посещали гинеколога. Цель проекта заключается в том, чтобы не менее 2,3 млн сербских женщин проходили обследование каждые три года, в том числе за счет повышения возраста подлежащих осмотру до 69 лет вместо привычных 65.

По результатам 2013 года, тест Папаниколау сделали 57,1% сербских женщин в возрасте от 25 до 64 лет (для сравнения: в 2006 году лишь 38,5% прошли эту превентивную процедуру).

Еще одним важным результатом проекта стало объединение всех данных скрининга в единую электронную систему, включающую все медицинские учреждения.

— Расскажите немного о программе обучающих семинаров ESGO и Международного общества онкогинекологов (International Gynecologic Cancer Society, IGCS) в странах Центральной и Восточной Европы.

— Вопросы образования, подготовки высокопрофессиональных специалистов — в центре внимания современной гинекологической онкологии. Программа семинаров ESGO и IGCS сделала возможным «экспорт» выдающихся достижений в этой области во многие уголки планеты.

Позиция ESGO такова: специально обученные гинекологи-онкологи должны вытеснить как общих гинекологов, так и практикующих онкологов.

За пять лет мы провели 34 мероприятия по различным темам — от ранней диагностики опухолей яичников до щадящего лечения бесплодия. Тему выбираем в соответствии с запросами специалистов стран, где проводятся семинары, благодаря чему они очень востребованы. Например, в Москве у нас было около 1000 участников. В то же время я уверена, что каждая страна должна самостоятельно выстраивать свою систему подготовки, обучения

и дополнительного образования врачей, используя, разумеется, международные институты и зарубежный опыт.

— Каким Вы видите будущее профилактики РШМ?

— В профилактике сделан серьезный шаг — введена вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), признанного наиболее важным фактором риска развития РШМ. Однако пока не доказано, что вакцинация существенно уменьшает число раковых заболеваний.

Выделено более 100 серотипов ВПЧ, и не менее десяти из них приводят к развитию РШМ. Вакцины прежде всего эффективны против основных онкогенных типов — 16-го и 18-го. Следует учитывать также географические особенности распространения папилломавирусных инфекций. И наконец, эффект вакцины не может длиться вечно, срок ее действия ограничен.

Честно говоря, я обеспокоена переоценкой возможностей современной вакцинации. Да, вакцины когда-нибудь сведут на нет РШМ, все мы мечтаем об этом! Но потребуются еще много исследований, чтобы правильно оценить эффект новых препаратов. Я опасаясь, что эйфория в обществе относительно вакцин от ВПЧ приведет к тому, что девушки и молодые женщины ощутят себя полностью защищенными и будут вести себя более рискованно. Надо иметь в виду и финансовые затраты на массовую вакцинацию, которые могут быть непосильными для небогатых стран. Я вижу будущее профилактики РШМ в сочетании скрининга и вакцинации.

В заключение я хотела бы подчеркнуть важную роль СМИ в профилактике онкологических заболеваний: с их помощью мы можем донести до женщин всего мира информацию о важности профилактики, об элементарных правилах, которые помогут сохранить здоровье на долгие годы. Что касается РШМ, несущего так много ненужных страданий, мое послание политикам и общественности звучит просто и прямо: «Рак шейки матки — одно из важнейших социально значимых заболеваний, и его распространенность служит индикатором того, насколько общество заботится о женщинах».

*Специально для Доктор.Ру
С. И. Роговская
С использованием материалов
журнала Cancer World
(November/December 2009)*

Всероссийский проект «Женщины бальзаковского возраста: между онконебрежностью и онкофобией»: первые результаты

С. И. Роговская, С. П. Машовец, Н. Б. Москвина, В. Г. Акимкин, Н. В. Артымук, Т. Н. Бебнева, Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, В. Г. Волков, А. Г. Галенко, В. Ф. Долгушина, И. Д. Евтушенко, Л. И. Короленкова, М. С. Крапивина, И. И. Кукарская, Е. Ю. Лебеденко, Е. В. Ледин, А. В. Ледина, Е. В. Липова, Н. В. Мингалева, К. В. Минкевич, И. В. Молчанова, А. В. Мухотина, А. И. Пашов, Т. Ю. Пестрикова, Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Е. А. Сандакова, Л. В. Сутурина, М. Н. Тишина, Л. В. Ткаченко, И. Ф. Фаткуллин, Г. И. Филиппова, А. Ф. Михельсон

Цель первого этапа исследования: оценка отношения женщин к своему здоровью, знаниям и профилактике онкологических заболеваний, к скрининговым исследованиям, приему гормональных препаратов и обусловленности этого отношения уровнем доверия к врачу.

Дизайн: одномоментное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Были опрошены 1826 женщин из 24 городов России с использованием специально разработанной анкеты. Для анализа отобрали анкеты 991 респондентки в возрасте 45–65 лет. Анкетированные были разделены на две группы: первую группу составили 52,4% женщин, занятых в медицинской сфере, вторую — 47,6% респонденток, работающих в других областях.

Результаты. Среди опрошенных медработников значительно доминирует разумная настороженность (400/77,1%), фобические и пренебрежительные тенденции отмечены у 10,0% и 12,9% женщин соответственно. Среди представительниц немедицинской сферы 49,8% респонденток проявляют разумную настороженность, 26,3% и 23,9% женщин — фобическое и пренебрежительное отношение соответственно. Велика доля и медицинских работников, и занятых в других сферах, доверяющих врачам: 75,9% и 66,5% соответственно. Среди медиков положительно относятся к приему гормонов 8,5%, отрицательно — 12,9%, среди представительниц других профессий — 6,6% и 26,7% соответственно. Подавляющее большинство опрошенных доверяют в вопросе назначения и выбора гормональной терапии врачу — 78,6% женщин из медицинской сферы и 66,7% из других областей деятельности.

Заключение. Предварительные результаты исследования показали низкий уровень комплаентности в скрининговых программах, преобладание негативного отношения к гормональным препаратам над позитивным среди женщин немедицинских профессий и достаточно высокий уровень доверия к врачу среди всех опрошенных.

Ключевые слова: онкофобия, онконебрежность, гормонофобия, анкетирование.

First Results of Pan-Russian Project "Attitudes to Cancer in Middle-Aged Women: From Neglect to Phobia"

S. I. Rogovskaya, S. P. Mashovets, N. B. Moskvina, V. G. Akimkin, N. V. Artymuk, T. N. Bebneva, T. E. Belokrinitckaya, N. I. Frolova, V. G. Volkov, A. G. Galenko, V. F. Dolgushina, I. D. Evtushenko, L. I. Korolenkova, M. S. Krapivina, I. I. Kukarskaya, E. Yu. Lebedenko, E. V. Ledin, A. V. Ledina, E. V. Lipova, N. V. Mingaleva, K. V. Minkevich, I. V. Molchanova, A. V. Mukhotina, A. I. Pashov, T. Yu. Pestrikova, N. M. Podzolkova, V. V. Korennaya, V. E. Radzinsky, M. B. Khamoshina, E. A. Sandakova, L. V. Suturina, M. N. Tishina, L. V. Tkachenko, I. F. Fatkullin, G. I. Filippova, A. F. Mikhelson

Objective of Study Period I: 1) To study women's attitudes to their health, knowledge about cancer disorders and their prevention, screening examinations, and intake of hormones and 2) to evaluate how the degree of trust between patient and doctor influences these attitudes.

Study Design: This was a cross-sectional comparative clinical study.

Materials and Methods: A total of 1,826 women living in 24 Russian cities were asked to complete a specially designed questionnaire. An analysis included questionnaires completed by 991 respondents, aged 45 to 65. These respondents were divided into two groups. Group I consisted of 52.4% of women who worked in the healthcare industry; Group II included 47.6% of respondents who worked in other fields.

Study Results: Among respondents working in the healthcare industry, the most common attitude was reasonable alertness 77.1%, while phobias and neglecting behavior were seen only in 10.0% and 12.9% of women, respectively. Among respondents working in other fields, 49.8% of respondent showed reasonable alertness, while 26.3% of women were phobic and another 23.9% of women showed neglecting behavior. The proportion of women who trust their doctors is high both among healthcare and non-healthcare professionals: 75.9% and 66.5%, respectively. Overall, 8.5% of women working in the healthcare industry had positive attitude towards hormone therapy, 12.9% of respondents in Group I had unfavorable opinion about intake of hormones. In the group of non-healthcare professionals, 6.6% and 26.7% of participants showed favorable and unfavorable attitudes toward using hormones, respectively. The vast majority of respondents trusted their doctors to make the right choice of hormone therapy: 78.6% and 66.7% of women among healthcare and non-healthcare professionals, respectively.

Conclusion: The preliminary results of our study have revealed a low patient compliance to screening programs, a higher frequency of unfavorable opinions about hormone therapy among non-healthcare professionals, and a relatively high level of trust to doctors among all respondents.

Keywords: cancerophobia, neglecting behavior with respect to cancer, hormonophobia, questioning.

Роговская Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia); главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России (Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Health-Resort Medicine, Ministry of Health of Russia); профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation). 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: srogovskaya@mail.ru. (Окончание на с. 7–8)

Частота онкологических заболеваний в России не имеет тенденции к снижению [1, 2]. По данным Минздрава России, у женщин наиболее часто встречаются рак шейки матки и молочных желез [4], несмотря на то что данные формы рака расцениваются в мире как предотвратимые, поскольку опухоли обоих органов относятся к опухолям визуальной локализации и достаточно легко доступны для осмотра и исследования [3].

Разработанные и внедренные в ряде стран системы цервикального и маммографического скрининга при хорошей организации и поддержке государственных органов позволили значительно снизить заболеваемость в тех странах, где женщины осознают ценность здоровья, важность регулярных осмотров и своевременно посещают врача [5, 6]. Традиционно для значительной части российских женщин характерны невнимательное и небрежное отношение к состоянию своего здоровья, гормонофобия, недоверие к медицине, редкое участие в профилактических скрининговых программах. Настоятельная необходимость лучшего понимания причин редкого посещения врачей для проведения скрининговых исследований определила актуальность данной работы.

Исследование было проведено под эгидой Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН) при сотрудничестве с Дальневосточным институтом содействия общественному развитию (ДВИСОП), Российской медицинской академией последипломного образования и рядом медицинских и немедицинских организаций более чем в 20 регионах страны.

Цель первого этапа исследования: провести оценку отношения женщин к своему здоровью, знаниям и профилактике онкологических заболеваний, к скрининговым исследованиям, приему гормонов и обусловленности этого отношения уровнем доверия к врачу.

Задачи исследования:

- оценить отношение женщин к здоровью, их знания в области скрининговых исследований;
- проанализировать поведенческие мотивы, связанные с обращением к гинекологу;
- изучить отношение к использованию гормональных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анкетирование явилось частью разработанного РАГИН и ДВИСОП Всероссийского проекта «Женщины разного возраста: между онконебрежностью и онкофобией», который включает в себя три этапа: 1) анкетирование женщин разных возрастов в регионах РФ, т. е. массовый опрос целевой аудитории, и анализ полученных данных; 2) разработку образовательных программ, направленных на повышение мотивации женщин и обучение врачей психолого-педагогическим навыкам общения с пациентками в зависимости от их личностных характеристик; 3) внедрение разработанных образовательных программ в практическую деятельность врачей и общественных женских организаций.

Дизайн первого этапа проекта соответствовал критериям одномоментного сравнительного клинического исследования, длительность которого составила 6 месяцев.

Методология: всероссийский количественный опрос женщин в возрасте 18–65 лет.

Метод исследования: анонимное анкетирование.

Инструментарий: формализованная анкета, состоящая из 9 блоков содержательных вопросов (без учета социально-демографического и отборочного блоков).

Выборка: стратифицированная двухосновная случайная. Полученные данные представляют женское население России в возрасте 18–65 лет по возрастным группам, уровню образования, типам населенного пункта проживания. Общий объем выборки — 1826 респонденток из 24 городов Российской Федерации: Барнаула, Биробиджана, Владивостока, Волгограда, Калининграда, Кемерово, Краснодара, Москвы, Мурманска, Озер, Перми, Петропавловска-Камчатского, Ростова-на-Дону, Рязани, Санкт-Петербурга, Томска, Тулы, Тюмени, Уссурийска, Хабаровска, Читы, Южно-Сахалинска, Якутска, Анадыря (исследование продолжается). Из них для данного статистического анализа отобраны анкеты 991 женщины в возрасте 45–65 лет (средний возраст — $48 \pm 4,4$ года) как наиболее уязвимых для онкологических заболеваний гениталий. Показатель отклика составил 54,3%. В качестве дифференцирующих факторов использовали возраст респонденток, их профессиональную принадлежность к медицинской или немедицинской сфере, место жительства (город или сельская местность). Для проведения сравнительного анализа анкетированные были разделены

С. П. Машовец (ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России / Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Н. Б. Москвина** (Дальневосточный институт содействия общественному развитию, Хабаровский институт третьего возраста / Far Eastern Institute of Social Development Assistance, Khabarovsk Institute of the Third Age); **В. Г. Акимкин** (ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора / Scientific Research Institute of Disinfectology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора / Central Scientific Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance); **Н. В. Артымук** (ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России / Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia); **Т. Н. Бебнева** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России / Scientific Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia); **Т. Е. Белокрыницкая** (ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» / Chita State Medical Academy); **Н. И. Фролова** (ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» / Chita State Medical Academy); **В. Г. Волков** (ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет» / Tula State University); **А. Г. Галенко** (ГБОУЗ «Кольская центральная районная больница» / Kola Central District Hospital); **В. Ф. Долгушина** (ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России / South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia); **И. Д. Евтушенко** (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России / Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Л. И. Короленкова** (ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России / N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia); **М. С. Крапивина** (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России / Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia); **И. И. Кукарская** (ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России / Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Е. Ю. Лебедево** (ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России / Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Е. В. Ледин** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России / Treatment and Rehabilitation Centre, Ministry of Health of Russia); **А. В. Ледина** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia, Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» / Lapino Clinical Hospital, Mother and Baby Group of Companies). (Продолжение. Начало на с. 6, окончание на с. 8)

на две группы: *первую группу* составили 519 (52,4%) женщин, занятых в медицинской сфере, *вторую* — 472 (47,6%) респондентки, работающие в других областях. Группы были сопоставимы по основным изучаемым параметрам.

Перед анкетированием участницы получили информацию о целях, задачах исследования, а после анкетирования — о необходимости регулярного скринингового обследования для профилактики рака.

Для изучения отношения респонденток к своему здоровью была разработана специальная анкета, состоящая из 9 блоков высказываний. В каждом блоке содержится четыре варианта ответа, из которых надо выбрать один, соответствующий позиции участницы опроса. Далее происходило тематическое объединение высказываний, в результате чего сформировались три группы.

Первая группа высказываний дает возможность определить основные тенденции отношения к своему здоровью: склонность к фобическим реакциям, небрежность в отношении своего состояния или настороженность.

Вторая группа позволяет выявить степень доверия женщин врачам и влияние этого фактора на состояние здоровья и отношение к лечению.

Третья группа высказываний представляет информацию об отношении женщин к скрининговым процедурам и гормонотерапии.

Статистическую обработку полученных результатов производили в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Все полученные в результате анкетирования данные были переведены в электронный вид, созданы компьютерные матричные файлы-вопросники. Для работы использовали статистические программы Statistica 6.0 и SPSS, Biostat. Ошибка выборки с вероятностью 95% не превышает $\pm 2,9\%$.

Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимым при $p < 0,05$ (уровень достоверности — 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство интервьюеров в регионах страны отметили заинтересованность и активное желание респонденток отвечать на предложенные вопросы, что можно расценить как признак недостатка внимания к проблемам здоровья женщин со стороны общества. И только в крупных городах

имело место некоторое нежелание респонденток из немедицинской среды отвечать на вопросы и слушать рекомендательную медицинскую информацию.

Получены первые результаты исследования, которые представляют несомненный интерес.

Отношение к здоровью изучали в диапазоне между фобическими тенденциями и небрежностью. При этом учитывали, что существует нормальный (управляемый, регулируемый), т. е. естественный, страх перед болезнью, побуждающий человека проявлять заботу о своем здоровье. Подобное адекватное отношение может быть определено как настороженность, включающая осведомленность о состоянии своего здоровья, отсутствие эмоциональных крайностей, практические усилия по поддержанию здоровья. Такое отношение можно считать оптимальным, целевым. Именно его необходимо формировать у женщин начиная с детского возраста.

Двумя крайностями, прямо противоположными друг другу, но равно непродуктивными, являются фобические реакции и небрежность. Если первое проявляется в навязчивом, безотчетном, неконтролируемом и неуправляемом страхе перед гипотетической возможностью заболеть, то второе — в отсутствии должного внимания к сигналам, посылаемым организмом.

Сравнение отношения к здоровью у представительниц медицинской и немедицинской сфер представлено на *рисунке 1*.

Среди опрошенных медработников значимо доминирует адекватное отношение к здоровью (разумная настороженность) — 77,1% респонденток. Риску фобических и пренебрежительных тенденций в этой группе подвержено приблизительно одинаковое количество женщин — 10,0% и 12,9% соответственно. Среди представительниц немедицинской сферы деятельности картина несколько иная: лишь половина опрошенных (49,8%) проявляют разумную настороженность. А тех, кому свойственны фобические (23,9%) или пренебрежительные (26,3%) тенденции, по сравнению с медиками почти в 2 раза больше ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Причины такого значимого смещения от разумной настороженности к риску нозофобии или нозобесpečности требуют специального изучения. Мы позволим себе сделать некоторые предположения, задающие определенные векторы для последующих исследований. Прежде всего, выскажем гипотезу, что противоположные по знаку тенденции — к фобии

Е. В. Липова (ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ / Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation); **Н. В. Мингалева** (ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России / Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia); **К. В. Минкевич** (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России / I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia); **И. В. Молчанова** (ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России / Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia); **А. В. Мухомина** (ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» / Pacific State Medical University); **А. И. Пашов** (ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» / Immanuel Kant Baltic Federal University); **Т. Ю. Пестрикова** (ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России / Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Н. М. Подзолкова** (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России / Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia); **В. В. Коренная** (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России / Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia); **В. Е. Радзинский** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **М. Б. Хамошина** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **Е. А. Сандакова** (ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России / E. A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Л. В. Сутурина** (ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» / Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction); **М. Н. Тишина** (ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 10» / Ryazan City Clinical Hospital No. 10); **Л. В. Ткаченко** (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России / Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia); **И. Ф. Фаткуллин** (ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России / Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia); **Г. И. Филиппова** (МБДОУ ДС ОБ № 9 «Солнышко» / Solnyshko, Comprehensive Nursery School No. 9); **А. Ф. Михельсон** (ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России / Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia).

(Окончание. Начало на с. 6–7)

или к беспечности — могут порождаться схожими причинами. Обозначим некоторые из наиболее вероятных.

В первую очередь, это информационный поток на медицинские темы, идущий из всех каналов коммуникации: множество телепередач, специальные бесплатные газеты, Интернет с его огромными возможностями. Однако определяющим здесь является не количество и даже не качество информации, а то, как и во что она трансформируется в сознании слушателей/зрителей. Трансформации обусловлены различными факторами: и уровнем образования, и способностью критически мыслить, и особенностями характера (оптимист/пессимист), и сложной системой мотивации, в которой может присутствовать скрытый мотив заболеть, чтобы тем самым привлечь к себе внимание, и т. п.

Таким образом, одна и та же информация у одних может порождать беспечность, а у других — страхи. Поэтому возникает ряд задач: первая — изучить, как воздействуют СМИ, поднимающие темы здоровья, на разные категории потребителей этой информации; вторая — разработать и реализовать адресные просветительские и образовательные программы, которые учитывали бы различия в восприятии информации разными группами населения.

В рамках проведенного опроса осуществляли проверку предположения о наличии корреляции между характером отношения к здоровью и степенью доверия к врачу. Вторая группа высказываний позволила выявить, насколько доверяют врачам медики и представители немедицинской сферы. Результаты представлены на рисунке 2.

Как следует из рисунка, высока доля медицинских работников и занятых в других сферах, доверяющих врачам: 75,9% и 66,5% соответственно. Является ли такое совпадение случайным — вопрос, ответ на который может быть получен при продолжении исследования с использованием более тонкого инструмента обследования. Вместе с тем подобное совпадение следует зафиксировать, равно как и то, что количество испытывающих недоверие примерно равно количеству тех, кто проявляет непродуктивное отношение к здоровью (небрежное или с тенденцией к неуправляемому страху).

Такие результаты могли бы стать основанием для выдвижения гипотезы, согласно которой уровень доверия к врачу является определяющим фактором в формировании того или иного отношения человека к своему здоровью. Однако группа женщин, работающих вне медицинской сферы, эту гипотезу не подтверждает (см. рис. 2). Здесь доверяющих — 66,5%, а не доверяющих — 33,5%, однако доля последних статистически

значимо меньше, чем тех, кто проявляет непродуктивные варианты отношения к здоровью (таких в общей сложности 50,2%; $p < 0,05$) (см. рис. 1). Допустимо предположение, что в медицинской выборке степень доверия к коллеге оказывается более значимым фактором, в то время как в выборке женщин других профессий приоритет имеют иные факторы.

Представляется важным акцентировать два момента. Первый — в обеих выборках достаточно высока степень доверия респонденток к врачам, что на фоне многочисленных критических материалов о состоянии медицины и проблемах с медицинскими кадрами свидетельствует о сохранении в обществе кредита доверия к людям в белых халатах. Второй — настораживающий: каждая четвертая респондентка, профессионально связанная с медицинской сферой, а следовательно, в той или иной мере осведомленная о состоянии дел в ней, испытывает недоверие к докторам. Это результат, требующий уточнения, перепроверки, многомерного анализа и интерпретации.

Проверочным тестом на доверие к врачу можно считать вопрос об отношении к гормонотерапии. Респонденткам было предложено выбрать из трех вариантов тот, который отражает их действительное отношение к гормонам. Первый вариант — негативное отношение, второй — позитивное, третий — опосредованное мнением, рекомендациями лечащего врача (рис. 3).

Выявлено, что среди медиков невелика доля тех, кто имеет однозначное (положительное или отрицательное) отношение к гормонам (8,5% и 12,9%), среди представительниц других профессий — 6,6% и 26,7% соответственно.

Рис. 1. Отношение респонденток к своему здоровью

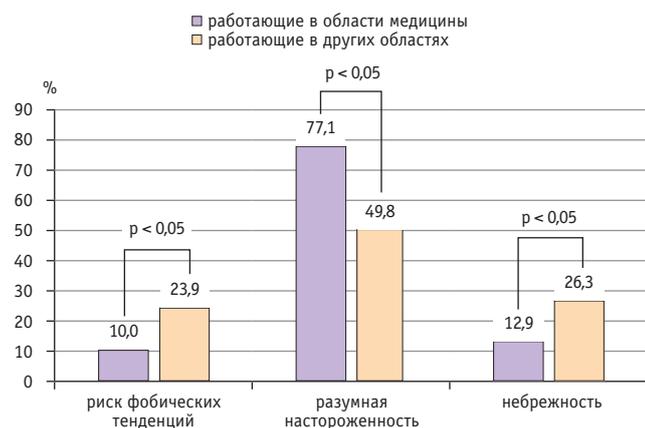


Рис. 2. Доверие респонденток к врачам

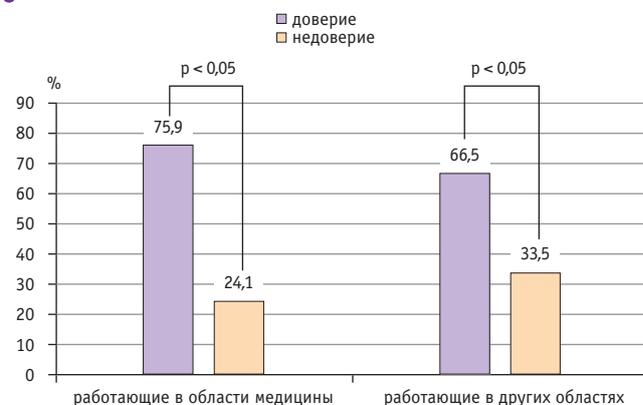
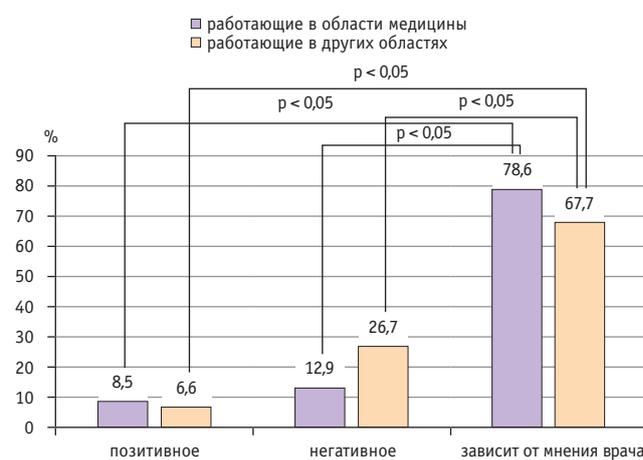


Рис. 3. Отношение респонденток к гормонотерапии



Подавляющее большинство — 78,6% женщин из медицинской сферы и 66,7% из других областей деятельности — доверяют в вопросе назначения и выбора гормональной терапии врачу.

Такое распределение ответов подтверждает довольно высокий уровень доверия к врачам в столь неоднозначном вопросе, в отношении которого тянется шлейф сомнений и опасений из прошлых десятилетий, — в вопросе гормонотерапии.

У представительниц иных профессиональных сфер отношение к гормонотерапии ожидаемо, хоть и статистически незначимо, отличается. Наиболее значительны отличия в негативном восприятии гормонов — явно наблюдается рост числа респонденток-«негативисток». И этот рост происходит в основном за счет снижения числа тех, кто доверяет врачу в вопросе назначения гормонотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты исследования показали низкий уровень комплаентности в скрининговых программах, преобладание негативного отношения к гормональным препаратам над позитивным среди лиц немедицинских профессий и достаточно высокий уровень доверия к врачу среди всех опрошенных. Апробированная в исследовании анкета продемонстрировала достаточные информативность и потенциал, позволяющие осуществлять многоаспектную оценку отношения респонденток к здоровью и сформулировать некоторые предположения относительно факторов, опосредующих это отношение. В статье представлены пред-

варительные данные, а именно лишь самый общий сравнительный анализ результатов исследования на медицинской и немедицинской выборках респонденток.

На следующем этапе исследования планируется осуществить дифференциальный анализ: разных возрастных групп, городских и сельских жительниц, а также представительниц разных российских регионов. Соотнесение результатов по такому количеству параметров позволит получить объемное представление об отношении россиянок к своему здоровью и факторах, определяющих это отношение. Такое представление правомерно считать необходимым для работы над практическими рекомендациями по формированию оптимального отношения к здоровью — отношению разумной настороженности.

Анализ полученных результатов позволит разработать образовательный проект для пациентов и врачей, способствующий формированию грамотного, разумного отношения к здоровью и снижению небрежности в обществе в целом и к онкологическим заболеваниям гениталий в частности.

Благодарим всех участников исследования, интервьюеров, ассистентов: Ваганову А. (Пермь), Анохову Л. И., Золотареву А. А., Котельникову О. Ю., Мальцеву Т. В., Тарбаеву Д. А. (Чита), Никитину Т. И. (Москва), Коновалову Г. А. (Москва), Петренко С. Е. (Краснодар), Туранову О. В. (Чита), Червова В. О. (Кемерово), Бахалова Н. В., Бахалова Г. Е. (Калининград), Гричевского Б. М. (Хабаровск), Акимова Е. К. (Биробиджан), Петрухина Ю. В. (Южно-Сахалинск), Ермолаева К. И. (Якутск)

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // *Онкогинекология*. 2015. № 1. С. 6–15.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2014. 250 с.
3. Одинцова И. Н., Писарева Л. Ф., Хряпенок А. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // *Siberian J.*

of Oncology. 2015. № 5. С. 95–101.

4. Статистическая информация за 2012 год. Статистика Минздрава России. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029> (дата обращения — 15.08.2016).
5. Comparetto C., Borruto F. Cervical cancer screening: a never-ending developing program // *World J. Clin. Cases*. 2015. Vol. 16. N 3 (7). P. 614–624.
6. Valle I., Tramalloni D., Bragazzi N. L. Cancer prevention: state of the art and future prospects // *J. Prev. Med. Hyg*. 2015. Vol. 10. N 56 (1). P. E21–27. 

Библиографическая ссылка:

Роговская С. И., Машовец С. П., Москвина Н. Б., Акимкин В. Г. и др. Всероссийский проект «Женщины бальзаковского возраста: между онконебрежностью и онкофобией»: первые результаты // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 6–10.

Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргон-плазменной абляции

С. И. Роговская^{1, 2, 3}, А. В. Ледина^{4, 5}, Т. Н. Бебнева^{4, 6}, А. Х. Гайдарова²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

² Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, г. Москва

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва

⁵ Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», г. Москва

⁶ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Цель обзора: оценить эффективность лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени с использованием аргон-плазменной абляции.

Основные положения. В статье представлены современные данные о диагностике и лечении цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (low grade squamous intraepithelial lesion — LSIL). Описаны результаты исследования эффективности и безопасности методики аргон-плазменной абляции (АПА) при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии I/плоской кондиломы. Показаны высокая эффективность и хорошая переносимость метода. При проведенном через 3 месяца после АПА обследовании зафиксировано полное клиническое выздоровление всех 36 включенных в исследование пациенток. Рецидив LSIL имел место у 2 (5,5%) женщин через 6 и 9 месяцев.

Заключение. Щадящее воздействие АПА на эпителий шейки матки, контролируемая глубина деструкции, отсутствие грубых послеоперационных рубцовых изменений и деформаций шейки матки после лечения, хорошая переносимость позволяют рекомендовать широкое использование метода в практической деятельности. Применение аппарата «Фотек» EA 141M, правильный выбор и настройка требуемых для достижения поставленных задач параметров дают возможность выполнить большое количество диагностических и лечебных воздействий, помогающих поставить верный диагноз и выбрать эффективную тактику ведения больных.

Ключевые слова: плоскоклеточная цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой степени, аргон-плазменная абляция, широкополосная радиоволновая хирургия.

Management of Patients with Mild Cervical Dysplasia: Potentials of Argon-Plasma Ablation Therapy

S. I. Rogovskaya^{1, 2, 3}, A. V. Ledina^{4, 5}, T. N. Bebneva^{4, 6}, A. Kh. Gaidarova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Health-Resort Medicine, Moscow

³ Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁵ Lapino Clinical Hospital, Mother and Baby Group of Companies, Moscow

⁶ Scientific Centre of Endocrinology, Moscow

Objective of the Review: To assess the efficacy of argon-plasma ablation as treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia.

Key Points: This paper summarizes currently available information about the diagnosis and treatment of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). It also describes the results of a study that evaluated the efficacy and safety of argon-plasma ablation as treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade I/flat condyloma. This study showed a high efficacy and good tolerability of argon-plasma ablation. An examination performed 3 months after argon-plasma ablation showed complete clinical recovery of all 36 patients included in the study. LSIL relapsed in 2 (5.5%) women and occurred 6 and 9 months after treatment, respectively.

Conclusion: Minimal damage to the cervical epithelium, controlled depth of tissue destruction, the absence of extensive surgery scarring or post-treatment cervical defects, and a good tolerability of argon-plasma ablation suggest that this method can be widely used in practice. With the Fotek EA 141M device with parameter settings appropriately chosen and adjusted in consideration of the procedure's goals, specialists can perform a lot of diagnostic and therapeutic interventions that help to make an accurate diagnosis and choose effective management options.

Keywords: low-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia, argon-plasma ablation, broadband radio wave surgery.

В связи с развитием новых медицинских технологий меняется тактика ведения пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки [13, 14]. Дисплазию,

преинвазивную карциному шейки матки, развивающиеся вследствие инфицированности ВПЧ различной степени онкогенного риска, по морфологическим призна-

Роговская Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ РНЦ МРиК Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Ледина Антонина Виталиевна — д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: antoninaledina@yandex.ru
(Окончание на с. 12)

кам относят к интраэпителиальным поражениям (cervical intraepithelial neoplasia — CIN). По цитологической классификации Terminology Bethesda system (1988, 1991), плоскоклеточная дисплазия соответствует понятию squamous intraepithelial lesion (SIL). Среди всех степеней тяжести наиболее спорными в клиническом отношении представляются низкая степень дисплазии — low grade SIL (LSIL) — и плоская кондилома.

Частоту прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в карциному трудно прогнозировать, так как, по разным данным, она колеблется от 17% до 70% [8, 10, 11]. Время, необходимое для развития опухолевого процесса, различно, особенно у пациенток с наличием факторов риска. Считается, что для прогрессии самых тяжелых форм интраэпителиальной неоплазии в инвазивный рак нужно от 3 до 10 лет. У некоторых женщин этот скрытый период настолько длинен, что инвазия до конца жизни может так и не развиться. У других заболевание может манифестировать стремительно, в течение нескольких месяцев [7].

У сексуально активных девушек-подростков и молодых женщин количество случаев спонтанной регрессии процесса LSIL (ВПЧ/CIN I) варьирует от 60–70% на первом году, после трех лет может достигать 90%. Примерно у 15% изменения сохраняются дольше, у 30% женщин они прогрессируют в тяжелую степень (high grade SIL — HSIL) и у около 1% — в инвазивную карциному. В первые 2–3 года с момента инфицирования может наблюдаться спонтанная регрессия, поэтому эксцизионные методы лечения неприемлемы в качестве стартовой терапии таких пациенток [16].

При проведении кольпоскопии следует помнить, что диагноз CIN I ввиду неспецифичности кольпоскопической картины, элемента субъективизма в ее оценке не всегда надежен и точен. Повторная экспертиза биопсийного материала, взятого под кольпоскопическим контролем, подтверждает диагноз CIN I только у 43% пациенток; у 41% результаты анализов расценивают как нормальные, у 13% женщин устанавливают диагноз поражения более тяжелой степени (CIN II или CIN III). Н. J. Soost и соавт. (1991) в 23% взятых образцов у пациенток с CIN I обнаружили CIN II и CIN III [16].

Несмотря на то что при CIN I (LSIL) тенденция к спонтанной регрессии патологического процесса высока, абсолютный риск прогрессии LSIL в HSIL в течение 2–4 лет достигает 15–25%. Это главная причина, по которой необходима терапия интраэпителиальных поражений, персистирующих более 2 лет, и обоснование того, что предпочтение следует отдавать деструктивным методам лечения (криотерапии, лазеру и т. п.). Подход к терапии CIN I должен быть сбалансированным; следует учитывать как вероятность спонтанной регрессии, так и возможный риск, что недиагностированное, т. е. пропущенное, поражение высокой степени останется без лечения [12].

При кольпоскопическом обследовании важнейшим является определение типа зоны трансформации (ЗТ) — I, II или III; характера и локализации кольпоскопических находок. Наиболее специфичные признаки LSIL: нежный ацетобелый эпителий [6], мозаика и пунктация, представляющие собой

проявления атипической васкуляризации эпителия. В ответ на внедрение ВПЧ изменяются в первую очередь клетки, расположенные в базальном и парабазальном слоях, т. е. находящиеся в глубине эпителия.

Цитологический метод диагностики важен, однако при взятии материала с экзоцервикса пораженные клетки могут не попасть в образцы для исследования, что снижает диагностическую ценность метода. Чувствительность и специфичность цитологического обследования составляют 46–93% и 73–98% соответственно [4, 9], поэтому определяющим в постановке диагноза и в выборе метода лечения является комплексное обследование, включающее также биопсию и последующее гистологическое исследование биоптата.

В последние годы широко применяется ДНК-ВПЧ-тест, который выявляет группу онкогенных вирусов с критической вирусной нагрузкой.

Для уточнения диагноза и выбора оптимальной тактики ведения пациенток можно использовать метод исследования уровня иммуногистохимического маркера активности онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкологического риска — p16INK4a [15].

Выбор метода лечения CIN зависит от обширности поражения шейки матки, возраста пациентки, наличия сопутствующих заболеваний, репродуктивного анамнеза, приемлемых возможностей женщины [7]. Существует два варианта терапии CIN. Первый — щадящая наблюдательная тактика с регулярными цитологическим обследованием, оценкой вирусной нагрузки (ВПЧ-тестирование) и кольпоскопическим контролем. Если при предшествующем обследовании или не было отклонений, или выявляли атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения (atypical squamous cell undetermined significance) либо LSIL, то целесообразно наблюдение за пациенткой на протяжении 18 месяцев с проведением цитологического обследования через 6 и 12 месяцев и/или ВПЧ-тестирования через 12 месяцев. При длительной персистенции вируса у некоторых женщин возможно прогрессирование патологического процесса с развитием более тяжелого интраэпителиального поражения, поэтому такие пациентки обязательно должны находиться под постоянным наблюдением врача и подвергаться регулярным контрольным обследованиям.

Второй подход к терапии CIN предполагает воздействие на патологически измененную шейку матки хирургическими методами с целью удаления или деструкции очага поражения [1, 2].

Активное ведение при диагнозе CIN I (применение аблации или эксцизии) рекомендовано пациенткам старше 35 лет, при обширном поражении, персистенции CIN I более 18 месяцев, нежелании/невозможности женщины посещать врача регулярно. При этом у женщин с CIN I при удовлетворительной (адекватной) кольпоскопии (ЗТ I или II типа) приемлемы как аблация, так и эксцизия. В случае неудовлетворительной кольпоскопии (ЗТ III типа), при наличии эндоцервикального компонента, недоступной для визуализации на всем протяжении области стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, у женщин с рецидивом CIN

Бибнева Тамара Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bebn@mail.ru

Гайдарова Ажа Халидовна — д. м. н., заведующая отделом гинекологии ФГБУ РНЦ МРиК Минздрава России. 121099, г. Москва, Новый Арбат, д. 32. E-mail: gaydarova88@mail.ru
(Окончание. Начало на с. 11)

проводят эксцизию с обязательным гистологическим исследованием биоптата.

В настоящее время среди способов хирургического лечения шейки матки наиболее результативными и приемлемыми с позиций практикующих врачей акушеров-гинекологов являются методы широкополосной радиоволновой хирургии, дающие возможность произвести эксцизионные и абляционные воздействия. Активное внедрение в практику аргоноплазменной абляции (АПА) позволяет быстро и эффективно проводить деструкцию тканей, коагуляцию сосудов и осуществлять остановку кровотечения.

Обе операции возможно выполнить с помощью электрохирургического аппарата «ФОТЕК» EA 141M (ООО «ФОТЕК», Екатеринбург). Технические характеристики аппарата позволяют в зависимости от поставленной задачи подобрать необходимые параметры для проведения манипуляции, что особенно важно при биопсии, поскольку артефакты, возникающие при неправильном использовании низковольтных приборов, могут вызывать термические повреждения тканей (исчезновение деталей строения клеток, вытянутость и повышенную плотность ядер, дистрофические изменения клеток базального слоя с образованием крупных вакуолей и др.), что приводит к значительному затруднению или делает невозможной адекватную оценку патологического процесса [3].

Правильный выбор режимов и соответствующая настройка аппарата «ФОТЕК» EA 141M помогают решить множество задач. Использование радиоволнового тока с частотой свыше 1,5 МГц, электрода с малым сечением (вольфрамовой нити с диаметром сечения 0,3 мм) при малом времени экспозиции позволяет достичь эффекта резания без термического повреждения исследуемых образцов. При необходимости одновременного создания гемостаза (эффект резания и коагуляции одновременно) манипуляцию проводят при средних показателях настройки, но в этом случае возможно незначительное обугливание ткани в локусе разреза. При наименьшей мощности, больших сечениях электрода и времени воздействия может происходить значительная коагуляция тканей и сосудов.

Сочетание и подбор необходимых для решения точно поставленной задачи параметров (чистое резание, резание и коагуляция, только коагуляция) обеспечивают осуществление широкого круга диагностических и лечебных воздействий. При лечении CIN I, плоской кондиломы, другой доброкачественной патологии шейки матки возможно выполнение точечной биопсии, эксцизии в режиме аппарата «Резание» или «Смесь». При возникновении кровотечения изменяют режим на «Смесь» или «Смесь1», а при значительном кровотечении проводят гемостаз раневой поверхности в режиме «Фульгур».

Неоспоримые достоинства широкополосной радиоволновой хирургии — получение качественного материала для гистологического исследования, коагуляция мелких сосудов одновременно с рассечением ткани, позволяющая работать на бескровном (малокровном) операционном поле, быстрота проведения вмешательства, небольшое число нежелательных эффектов в послеоперационном периоде, отсутствие грубых рубцов после эксцизии, стерилизующий эффект радиоволн [5].

Важно, что применение аппарата «ФОТЕК» EA 141M позволяет лечить не только патологические процессы шейки матки, но и ряд заболеваний вульвы, влагалища и перианальной области.

Для оценки эффективности и безопасности АПА при терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени нами проведено проспективное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 36 женщин в возрасте 18–35 лет (средний возраст — $24 \pm 2,3$ года).

У всех участниц исследования по результатам молекулярно-генетического обследования было выявлено или подтверждено инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска. Результаты цитологического исследования свидетельствовали о наличии LSIL.

У всех женщин было выполнено морфологическое исследование биоптатов шейки матки, взятых прицельно под контролем кольпоскопа с участков ацетобелого и/или зон йод-негативного эпителия. Забор биоптата производили на 5–9-й день менструального цикла электродом-петлей с использованием метода широкополосной хирургии (аппарат «ФОТЕК» EA 141M). Гистологически у 24 (66,7%) пациенток обнаружена CIN I, у 8 (22,2%) — плоская кондилома, у 4 (11,1%) — сочетание плоской кондиломы с CIN I, что послужило показанием для проведения терапии с использованием АПА.

АПА патологически измененных участков шейки матки проводили под контролем кольпоскопа в режиме «Спрей» при мощности 50–70 Вт, позволяющей коагулировать ткани на глубину до 3 мм. Важным и обязательным условием проведения процедуры была четкая визуализация краев ЗТ. После процедуры на 7–14-й день отмечали отделение раневого экссудата, имевшего вид скудных светлых серозных выделений. При отторжении пленки с раневой поверхности на 7–9-е сутки кровянистые выделения были мажущими, умеренными или незначительными и не требовали проведения лечебных мероприятий.

Эффективность терапии методом АПА оценивали по активности эпителизации и результатам цитологического исследования. Осмотр и обследование проводили через 1,5, 3, 6, 12 месяцев. Полная эпителизация шейки матки выявлена у 22 (61,1%) пациенток через 1,5 месяца. У 14 женщин наблюдали частичную эпителизацию шейки матки и умеренную воспалительную реакцию. При осмотре, проведенном через 3 месяца после АПА, отмечена полная эпителизация шейки матки у всех пациенток. Контрольные цитологические обследования через 6 и 12 месяцев не показали присутствия атипических клеток, койлоцитов, других клеток, характерных для ВПЧ-инфицирования и неопластического процесса, у 34 (94,4%) участниц. В послеоперационном периоде осложнений не отмечали. Через 6 и 9 месяцев рецидив LSIL выявили у 2 (5,5%) женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аргоноплазменная абляция (АПА) — высокоэффективный метод лечения интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, который обладает хорошей переносимостью и обеспечивает высокие темпы эпителизации экзоцервикса. Щадящее воздействие АПА на эпителий шейки матки, минимальное повреждение, контролируемая глубина деструкции, отсутствие грубых послеоперационных рубцовых изменений и деформаций шейки матки позволяют рекомендовать широкое использование метода в практической деятельности. Это особенно важно при терапии нерожавших женщин и пациенток с персистенцией low grade squamous intraepithelial lesion, планирующих беременность в будущем.

Практическое применение метода возможно при лечении женщин с гистологически верифицированным диагнозом cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I и плоской кондило-

мы при аномальной зоне трансформации (ЗТ) на шейке матки I и II типов. АПА может быть эффективна для лечения лейкоплакии, эктропиона, плоских и экзофитных аногенитальных кондилом, хронического цервицита на фоне обширной эктопии при неэффективности антибактериальной терапии. Согласно международным рекомендациям по лечению CIN, АПА, как и в целом аблационные методики, приемлема при отсутствии данных о железистой патологии, об инвазивном

процессе, расхождений в гистологическом и цитологическом заключении, при полной визуализации ЗТ.

Применение аппарата «ФОТЕК» EA 141M, правильный выбор и настройка требуемых для достижения поставленных задач параметров позволяют выполнить широкий круг диагностических и лечебных воздействий, помогающих поставить верный диагноз и выбрать эффективную тактику ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Н. В. Оптимизация диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I и II степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 26 с.
2. Ледина А. В., Роговская С. И., Гайдарова А. Х., Манжосова М. И. Аргоноплазменная абляция в лечении цервикальных поражений LSIL // Уральский мед. журн. 2016. № 5 (138). С. 80–85.
3. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей / Под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка. М.: Практ. медицина, 2015. 302 с.
4. Патологическая анатомия: национальное руководство / Под ред. М. А. Пальцева, Л. В. Кактурского, О. В. Зайратьянца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.
5. Радиоволна и аргонная плазма в практике акушера-гинеколога / Под ред. В. Е. Радзинского, Е. Ю. Глухова. М.: StatusPraesens, 2016. 216 с.
6. Роговская С. И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
7. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Рук-во для практикующих врачей / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. М.: StatusPraesens, 2014. 831 с.
8. CDC. Cervical cancer is preventable 2014. URL: <http://www.cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer> (дата обращения — 15.08.2016).
9. Cobucci R., Maisonnette M., Macêdo E., Filho F. C. et al. Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion // *Indian J. Cancer*. 2016. Vol. 53. N 1. P. 74–76.
10. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M., Garshell J. et al. *Technical Notes to the SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012*. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2015. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/results_figure/sect_01_intro2_24pgs.pdf (дата обращения — 15.08.2016).
11. Huh W. K., Ault K. A., Chelmow D., Davey D. D. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. N 2. P. 330–337.
12. Kesic V. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Рук-во для практикующих врачей / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. М.: StatusPraesens, 2016. Гл. 14. С. 580.
13. Massad L. S., Einstein M. H., Huh W. K., Katki H. A. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2013. Vol. 17. N 5. Suppl. 1. P. S1–27.
14. Montz F. J. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43. N 2. P. 394–409.
15. Omori M., Hashi A., Nakazawa K., Yuminamochi T. et al. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunoeexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types // *Am. J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 128. N 2. P. 208–217.
16. Soost H. J., Lange H. J., Lehmacher W., Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values // *Acta Cytol.* 1991. Vol. 35. N 1. P. 8–14. ■

Библиографическая ссылка:

Роговская С. И., Ледина А. В., Бебнева Т. Н., Гайдарова А. Х. Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргоноплазменной абляции // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 11–15.

Распространенность аногенитальных бородавок в Российской Федерации и их профилактика: взгляд на проблему

М. А. Гомберг

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: продемонстрировать недооценку истинной распространенности аногенитальных бородавок (АБ) в Российской Федерации, а также основанный на мировом опыте путь уменьшения заболеваемости ими с помощью массовой вакцинации.

Основные положения. АБ являются следствием инфицирования низкоонкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) и официально регистрируются в Российской Федерации как инфекция, передаваемая половым путем (ИППП). Международный опыт показал, что вакцинация лиц обоего пола квадριвалентной вакциной, способной предупредить заражение наиболее распространенными типами ВПЧ, ответственными за возникновение как онкологической патологии, так и АБ, быстро снижает количество случаев инфицирования ВПЧ и ассоциированных с этим вирусом заболеваний. Эффективность вакцинации проявляется прежде всего в сокращении числа регистрируемых случаев АБ в популяции.

Заключение. ВПЧ вызывает разнообразные болезни, включая онкологические заболевания и АБ, являющиеся одной из самых распространенных ИППП в Российской Федерации. Массовая вакцинация лиц обоего пола квадριвалентной вакциной способна уже в течение нескольких лет привести к резкому сокращению ассоциированной с ВПЧ заболеваемости, прежде всего АБ.

Ключевые слова: дисплазия, аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, квадριвалентная вакцина.

Insight into Anogenital Warts: Prevalence in Russia and Prevention

M. A. Gomberg

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To demonstrate that the actual prevalence of anogenital warts (AW) in Russia is underestimated and to describe an approach, based on world experience, to reduce the incidence of this condition through widespread immunization.

Key Points: Anogenital warts are caused by low-risk human papillomavirus (HPV) types and are officially recorded in Russia as a sexually-transmitted infection (STI). Worldwide experience has shown that vaccination of both men and women with a quadrivalent vaccine that protects against the most common HPV types causing cancers and AW rapidly reduces the number of new cases of HPV infection and HPV-associated diseases. The primary sign of vaccine efficacy is a reduction in the number of reported cases of AW in the population.

Conclusion: Human papillomavirus causes various disorders, including cancers and AW, which are the most common STI in Russia. Within just a few years, widespread vaccination of both men and women with a quadrivalent vaccine can significantly reduce the incidence of HPV-associated disorders, primarily AW.

Keywords: anogenital warts, human papillomavirus, quadrivalent vaccine.

Аногенитальные бородавки (АБ) относят к числу официально регистрируемых в Российской Федерации ИППП. Это ставит АБ в разряд инфекций, контроль над которыми должен вестись так же строго, как, например, над сифилисом. Между тем официальная статистика, построенная на данных, полностью зависящих от качества заполнения врачами соответствующих регистрационных форм при выявлении тех или иных ИППП, показывает, что число фиксируемых ежегодно случаев АБ находится на уровне выявления того же сифилиса (21,2 и 23,5 на 100 000 населения соответственно в 2015 г.), причем такая ситуация наблюдалась и все предшествующее десятилетие [1].

Но ведь очевидно, что соизмеримое число регистрируемых случаев сифилиса и АБ возможно только при недостаточной оценке частоты АБ, поскольку практика показывает совершенно другие цифры. Так, исследование распространенности АБ в клинической практике специалистов в РФ, проведенное в различных регионах России в 2012 г., когда дерматовенерологи, акушеры-гинекологи и урологи отдельно регистрировали в течение двух недель АБ среди всех остальных причин обращений за медицинской помощью, выявило, что средняя доля АБ среди поводов для этих обращений составляет около 10%. Результаты исследования

были доложены на крупных российских и международных форумах, но пока не опубликованы.

При общем числе врачей трех указанных специальностей в России, приближающемся к 60 000, можно примерно подсчитать и возможную истинную распространенность АБ, которая составит свыше миллиона случаев и выведет АБ на первое место по частоте среди всех регистрируемых ИППП. Именно такая ситуация и существует в мире. Исследование, проведенное в Великобритании, когда изучали динамику распространенности различных ИППП в 1996–2005 гг., показало, что самой высокой была частота АБ у подростков и молодых людей, причем у пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 24 лет она составила 774 случая на 100 000, а у женщин в возрасте от 16 до 19 лет и от 20 до 24 лет — 730 и 676 случаев на 100 000 соответственно [13].

И это данные только по частоте АБ. Между тем хорошо известно, что ВПЧ, который вызывает АБ, способен привести к возникновению и гораздо более серьезных заболеваний. В большинстве случаев рак и предрак шейки матки, влагалища, полового члена, ануса, а также орофарингеальный рак вызывается ВПЧ высокого онкогенного риска [6].

Правда, АБ, респираторный папилломатоз, как правило, появляются вследствие инфицирования ВПЧ низкого

Гомберг Михаил Александрович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 17. E-mail: tagomberg@gmail.com

онкогенного риска, чаще всего 6-го и 11-го типов. Однако ВПЧ низкого онкогенного риска, хоть и реже, чем высоко-го, также способны приводить к развитию злокачественных новообразований. Так, в опубликованном в 2016 г. мировом отчете «ВПЧ и ассоциированные заболевания» представлены данные, свидетельствующие о том, что в ряде стран регистрировали рак полового члена, ассоциированный и с 6-м, и с 11-м типом ВПЧ. В Бельгии на эти типы приходилось по 2,8% таких случаев, а в Бразилии с 6-м и 11-м типами ВПЧ были ассоциированы 19,5% и 39,0% случаев рака полового члена соответственно [5]. Встречаются и гигантские кондиломы Бушке — Левенштайна, вызванные низкоонкогенными типами ВПЧ, чаще всего 6-м.

Считается, что когда люди начинают жить половой жизнью, то они хотя бы раз инфицируются ВПЧ [9, 11].

В большинстве случаев ВПЧ исчезает после смены эпителия, в котором этот вирус локализуется, но никогда нельзя исключить неблагоприятный исход вследствие инфицирования [10].

Несмотря на обилие методов лечения АБ, когда их удаляют различными способами, ни один из них не гарантирует отсутствие рецидивов заболевания. И это понятно, поскольку невозможно быть уверенным, что вирус внедрился только в те области, где возникли видимые глазу АБ, которые можно удалить. Ведь ВПЧ мог внедриться и в соседние с ними участки, где в результате инфицирования на момент осмотра АБ не обнаруживали, но они вполне могут появиться позже. Поэтому вероятность элиминации вируса и возникновения новых АБ сопоставима. Не так уж важно, какие методы удаления АБ были использованы: физические (криодеструкции или любые хирургические методы), химические методы деструкции с использованием кислот или препараты растительного происхождения с цитостатическим действием (подофиллотоксин). Любым из этих способов действительно можно убрать разрастания на месте внедрения вируса, но при сохраняющейся ВПЧ-инфекции ни один из них не способен полностью застраховать от рецидива.

Таким образом, становится очевидным, что если существуют возможности профилактики заражения ВПЧ, то это более действенное средство для предупреждения его неблагоприятных последствий. Мировой опыт показал, что для снижения риска инфицирования ВПЧ с последующим развитием АБ, а также любых других ВПЧ-ассоциированных заболеваний, нет ничего лучше первичной профилактики с помощью вакцинации. Считается, что 5% всех случаев рака у человека связаны с ВПЧ [12]. Уже этого достаточно, чтобы серьезно отнестись к проблеме его профилактики. А при раке шейки матки или анальной области роль ВПЧ высокоонкогенных типов является определяющей. Показано, что 16-й и 18-й типы становятся причинами рака шейки матки у 70%, а анального рака — у 80% пациентов [8].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы две вакцины против ВПЧ: бивалентная Церварикс (против 16-го и 18-го типов) и квадριвалентная Гардасил (против 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов). Главное назначение вакцин против ВПЧ 16-го и 18-го типов — профилактика рака шейки матки, поскольку именно для этой патологии была впервые показана роль высокоонкогенных типов ВПЧ, которые обнаруживают у 99,7% пациенток [15].

Но для профилактики АБ можно использовать только 4-валентную вакцину Гардасил, поскольку около 90% АБ ассоциированы именно с 6-м и 11-м типами ВПЧ, защиту против которых обеспечивает эта вакцина. А частота АБ в популяции настолько высока, что суммарные затраты здравоохранения

по борьбе с АБ соизмеримы с затратами на борьбу со всеми ВПЧ-ассоциированными раками, вместе взятыми [3].

АБ — самое распространенное ВПЧ-ассоциированное заболевание, и по динамике снижения частоты именно этой патологии можно довольно быстро, в отличие от оценки уменьшения частоты рака, определять эффективность вакцинации. Снижение заболеваемости АБ можно наблюдать уже через 1–3 года после начала программы вакцинации, а предраковыми поражениями — не ранее чем через 5 лет. Что касается ВПЧ-ассоциированного рака, то эффективность вакцинации против него можно определить только через десятилетия, когда вакцинированные дети достигнут возраста, при котором такую оценку корректно проводить. С помощью регистрации уменьшения распространенности АБ уже удалось оценить эффективность программы вакцинации в США, Австралии, Новой Зеландии, Бельгии, Швеции, Германии и др.

Самый показательный пример — Австралия. В Австралии повсеместная бесплатная вакцинация молодежи против ВПЧ была внедрена в 2007 г. Вакцинировали вначале только девочек в возрасте 12–13 лет, при этом до 2009 г. бесплатно могли быть вакцинированы и женщины до 26 лет. Через 4 года после внедрения общегосударственной программы вакцинации в Австралии отмечали почти 40%-ное снижение числа предраковых поражений шейки матки у молодых женщин и практически полное исчезновение АБ у австралиек младше 30 лет (учет велся через надзорную систему клиник сексуального здоровья) [4].

Наблюдала также почти 50%-ное уменьшение частоты АБ у гетеросексуальных мужчин младше 30 лет, которые, очевидно, получили свою защиту от ВПЧ за счет вакцинации своих половых партнеров. У гетеросексуальных мужчин более старшего возраста отмечали лишь незначительное снижение встречаемости АБ, а у мужчин-гомосексуалистов регистрировали постоянный рост заболеваемости, поскольку на них вакцинация женщин никак повлиять не могла.

В 2012 г. правительство Австралии приняло решение внедрить и вакцинацию мальчиков, чтобы обеспечить им прямую защиту от ВПЧ-заболеваний: АБ, анального рака, рака пениса, а также защитить гомосексуальных мужчин. Моделирование показало, что введение вакцинации мальчиков в возрасте 12–13 лет в школах квадριвалентной вакциной приведет к полной элиминации АБ в Австралии к 2060 г. [7].

В России реализуется более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации, самые крупные из них — в Санкт-Петербурге, Московской области, Смоленской области, Ханты-Мансийском автономном округе.

Первые в России результаты вакцинопрофилактики ВПЧ были опубликованы в 2015 г. в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога». Исследователи из Московского областного НИИ акушерства и гинекологии показали, что в районах Московской области, где проводилась вакцинация девочек квадριвалентной вакциной против ВПЧ, за 2008–2012 гг. встречаемость АБ уменьшилась на 42% у девушек младше 17 лет [2].

Вакцинация против ВПЧ включена и в региональный календарь Москвы для девочек 12–13 лет. Однако, к сожалению, ее охват в Москве составляет менее 5%. Она осуществляется на базе детских поликлиник. Между тем, основываясь на мировом опыте, ВОЗ рекомендует проводить ВПЧ-вакцинацию на базе школ, так как это позволяет добиться максимального охвата и лучшего мониторинга безопасности и эффективности. Например, в Смоленской области, где вакцинация проводится на базе школ, ее охват составляет 90%.

Согласно позиции ВОЗ, вакцинация является самой эффективной инвестицией в здравоохранение. По данным фармакоэкономического анализа, проведенного НИИ детских инфекций ФМБА для Санкт-Петербурга, при вакцинации 3000 девочек предотвращенный ущерб с учетом прямых медицинских и непрямых затрат составит 94,5 млн рублей. Увеличение охвата соответствующей возрастной когорты до 70% девочек города приведет к увеличению экономии бюджета на 346 млн рублей.

Что касается вопросов безопасности вакцинации против ВПЧ, то в опубликованном недавно обзоре мирового опыта по безопасности квадριвалентной вакцины против ВПЧ за 2006–2015 гг. было показано, что профиль ее безопасности очень высок и основные медицинские и регуляторные

организации рекомендуют эту вакцину для рутинного применения [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПЧ вызывает разнообразные болезни, включая онкологические заболевания и аногенитальные бородавки (АБ). АБ являются одной из самых распространенных ИППП в Российской Федерации. Вакцинация лиц обоего пола квадριвалентной вакциной, способной предупредить заражение наиболее распространенными типами ВПЧ, ответственными за возникновение как онкологической патологии, так и АБ, может уже в течение нескольких лет привести к резкому уменьшению распространенности ассоциированных с ВПЧ заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова М. А., Романова О. В. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за период с 2006 по 2015 г. // *Соврем. пробл. здравоохранения и медицинской статистики*. 2016. № 1. С. 8–12.
2. Краснопольский В. И. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15. № 3. С. 9–14.
3. Лялина Л. В., Николаевич М. С. Фармакоэкономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге // *Практ. фармакоэкономика*. 2014. Т. 1. С. 43–52.
4. Ali H., Donovan B., Wand H., Read T. R. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data // *BMJ*. 2013. Vol. 346: f2032.
5. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M. et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*. URL: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 15.08.2016).
6. Cogliano V., Baan R., Straif K., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses // *Lancet Oncol*. 2005. Vol. 6. N 4. P. 204.
7. Korostil I. A., Ali H., Guy R. J., Donovan B. et al. Near elimination of genital warts in Australia predicted with extension of human papillomavirus vaccination to males // *Sex. Transm. Dis*. 2013. Vol. 40. N 11. P. 833–835.
8. Low G. M. I., Attiga Y. S., Garg G., Schlegel R. et al. Can male vaccination reduce the burden of human papillomavirus-related disease in the United States? // *Viral Imm*. 2012. Vol. 25. N 3. P. 174–186.
9. Myers E. R., McCrory D. C., Nanda K., Bastian L. et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis // *Am. J. Epidemiol*. 2000. Vol. 151. N 12. P. 1158–1171.
10. Prabhu S. R., Wilson D. F. Human papillomavirus and oral disease — emerging evidence: a review // *Aust. Dental J*. 2013. Vol. 58. N 1. P. 2–10.
11. Satterwhite C. L., Torrone E., Meites E., Dunne E. F. et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates. 2008 // *Sex. Transm. Dis*. 2013. Vol. 40. N 3. P. 187–193.
12. Stanley M. Perspective: vaccinate boys too // *Nature*. 2012. Vol. 488. N 7413. P. S10.
13. Trends in anogenital warts and anogenital herpes simplex virus infection in the United Kingdom: 1996 to 2005 // *CDR Weekly Online*. 2006. Vol. 16. N 48. P. 1–4. URL: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2006/cdr4806.pdf> (дата обращения — 15.08.2016).
14. Vichnin M., Boanni P., Klein N., Garland S. M. et al. An overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety. 2006–2015 // *Pediatr. Infect. Dis. J*. Vol. 34. N 9. P. 983–991.
15. Walboomers J. M., Jacobs M. V., Manos M. M., Bosch F. X. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol*. 1999. Vol. 189. N 1. P. 12–19. ■

Библиографическая ссылка:

Гомберг М. А. Распространенность аногенитальных бородавок в Российской Федерации и их профилактика: взгляд на проблему // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 16–19.

Анатомические особенности структур тазового дна при ранних формах пролапса тазовых органов

Е. Д. Дубинская, С. Н. Колесникова, И. А. Бабичева, Н. С. Пятых

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель работы: оценка диагностической значимости ультразвукового исследования (УЗИ) у пациенток репродуктивного возраста с ранними формами пролапса стенок влагалища (*Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) I–II* стадия).

Материалы и методы. В исследование были включены 240 женщин репродуктивного возраста (28–42 года) с пролапсом стенок влагалища I–II стадии по классификации POP-Q, которым проводили обследование и лечение с 2008 по 2015 г.

Результаты. Несмотря на крайне скудные клинические проявления начальных стадий пролапса в репродуктивном возрасте, при УЗИ тазового дна почти у всех пациенток с ранними формами пролапса стенок влагалища выявлены травматические повреждения различных анатомических структур. Таким образом, УЗИ тазового дна позволяет обнаружить структурные нарушения в мочевыделительной системе еще до возникновения клинических проявлений заболевания.

Заключение. Ультразвуковой метод исследования доступен, информативен и может быть использован для своевременной диагностики повреждений, в том числе в послеродовом периоде, что позволит сформировать группы риска по возникновению и прогрессированию пролапса и персонализировать подходы к лечению.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, ранние формы, ультразвуковое исследование.

Anatomical Features of Pelvic-Floor Structures in Patients with Early Stages of Pelvic Organ Prolapse

E. D. Dubinskaya, S. N. Kolesnikova, I. A. Babicheva, N. S. Pyatykh

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Paper: To assess the prognostic value of ultrasonography in female patients of reproductive age with early stages of vaginal wall prolapse stages I–II as assessed by the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) System.

Materials and Methods: The study included 240 women of reproductive age (28 to 42 years old) with vaginal wall prolapse POP-Q stages I–II, who were examined and treated between 2008 and 2015.

Study Results: Despite very mild clinical signs of pelvic organ prolapse at early stages in women of reproductive age, ultrasonography of the pelvic floor showed traumatic lesions of different relevant body structures almost in all patients with early stages of vaginal wall prolapse. Thus, pelvic ultrasonography helps detect structural changes in the urinary tract prior to the appearance of any clinical manifestations.

Conclusion: Ultrasonography is a readily available and informative method that can be used for timely detection of traumatic lesions, including postpartum lesions. Using this method will help identify women at higher risk of prolapse developing and worsening and personalize treatment approaches.

Keywords: pelvic organ prolapse, early stages, ultrasonography.

Пролапс тазовых органов (ПТО) — одна из наиболее частых форм патологии тазового дна, представляющая серьезную медико-социальную проблему среди женщин всех возрастных групп. Развитие выраженных форм ПТО может сопровождаться недержанием мочи и кала, хроническим болевым синдромом, сексуальной дисфункцией, формированием фистул и инфекционными осложнениями, что существенно снижает качество жизни пациенток, приводит к социальной изоляции, а также к развитию осложнений, потенциально опасных для жизни [24].

До настоящего времени эпидемиология ПТО изучена недостаточно, что обусловлено методологическими проблемами, отсутствием общепринятых диагностических критериев, включением в исследования женщин разных возрастных групп, а также большой распространенностью стертых, бессимптомных форм заболевания. ПТО выявляют почти у 50% рожавших женщин, но при этом только у 10–20% из них отмечают выраженные симптомы пролапса (так называемый симптомный пролапс) [10].

Как отмечено многими авторами, в одной и той же возрастной группе распространенность ПТО выше у рожавших, чем у нерожавших женщин, что может свидетельствовать о значительной роли акушерской травмы в патогенезе ПТО [1].

По обобщенным данным, у половины женщин старше 50 лет есть симптомы ПТО, и 11,1% из них нуждаются в хирургической коррекции заболевания [7].

Как правило, развитие ПТО начинается в репродуктивном возрасте, зачастую уже после родов. Однако ранние формы пролапса отличаются крайне скудными клиническими проявлениями, что препятствует своевременной диагностике вследствие поздней обращаемости пациенток. И только при появлении существенных изменений и симптомов, ухудшающих качество жизни, больная обращается к врачу [2].

Важно отметить, что в связи с увеличением продолжительности жизни людей и общемировой тенденцией к постарению населения большая часть женской популяции проживает более трети своей жизни после менопаузы. Потеря прочности соединительной ткани вследствие гормональных

Дубинская Екатерина Дмитриевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Бабичева Ирина Александровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Колесникова Светлана Николаевна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru.

Пятых Наталья Сергеевна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования ФГАУ ВО РУДН. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru.

изменений, обусловленных дефицитом эстрогенов в перименопаузе, также может способствовать формированию ПТО [24].

По мнению большинства авторов, паритет и повреждение промежности в родах служат основными причинами развития несостоятельности промежности. Осложненные роды, оперативные пособия в родах, крупный плод выступают факторами перерастяжения и травматического повреждения связочного аппарата матки, а также мышц тазового дна, увеличивая риск ПТО [15].

В последнее время сравнительно большое число работ посвящено изучению роли травматизации мышцы, поднимающей задний проход, в развитии выпадения матки, цисто- и ректоцеле, энтероцеле и опущения стенок влагалища [3, 15]. Как выявлено в ходе исследований, отрывы мышц, поднимающих задний проход, ассоциированы с формированием цистоцеле и выпадением матки. Кроме того, обнаружена прямая связь между симптомами ПТО и степенью выраженности дефекта. Наиболее высокий риск развития пролапса матки обнаружен у пациенток с двусторонним отрывом мышцы; при одностороннем отрыве вероятность патологических изменений ниже [5]. Однако, несмотря на эти выводы, признаки ПТО выявляют не у всех женщин с травмами мышц, поднимающих задний проход. Таким образом, высказывается предположение, что к развитию пролапса может приводить комплексное воздействие различных факторов [15]. Определенное значение в формировании ПТО имеют также генетические нарушения строения соединительной ткани — дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [14].

К сожалению, даже врачи-гинекологи зачастую не уделяют должного внимания ранним формам пролапса [1].

Разработано множество вариантов хирургической коррекции тяжелых форм ПТО с использованием сетчатых имплантов, но они, как и традиционные техники, не исключают рецидивов, а также ассоциированы с высоким риском возникновения специфических осложнений [6].

Следовательно, необходима своевременная диагностика именно ранних форм ПТО, когда еще отсутствуют выраженные клинические проявления заболевания. Для диагностики ПТО используют различные методы оценки тазового дна, в том числе КТ, МРТ, УЗИ и рентгеноскопическую дефектографию [21].

Преимущества УЗИ перед другими методами оценки мышц тазового дна включают доступность, более низкую стоимость и отсутствие ионизирующего излучения. С помощью данного метода можно получить полноценную динамическую картину состояния структур тазового дна у пациенток с ПТО [19].

Морфологические особенности стенки мочевого пузыря и подвижность уретровезикального перехода также можно оценить сонографически. Кроме того, УЗИ применяют для визуализации структур тазового дна после хирургической коррекции ПТО [9].

Цель исследования: оценка диагностической значимости УЗИ у пациенток репродуктивного возраста с ранними формами пролапса стенок влагалища (*Pelvic Organ Prolapse Quantification System* (POP-Q) I–II стадия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с задачами в исследование были включены 240 женщин в возрасте 28–42 года. Критериями включения служили пролапс стенок влагалища I–II стадии по классификации POP-Q и реализованная репродуктивная функция (не менее двух родов в анамнезе).

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Обследование и лечение женщин проводили с 2008 по 2015 г.

Стадию ПТО определяли по системе POP-Q [16]. Оценивали наиболее низко расположенную точку для каждого сегмента половых органов (передней стенки влагалища, задней стенки, шейки матки, свода влагалища) по отношению к гименальному кольцу (*hymen*).

Клинический диагноз формулировали согласно статистической классификации МКБ-10. Выпячивание стенок влагалища оценивали как цистоцеле, ректоцеле или их сочетание.

Всем пациенткам проводили вагинальное, транслабиальное и трансперитонеальное УЗИ на аппарате Voluson E8 Expert с использованием высокочастотного внутрисполостного датчика с частотами сканирования 4,5–11,9 МГц 4D. Исследование выполняли в положении пациентки на спине (супинальной позиции), с согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами, с комфортным для женщины наполнением мочевого пузыря, в покое и при выполнении пробы Вальсальвы при максимальном натуживании.

Эхографическую оценку состояния структур тазового дна осуществляли по методикам отечественных и зарубежных авторов [4, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как выявлено в ходе анализа исхода беременностей, преобладали вагинальные роды (47,9%) в сочетании с высокой долей родового травматизма (86,6%). Разрывы промежности I и II степени и рассечение промежности в родах (эпизиотомия, перинеотомия) отмечены почти у половины женщин (49,2%).

Частота выявления анатомических нарушений структур тазового дна представлена в *таблице*.

При сравнении с нормами, предложенными разными авторами [4, 12], у всех пациенток зафиксировано снижение высоты сухожильного центра (*рис. 1*) и уменьшение или соответствие нижней границе нормы толщины луковично-пещеристой мышцы (*m. bulbocavernosus*) (*рис. 2*) и лобково-прямокишечной мышцы (*m. puborectalis*). Это может как косвенно свидетельствовать о ДСТ, так и говорить о нарушении целостности мышц и соединительной ткани в результате травматического повреждения структур тазового дна. Согласно данным *таблицы*, у абсолютного большинства пациенток обнаружены диастазы леваторов

Таблица

Частота выявления анатомических нарушений структур тазового дна, %

Ультразвуковой признак повреждения тазового дна	Частота
Диастаз пучка <i>musculus levator ani</i>	90
Дефекты <i>musculus levator ani</i>	38
Симптом дефекта тазовой фасции (деформация стенки мочевого пузыря в виде «остроконечного треугольника»)	69
Гипермобильность уретровезикального сегмента	57
Деформация контура передней стенки прямой кишки	52
Уменьшение высоты сухожильного центра	100

Рис. 1. Уменьшение высоты сухожильного центра промежности (фото авторов)



Рис. 2. Уменьшение толщины луковично-пещеристой мышцы (*m. bulbocavernosus*) (фото авторов)



в области сухожильного центра. У трети пациенток диагностированы дефекты леваторов в виде асимметрии и нарушения контуров мышечных пучков (неровности, нечеткости контуров), присутствие в структуре мышечной ткани гиперэхогенных (соединительнотканых) включений в области проекции луковично-пещеристых мышц как проявление травмы (разрыва) мышцы тазового дна в родах. Более чем у половины пациенток отмечена деформация задней стенки мочевого пузыря в виде «остроконечного треугольника» и гипермобильность уретровезикального сегмента, что служит признаком дефекта пузырно-шеечной фасции.

Почти у каждой второй женщины с ранними формами ПТО выявлены дефекты контура прямой кишки, свидетельствующие о ректоцеле и дефекте ректовагинальной фасции. У четверти обследованных больных с ранними формами ПТО обнаружено двустороннее повреждение леваторов, а у половины пациенток — сочетанные ультразвуковые признаки повреждения мышц и фасций тазового дна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования, ультразвуковые признаки повреждения структур тазового дна отмечены у всех пациенток с ранними формами ПТО. При этом у каждой обследованной пациентки обнаружены минимум три призна-

ка из вышеперечисленных (диастаз леваторов, уменьшение высоты сухожильного центра и признаки дефекта тазовой фасции).

Результаты исследования подтверждают мнение авторов о ведущей роли беременности, влагалищных родов и родового травматизма в развитии ПТО [11, 13].

Тазовое дно состоит из мышц и соединительной ткани, получающих иннервацию и кровоснабжение и объединенных в трехмерную структуру (3 уровня поддержки) [22]. Тесные анатомические взаимосвязи между стенкой влагалища, мочевым пузырем и прямой кишкой способствуют сочетанному опущению органов с последующим формированием их функциональных нарушений. Развитие пролапса начинается в репродуктивном возрасте, протекает с невыраженными и неспецифическими клиническими проявлениями, а со временем прогрессирует.

Согласно большинству работ [22, 23], травма тазового дна — основная причина развития пролапса, а масса тела плода — один из основных факторов риска быстрого его возникновения после родов вплоть до выраженных степеней (вследствие высокой частоты повреждения леваторов). В некоторых исследованиях показана прямая корреляция между размерами дефекта леваторов при УЗИ и симптомами и/или признаками пролапса [18].

Признаком травмы тазового дна по УЗИ служит визуализируемое повреждение леваторов (прежде всего, отрыв или расширение входа во влагалище при натуживании). Отрыв леваторов (особенно после влагалищных оперативных родов, вакуум-экстракции плода) приводит к расширению входа во влагалище и со временем — к развитию ПТО и пролапсу. У пациенток с двусторонним повреждением леваторов (отрывом) чаще обнаруживают опущение (выпадение) матки [17].

В то же время у некоторых женщин с повреждениями леваторов нет клинических признаков ПТО, однако нарастание изменений в леваторах означает увеличение стадии пролапса. Чем тяжелее стадия пролапса, тем более выраженные изменения обнаруживают в леваторах, что свидетельствует о значении их травмы в патогенезе ПТО. Если в момент выполнения УЗИ и выявления значительных повреждений леваторов клинических признаков пролапса еще нет, то они разовьются со временем [17].

Результаты настоящего исследования, как и литературные данные, позволяют утверждать, что формирование пролапса начинается с родовой травмы тазового дна, при этом наибольшее значение в возникновении его ранних форм имеет повреждение пучков леваторов. Мышцы-леваторы окружают прямую кишку, влагалище и шейку мочевого пузыря и, будучи неповрежденными и находясь в состоянии тонического сокращения, поддерживают органы в приподнятом положении. Если мышцы повреждены, то другие структуры, поддерживающие органы малого таза, со временем ослабевают, что приводит к пролапсу и инконтиненции [20].

При этом у пациенток с очень эластичными тканями может не быть травмы леваторов, но формируется «провисание» и удлинение мышц вследствие их повышенной эластичности, обусловленной ДСТ. В этом случае при УЗИ обнаруживают истончение лобково-прямокишечной мышцы (*m. puborectalis*).

Полученные нами данные согласуются с мнением авторов, считающих, что пролапс стенок влагалища служит частным проявлением генерализованной ДСТ на уровне репродуктивной системы. При ультразвуковой оценке лобково-прямоки-

шечной мышцы (*m. puborectalis*) у 92% обследованных пациенток выявлено незначительное уменьшение ее толщины.

Отсутствие клинических и ультразвуковых признаков выраженных форм ДСТ у пациенток с ранними формами опущения стенок влагалища позволяет предположить, что постепенное развитие пролапса и его медленное прогрессирования в более тяжелые формы возможно и у женщин без ДСТ или с ее легкими проявлениями.

Симптомный ПТО развивается со временем, после родов, но многочисленные исследования пациенток с нарушением мочеиспускания уже через несколько месяцев после родов ретроспективно во всех случаях выявляют травму тазового дна. Бесспорно, это подтверждает отсутствие понятия бессимптомного пролапса. УЗИ тазового дна непосредственно после родов позволяет выделить группу риска по развитию ПТО у пациенток с диагностированными травматическими повреждениями тазового дна.

Зачастую симптомы ранних форм ПТО выражены слабо [1]. Слабая информированность врачей о возможности ранней диагностики анатомических нарушений тазового дна с помощью эхографии также отодвигает время диагностики и формирования правильной концепции ведения конкретной пациентки.

Примерно у 30% женщин через 6–12 месяцев после родов присутствуют микрокровоизлияния в леваторах,

разрывы и повреждения, связанные со сдавливанием или перерастяжением мышц и сакрального нервного сплетения в родах. В мышцах чаще выявляют разрывы и повреждения вследствие перерастяжения, в нервах — сдавливание и перенапряжение. Разрыв леваторов (особенно после влагалищных оперативных родов, вакуум-экстракции плода) приводит к расхождению (диастазу) мышц, расширению входа во влагалище и со временем — к развитию выраженных форм пролапса.

УЗИ тазового дна дает возможность обнаружить травму леваторов у пациенток с ранними формами пролапса стенок влагалища [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило высокую частоту анатомических нарушений структур тазового дна у пациенток с ранними формами пролапса стенок влагалища (*Pelvic Organ Prolapse Quantification System I–II* стадия) при скудных клинических проявлениях. Ультразвуковой метод исследования доступен, информативен и применим для своевременной диагностики повреждений, в том числе в послеродовом периоде, что позволит сформировать группы риска по возникновению и прогрессированию пролапса и персонализировать подходы к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинская Е. Д., Бабичева И. А., Колесникова С. Н., Дорфман М. Ф. и др. Клинические особенности и сексуальная функция у пациенток с ранними формами пролапса тазовых органов // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015. Т. 14. № 6. С. 5–11.
2. Радзинский В. Е. Перинеология: кол. монография. М.: РУДН, 2010. 372 с.
3. Русина Е. И. Смешанное и сочетанное с пролапсом тазовых органов недержание мочи у женщин: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2015. 40 с.
4. Чечнева М. А., Буянова С. Н., Щукина Н. А., Лысенко С. Н. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и его осложнений у женщин // *SonoAce-Ultrasound*. 2012. № 23. С. 25–33.
5. Bozkurt M., Yumru A. E., Şahin L. Pelvic floor dysfunction, and effects of pregnancy and mode of delivery on pelvic floor // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 53. N 4. P. 452–458.
6. Brown R. A., Ellis C. N. The role of synthetic and biologic materials in the treatment of pelvic organ prolapsed // *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2014. Vol. 27. N 4. P. 182–190.
7. Chow D., Rodriguez L. V. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse // *Curr. Opin. Urol.* 2013. Vol. 23. N 4. P. 293–298.
8. Dietz H. P. *Translabial Ultrasonography*. Italia: Springer-Verlag, 2010. P. 405–428.
9. Fleischer A. C., Harvey S. M., Kurita S. C. Two-/three-dimensional transperineal sonography of complicated tape and mesh implants // *Ultrasound Q.* 2012. Vol. 28. N 4. P. 243–249.
10. Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T. F., Milson I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery // *BJOG*. 2013. Vol. 120. N 2. P. 152–160.
11. Handa V. L., Blomquist J. L., Knoepp L. R., Hoskey K. A. et al. Pelvic floor disorder 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. N 4. P. 777–784.
12. Hans Peter Dietz. *Pelvic Floor Ultrasound* // *Curr. Surg. Rep.* 2013. Vol. 1. N 3. P. 167–181.
13. Kearney R., Fitzpatrick M., Brennan S., Behan M. et al. Levator ani injury in primiparous women with forceps delivery for fetal distress,

- forceps for second stage arrest, and spontaneous delivery // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010. Vol. 111. N 1. P. 19–22.
14. Khaskheli M., Baloch S., Baloch A. S. Obstetrical trauma to the tract following vaginal delivery // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2012. Vol. 22. N 2. P. 95–97.
15. Memon H. U., Handa V. L. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders // *Women Health (Lond.)*. 2013. Vol. 9. N 3. P. 265–277.
16. Persu C., Chapple C. R., Cauni V., Gutue S. et al. Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) (Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) — a new era in pelvic prolapse staging // *J. Med. Life*. 2011. Vol. 4. N 1. P. 75–81.
17. Rosmania G., White D., Hegde A., Quiros L. H. et al. Levator ani deficiency and pelvic organ prolapse severity // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. N 5. P. 1017–1024.
18. Santoro G. A., Wiecezorec A. P., Dietz H. P., Mellgren A. et al. State of the art: an intergrated approach to pelvic floor ultrasonography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 37. N 4. P. 381–396.
19. Shek K. L., Dietz H. P. Pelvic floor ultrasonography: an update // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. N 1. P. 1–20.
20. Spahlinger D. M., Newcomb L., Aston-Miller J. A., DeLancey J. O. L. et al. Relationship between intra-abdominal pressure and vaginal wall movement during Valsalva in women with and without pelvic organ prolapse: technique development and early observations // *Int. Urogynecol. J.* 2014. Vol. 25. N 7. P. 873–881.
21. Unger C. A., Weinstein M. M., Pretorius D. H. Pelvic floor imaging // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2011. Vol. 38. N 1. P. 23–43.
22. Van Delft K., Sultan A., Thakar R., Schwertner-Tiepelmann N. et al. The relationship between postpartum levator ani muscle avulsion and signs and symptoms of pelvic dysfunction // *BJOG*. 2014. Vol. 121. N 9. P. 1164–1171. Discussion 1172.
23. Volloyhaus I., Morkved S., Salvesen K. A. Association between pelvic floor muscle trauma and pelvic organ prolapse 20 years after delivery // *Int. Urogynecol. J.* 2016. Vol. 27. N 1. P. 39–45.
24. Walker G. J., Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors // *Int. Urogynecol. J.* 2011. Vol. 22. N 2. P. 127–135. 

Библиографическая ссылка:

Дубинская Е. Д., Колесникова С. Н., Бабичева И. А., Пятых Н. С. Анатомические особенности структур тазового дна при ранних формах пролапса тазовых органов // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 21–24.

Профилактика инфекционных осложнений в эпоху антибиотикорезистентности

Г. Б. Дикке, С. М. Семятов, М. А. Союнов

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: определить основные направления профилактики инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии в современных условиях повышения резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Основные положения. В статье использованы материалы Всемирной организации здравоохранения, Кокрановского сообщества, рекомендации ведущих профессиональных сообществ, опубликованные в открытом доступе. Приведены установленные факты о резистентности некоторых микроорганизмов к антимикробным препаратам; перечислены факторы, ускоряющие появление и распространение устойчивости к ним; освещены рекомендации по профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии, опубликованные ведущими мировыми профессиональными сообществами, с указанием силы доказательств и убедительности рекомендаций.

Заключение. Применение антибиотиков в эпоху все возрастающей резистентности микроорганизмов к ним как с лечебной, так и с профилактической целью, должно быть строго обосновано. Недопустимы любые произвольные решения, не подкрепленные доказательными данными, как в отношении необоснованного назначения, так и, наоборот, отказа от применения антибиотиков при наличии показаний.

Ключевые слова: микроорганизмы, резистентность, антибиотики, антибиотикопрофилактика.

Prevention of Infectious Complications in Era of Antimicrobial Resistance

G. B. Dikke, S. M. Semyatov, M. A. Soyunov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To identify main ways to prevent infectious complications in obstetrics and gynecology in the current context of increased antimicrobial resistance.

Key Points: The author used publicly available materials of the World Health Organization, Cochrane Collaboration, and guidelines of leading professional associations. The paper provides confirmed facts about antimicrobial resistance of some microorganisms; describes factors that contribute to the development of antimicrobial resistance and its increased prevalence; and includes guidelines on preventing infectious complications in obstetrics and gynecology published by leading world's professional associations, with the level of evidence and the strength of recommendations being specified.

Conclusion: In the era of increasing antibacterial resistance, the use of antibiotics for both preventive and therapeutic treatments should be very well justified. Any arbitrary decisions not supported by evidence-based information that lead to an unjustified use of antibiotics or, on the contrary, to non-administration of these medications when they are indicated are unacceptable.

Keywords: microorganisms, resistance, antibiotics, antibiotic prophylaxis.

В докладе ВОЗ 2014 г. о глобальном эпидемиологическом надзоре за устойчивостью к антибиотикам [30] говорится, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам является не предсказанием будущего, она наблюдается уже сейчас во всем мире и ставит под угрозу возможность лечения распространенных инфекций. Без принятия срочных скоординированных мер в мире наступит «постантибиотиковая эра», когда общие инфекции и мелкие травмы, которые поддавались лечению в течение десятилетий, снова будут убивать [29].

В связи с публикацией этих материалов эксперты ВОЗ дают приведенные ниже пояснения.

ЧТО ТАКОЕ УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ?

Антимикробная резистентность — это устойчивость микроорганизма к препарату, который изначально был эффективен для лечения инфекций, вызванных им.

Устойчивые микроорганизмы (включая бактерии, грибки, вирусы или паразитов) способны противостоять действию препаратов таких групп, как антибактериальные (антибио-

тики), противогрибковые, противовирусные и противомаларийные. Стандартные виды лечения становятся неэффективными, а инфекции сохраняются, увеличивается риск их распространения.

Установленная резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам во всем мире:

- инфекции, вызванные гонококком, — к цефалоспорином третьего поколения; в результате увеличилась распространенность ассоциированных с ним заболеваний и осложнений (бесплодия, неблагоприятных исходов беременности и младенческой слепоты);
- инфекции мочевыводящих путей, обусловленные *Escherichia coli*, — к фторхинолонам;
- тяжелые госпитальные инфекции, вызванные стафилококками, — к препаратам первого ряда;
- угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные кишечными бактериями, — к карбапенемам (класс β-лактамов антибиотиков с широким спектром действия);
- туберкулез — широкая лекарственная устойчивость и резистентность к любым фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии;

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: galadikke@yandex.ru

Семятов Саид Мухамматович — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Союнов Мухаммедназар Аманович — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

- малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, угрожает глобальным усилиям по уменьшению бремени данного заболевания, так как указанный микроорганизм проявляет устойчивость ко многим противомаларийным препаратам (хлорохину, артемизинину-люмефантрину, дигидроартемизину и др.);
- ВИЧ — к препаратам антиретровирусной терапии из схем первой и второй линии;
- грипп — вирусы гриппа А проявляют устойчивость к препаратам, часто используемым для профилактики заболевания (амантадину и ремантадину).

Следующие микроорганизмы также проявили резистентность:

- *Klebsiella pneumoniae* — к цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам;
- *Staphylococcus aureus* — к метициллину;
- *Streptococcus pneumoniae* — к пенициллину;
- *Nontyphoidal Salmonella* — к фторхинолонам (ципрофлоксацину);
- *Shigella species* — к фторхинолонам;
- *Candida species* (и другие *non-albicans*) — к противогрибковым препаратам (флуконазолу).

ПОЧЕМУ УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ЯВЛЯЕТСЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМОЙ?

Новые механизмы устойчивости возникают и распространяются глобально и угрожают нашим возможностям лечения часто встречающихся инфекционных заболеваний, приводящих к смерти и инвалидности людей, которые до недавнего времени могли продолжать жить нормальной жизнью.

Без эффективной противомикробной терапии многие стандартные медицинские вмешательства могут оказаться неэффективными или превратиться в очень рискованные процедуры.

Инфекции, вызываемые устойчивыми микроорганизмами, часто не поддаются стандартному лечению, что приводит к затяжной болезни, более высоким расходам на здравоохранение и более высокому риску смерти.

ЧТО УСКОРЯЕТ ПОЯВЛЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ?

Развитие антимикробной резистентности является естественным явлением. Однако определенные действия человека ускоряют ее возникновение и распространение. К ним относятся:

- ненадлежащее использование противомикробных препаратов (бесконтрольный прием антибиотиков в популяции);
- применение антимикробных средств в животноводстве, что способствует возникновению и селекции резистентных штаммов и передаче их человеку;
- недостаточные меры по профилактике инфекций и инфекционному контролю в клинической практике.

ГЛОБАЛЬНЫЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПО БОРЬБЕ С АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

ВОЗ разработала проект глобального плана борьбы с антимикробной резистентностью [31], который был представлен и принят на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, состоявшейся в мае 2015 г. По мнению экспертов ВОЗ, следует принять немедленные меры по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Для достижения этой цели глобальный план действий устанавливает пять стратегических задач:

- повышение осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам и понимания этого явления;
- укрепление знаний посредством наблюдений и клинических исследований;
- принятие мер, направленных на уменьшение частоты инфицирования;
- оптимизация использования противомикробных препаратов;
- увеличение инвестиций в разработку новых лекарств, диагностических инструментов, вакцин и в другие мероприятия.

Разработка этого плана была основана на многочисленных консультациях экспертов во время проведения различных глобальных и региональных форумов.

Эксперты ВОЗ особо отмечают, что в борьбе с угрозой антибиотикорезистентности главным является снижение риска передачи резистентных организмов — дома, в населенных пунктах, медицинских учреждениях, пищевых учреждениях, в водоснабжении, сельском хозяйстве. Ключевой элемент — усиление мер по обеспечению гигиены.

За пациентов, обращающихся за медицинской помощью, медики несут особую ответственность во избежание заражения инфекциями в результате диагностических и лечебных мероприятий. Внутрибольничные инфекции являются одной из основных причин смерти и страдания госпитализированных больных по всему миру, поэтому их профилактика по праву считается краеугольным камнем безопасности пациентов.

Основные принципы:

- стандартные меры предосторожности (гигиена рук, стерилизация и дезинфекция медицинских материалов, профилактика травм от острых инструментов);
- раннее выявление инфекционного заболевания и меры по изоляции пациента, использование средств индивидуальной защиты;
- осуществление инвазивных вмешательств с соблюдением асептики;
- надлежащее обращение с отходами и их утилизация.

РОЛЬ АНТИБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

В материалах ВОЗ имеются рекомендации по необходимости профилактического применения антибиотиков в ситуациях, когда риск инфекционных осложнений высок.

На официальном сайте ВОЗ размещены материалы по использованию антибиотиков в профилактических целях, основанные на доказательствах, в разных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии, опубликованные Кокрановским сообществом в 2010–2015 гг. Так, рутинное профилактическое введение антибиотиков при кесаревом сечении уменьшает риск раневой инфекции, эндометрита и тяжелой инфекции на 60% и более [18, 26]. То же касается и применения антибиотиков при хирургическом аборте [14], хотя при других трансцервикальных манипуляциях доказательств оказалось недостаточно [22]. Высока эффективность антибиотикопрофилактики при тяжелых разрывах промежности [9].

Рекомендации, опубликованные ведущими мировыми профессиональными сообществами, с указанием силы доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1, 2) [4, 5, 7] приводятся ниже.

Градация убедительности доказательств

Уровень убедительности	Вид исследования
I	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) или одно такое исследование хорошего качества
II 1	Данные качественных исследований без рандомизации
II 2	Когортные исследования или исследования типа «случай — контроль» из нескольких центров или научно-исследовательской группы
II 3	Сравнительные или неконтролируемые исследования с или без вмешательства (систематический обзор или отдельное исследование)
III	Мнения экспертов, основанные на клиническом опыте, описательные исследования или отчеты экспертных комитетов

Градация достоверности рекомендаций

Уровень достоверности	Обоснованность рекомендаций
A	Существует хорошая доказательная база, чтобы рекомендовать превентивные меры
B	Существует достаточная доказательная база, чтобы рекомендовать превентивные меры
C	Существующие доказательства противоречивы и не позволяют давать рекомендацию за или против использования превентивных мер. Однако другие факторы могут влиять на принятие решений
D	Существует достаточно доказательств, чтобы не рекомендовать профилактические меры
E	Существует хорошая доказательная база, чтобы не рекомендовать профилактические меры
L	Существует недостаточно доказательств (по количеству или качеству), чтобы давать рекомендации. Однако другие факторы могут влиять на принятие решений

Назначение антибиотиков с профилактической целью в гинекологии

Антибиотикопрофилактика рекомендуется:

- всем пациенткам, подвергающимся чрезбрюшной или вагинальной гистерэктомии (I A); должен быть выбран антибиотик, применяемый в разовой дозе, из цефалоспоринов первого поколения; если у пациентки аллергия на них, то выбор должен быть сделан в пользу клиндамицина, эритромицина или метронидазола (I A); введение антибиотиков необходимо осуществлять в срок от 15 до 60 минут до разреза кожи; дополнительные дозы не рекомендуются (I A);
- всем женщинам во время хирургического аборта (азитромицин или доксициклин в сочетании с метронидазолом) (I A);
- женщинам с расширенными маточными трубами, обнаруженными во время гистеросальпингографии (доксициклин) (II 3B);
- всем пациенткам при лапароскопической гистерэктомии или при лапароскопической поддержке вагинальной гистерэктомии (III B);
- всем пациенткам, перенесшим операцию по поводу пролапса тазовых органов и/или стрессового недержания мочи (одну дозу цефалоспоринового поколения) (III B);
- женщинам с ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) рекомендуется удвоить дозу вводимого антибиотика (III B);
- если лапаротомическая операция продолжается более 3 часов или если кровопотеря составляет более 1500 мл, рекомендуется дополнительная доза антибио-

тика в интервале от 3 до 4 часов после введения первоначальной дозы (III C).

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гистероскопических манипуляциях (II 2D).

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется из-за отсутствия достаточных доказательных данных:

- при введении внутриматочной спирали (ВМС) (I E), однако следует проводить скрининг на ИППП у женщин из групп населения высокого риска перед процедурой (III C);
- после хирургического опорожнения матки при самопроизвольном аборте, в том числе при замершей беременности (I E);
- при проведении уродинамических исследований у женщин с низким инфекционным риском (I E);
- при лапароскопических операциях, которые предполагают отсутствие прямого доступа из брюшной полости в полость матки или влагалище (I E);
- при биопсии эндометрия (III L).

Назначение антибиотиков с профилактической целью в акушерстве

Антибиотикопрофилактика рекомендуется:

- всем женщинам, подвергающимся экстренному кесареву сечению (I A); выбор антибиотика — однократная доза цефалоспоринового поколения; если у пациентки аллергия на пенициллин, могут быть использованы клиндамицин или эритромицин (I A); антибиотики следует ввести в срок от 15 до 60 минут до разреза кожи; дополнительные дозы не рекомендуются (I A);

- пациенткам с травмами промежности 3-й и 4-й степени (I B);
- женщинам с ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) следует удвоить дозу антибиотика (III B).

Рекомендации, основанные на недостаточно доказательных данных:

- если акушерская операция продолжается более 3 часов или если кровопотеря составляет более 1500 мл, рекомендуется дополнительная доза антибиотика в интервале от 3 до 4 часов после введения первоначальной дозы (III L);
- антибиотики не следует применять исключительно для предотвращения эндокардита у пациенток при выполнении акушерских процедур любого рода (III L).

В сентябре 2015 г. экспертами ВОЗ были опубликованы рекомендации по профилактике и лечению послеродовых инфекций [28] — руководящий документ для разработки национальных клинических протоколов. Согласно данному документу, назначение антибиотиков рекомендуется:

- при плановом или экстренном кесаревом сечении (за 30–60 минут до разреза кожи либо за 15–60 минут или после пережатия пуповины в условиях экстренной операции; цефалоспорины первого поколения и пенициллин являются препаратами выбора; также рекомендуется обработка влагалища повидон-йодом непосредственно перед кесаревым сечением);
- при преждевременном разрыве плодных оболочек;
- при ручном удалении плаценты;
- при разрыве промежности 3–4-й степени;
- при колонизации *Streptococcus* группы В для профилактики ранней неонатальной инфекции.

Не рекомендуется рутинное профилактическое назначение антибиотиков при:

- неосложненных вагинальных родах или оперативном влагалищном родоразрешении;
- преждевременных родах с интактными плодными оболочками;
- разрыве плодных оболочек, если роды происходят в срок или около срока (36 недель и более);
- окрашенной меконием амниотической жидкости;
- эпизиотомии;
- во время второго или третьего триместра беременности с целью снижения инфекционной заболеваемости.

Согласно данному документу, следует постоянно обновлять национальные стандарты, учебные планы, клинические протоколы и программные материалы, которые будут содействовать поддержке и реализации новых руководящих принципов ВОЗ.

В клинических рекомендациях «Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве», утвержденных Минздравом России 27 мая 2015 г. (№ 15.4/16/2-2469) [1], приведены следующие показания для антибактериальной профилактики.

1. Оперативные вмешательства:

- кесарево сечение (всегда при экстренном, в группе высокого риска — при плановом);
- ручное отделение плаценты и выделение последа;
- ручное обследование полости матки;
- поворот плода на ножку;
- гистерэктомия;
- использование акушерских щипцов.

2. Дородовое излитие околоплодных вод при недоношенной беременности (сразу после установления диагноза!) (1 A).

3. Дородовое излитие околоплодных вод при доношенной беременности при безводном промежутке более 18 часов (2 A).
4. Доказанное носительство β-гемолитического стрептококка (3 A).
5. Разрывы промежности 3-й и 4-й степени.
6. Выворот матки.
7. Разрыв матки.
8. Разрывы шейки матки II–III степени.
9. Глубокий разрыв влагалища.

Целесообразность профилактической антибиотикотерапии при аборте

Если при хирургическом прерывании беременности целесообразность профилактической антибиотикотерапии уже не обсуждается и поддерживается рекомендациями ВОЗ [17], то при медикаментозном аборте доказательств необходимости такой меры пока нет. Однако некоторые эксперты считают, что женщины из групп высокого риска ИППП, перенесшие прерывание беременности, должны получать антибиотики против хламидий, гонококков и анаэробов, чтобы уменьшить риск послеабортной инфекции [25], и это положение поддерживается экспертами Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (уровень C) [16].

Хотя в отдельных исследованиях не было выявлено значительного сокращения инфекционной заболеваемости после операции по поводу неразвивающейся беременности или неполного аборта при профилактическом применении антибиотиков (из-за недостаточного количества исследований) [15, 24], эксперты American College of Obstetricians and Gynecologists считают достаточно значимыми рекомендации по антибиотикопрофилактике, она может уменьшить расходы на лечение послеабортных инфекционных осложнений после самопроизвольного прерывания беременности [3].

При использовании антибиотиков однократная доза является предпочтительной, учитывая недостаточную комплаентность при назначении многократного приема [15].

При консервативном (медикаментозном) завершении неполного выкидыша или неполного медицинского аборта рекомендуется, если имеются признаки инфекции, полный курс лечения антибиотиками [10].

Использование внутриматочных устройств пролонгированного обратимого действия на сегодняшний день рассматривается в качестве первой линии контрацепции для женщин, в том числе после родов и после аборта (уровень A) [13]. A. Templeton и D. A. Grimes [21] считают ВМС лучшим обратимым методом контрацепции для раннего предупреждения повторной нежелательной беременности после аборта. Исследования показывают небольшую частоту осложнений после немедленного введения ВМС после аборта, и нетто-коэффициент прекращения использования вследствие ВЗОМТ также был очень низким — в пределах от 0,0 до 0,8 на 100 женщин в год [12, 19]. На основании серии исследований, опубликованных в 2010–2012 гг., было принято решение в пользу раннего введения ВМС как при хирургическом аборте (сразу после завершения манипуляции), так и при медикаментозном (между 9-м и 14-м днем после приема мифепристона) (уровень B) [13].

Риск ВЗОМТ при введении ВМС составляет 0–2% в отсутствие цервикальной инфекции и 0–5%, если ВМС была введена на фоне недиагностированной инфекции [6]. Если женщина относится к группе риска по ИППП, то необходимо

обследование с целью их раннего выявления. В случае, если такой необходимости не было и инфекцию выявили значительно позже и вне зависимости от введения ВМС, то вероятность развития ВЗОМТ низка даже без удаления ВМС, если незамедлительно будет проведено лечение [11, 32]. Рутинное профилактическое применение антибактериальных препаратов перед введением ВМС не рекомендуется [20, 23].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГОНОРЕИ В УСЛОВИЯХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Для гинекологов важно в условиях повышенной резистентности некоторых микроорганизмов к ранее эффективным препаратам внимательно следить за новыми рекомендациями по лечению заболеваний, ими вызванных.

Гонорея — одна из самых распространенных ИППП. В соответствии с пересмотренными руководящими принципами, опубликованными ВОЗ в августе 2014 г., наиболее эффективным методом лечения гонореи на сегодняшний день является комбинированная терапия: инъекционный антибиотик цефтриаксон вместе с одним из пероральных антибиотиков — либо азитромицином, либо доксициклином (в отличие от российских рекомендаций, где предлагается только один антибиотик — либо цефтриаксон, либо цефиксим или спектиномицин, причем последний — только для Уральского федерального округа) [2].

В прошлом гонококк развивал устойчивость к каждому антибиотику, который использовался для лечения гонореи, кроме цефалоспоринов, к которым относятся цефиксим и цефтриаксон. Последние лабораторные данные свидетельствуют, что цефиксим более не эффективен в лечении гонореи, и существуют опасения, что устойчивость может развиться ко всем цефалоспорином. Ограничение использования цефиксима сейчас способно помочь сохранить цефтриаксон как средство лечения этой инфекции [8].

МЕРЫ ПО ПОВЫШЕНИЮ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О ПРОБЛЕМЕ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Осознание исключительной роли медицинских работников, а также руководителей здравоохранения и других лиц, принимающих решения, в сохранении здоровья общества оставляет надежду на преодоление этой глобальной современной проблемы.

Именно поэтому ВОЗ объявила о проведении Всемирной недели осведомленности и правильного использования антибиотиков 16–22 ноября 2015 г. [33]. Кампания была

направлена на повышение осведомленности о глобальной устойчивости к антибиотикам и на поощрение лучших практик среди широкой общественности, представителей здравоохранения, политики и сельскохозяйственного сектора, чтобы избежать дальнейшего возникновения и распространения устойчивости к антибиотикам. Разработали специальные материалы для населения, медицинских работников, политиков и работников сельского хозяйства.

Решение о проведении столь масштабного мероприятия приняли на основании результатов опроса 9772 респондентов из 12 стран, которые ответили на 14 вопросов в режиме online или во время уличных интервью (1007 респондентов были из РФ) [27]. Более половины россиян (56%) сообщили, что принимали антибиотики в течение последних 6 месяцев (в других странах — 35–75%); столько же (56%) ответили, что курс антибиотиков был прописан им медицинским работником, что оказалось наименьшим показателем по сравнению с другими странами (72–92%). Примерно две трети (67%) респондентов неправильно думали, что простуду и грипп можно лечить с помощью антибиотиков (53–76% в других странах), и более четверти (26%) — что они должны прекратить прием антибиотиков, как только почувствуют себя лучше, вместо того чтобы пройти полный курс, как предписано (47–76% — показатель среди опрошенных из других государств). Осознание термина «устойчивость к антибиотикам» среди российских респондентов была высокой: 82% против 32–89% в других странах.

Кейджи Фукуда, специальный представитель Генерального директора по устойчивости к противомикробным препаратам, сообщил: «Эта кампания является лишь одним из способов нашей работы с правительствами, органами здравоохранения и другими партнерами для уменьшения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Одна из самых больших проблем здравоохранения в XXI веке требует глобального изменения поведения отдельных лиц и общественности».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение антибиотиков в эпоху все возрастающей резистентности микроорганизмов к ним как с лечебной, так и с профилактической целью, должно быть строго обосновано. Любые произвольные решения, не подкрепленные доказательными данными, как в отношении назначения, так и, наоборот, отказа от применения антибиотиков при наличии показаний, в том числе с профилактической целью, должны быть исключены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения). Утв. Минздравом России 27.05.2015 (№ 15.4/16/2-2469). М., 2015. 35 с.
2. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
3. Allison J. L., Sherwood R. S., Schust D. J. Management of first trimester pregnancy loss can be safely moved into the office // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4. N 1. P. 5–14.
4. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures / *American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 104* // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 113. N 5. P. 1180–1189.
5. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures. SOGC clinical practice guideline No. 275, April 2012 // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012. Vol. 34. N 4. P. 382–391.
6. Arias R. D. Compelling reasons for recommending IUDs to any woman of reproductive age // *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002. Vol. 47. N 2. P. 87–95.
7. Bacterial sepsis in pregnancy. 2012 Apr. NGC:009091 / *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. URL: <https://www.rcog.org.uk/> (дата обращения — 14.08.2016).
8. Best practice guidelines in disaster situations. WHO/EHT/CPR 2007. Updated 2013. Page 48. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
9. Buppasiri P., Lumbiganon P., Thinkhamrop J., Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD005125.pub4.
10. Clifford V., Daley A. Antibiotic prophylaxis in obstetric and gynaecological procedures: a review // *Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 52. N 5. P. 412–419.
11. Fleming K. L., Sokoloff A., Raine T. R. Attitudes and beliefs about the intrauterine device among teenagers

- and young women // *Contraception*. 2010. Vol. 82. N 2. P. 178–182.
12. Grimes D., Schulz K., Van Vliet H., Stanwood N. Immediate post-abortion insertion of intrauterine devices // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 5. CD003036.
 13. Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: RCOG Press, 2013. 176 p.
 14. Low N., Mueller M., Van Vliet H. A., Kapp N. Perioperative antibiotics to prevent infection after first-trimester abortion // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 3. CD005217.pub2.
 15. May W., Gülmezoglu A. M., Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. CD001779. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001779.pub2/epdf> (дата обращения — 14.08.2016).
 16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London (England): RCOG; 2011 Nov. 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no. 7). URL: <http://www.rcog.org.uk> (дата обращения — 14.08.2016).
 17. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2nd ed. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2012. 132 p.
 18. Smaill F. M., Grivell R. M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD007482.pub3.
 19. Stanwood N. L., Grimes D. A., Schulz K. F. Insertion of an intrauterine contraceptive device after induced or spontaneous abortion: a review of the evidence // *BJOG*. 2001. Vol. 108. N 11. P. 1168–1173.
 20. Steenland M. W., Tepper N. K., Curtis K. M., Kapp N. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review // *Contraception*. 2011. Vol. 84. N 5. P. 447–464.
 21. Templeton A., Grimes D. A. A request for abortion // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 22. P. 2198–2204.
 22. Thinkhamrop J., Laopaiboon M., Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 5. CD005637.pub3.
 23. Thonneau P., Almont T., de La Rochebrochard E., Maria B. Risk factors for IUD failure: results of a large multicentre case-control study // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. N 10. P. 2612–2616.
 24. Titapant V., Cherdchoogiat P. Effectiveness of cefoxitin on preventing endometritis after uterine curettage for spontaneous incomplete abortion: a randomized controlled trial study // *J. Med. Assoc. Thai.* 2012. Vol. 95. N 11. P. 1372–1377.
 25. Van Eyk N., van Schalkwyk J., Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012. Vol. 34. N 4. P. 382–391.
 26. Van Schalkwyk J., Van Eyk N., Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010. Vol. 32. N 9. P. 879–885.
 27. WHO multi-country survey reveals widespread public misunderstanding about antibiotic resistance. News release. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
 28. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2015 Global Recommendations. September, 2015. 6 p. URL: <http://apps.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
 29. WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet N 194. Updated April 2015. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
 30. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. 257 p. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
 31. WHO. Surveillance of Antimicrobial Resistance for Local and Global Action. Stockholm on 2–3 December 2014. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016).
 32. Winner B., Peipert J. F., Zhao Q., Buckel C. et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. N 21. P. 1998–2007.
 33. World Antibiotic Awareness Week 16–22 November 2015. URL: <http://www.who.int/> (дата обращения — 14.08.2016). **D**

Библиографическая ссылка:

Дикке Г. Б., Семятов С. М., Союнов М. А. Профилактика инфекционных осложнений в эпоху антибиотикорезистентности // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 26–31.

Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции

И. Ф. Фаткуллин¹, А. Р. Баканова¹, Н. А. Илизарова¹, А. А. Галеев²

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Городская клиническая больница № 2, г. Казань

Цель исследования: оценить эффективность лапароскопической миомэктомии для восстановления фертильности у пациенток с интерстициальной миомой матки, страдающих первичным или вторичным бесплодием; уточнить показания для проведения адъювантной терапии после миомэктомии; на основании результатов собственного исследования и доказательных научных данных выработать оптимальную тактику прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки в зависимости от размера и типа миоматозных узлов.

Дизайн: проспективное рандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 126 женщин 24–42 лет (средний возраст — $33,8 \pm 4$ года) с интерстициальной миомой матки (International Federation of Gynecology and Obstetrics L3–L5, средний размер узла — $4,4 \pm 1,5$ см) в сочетании с первичным или вторичным бесплодием. Участниц последовательно стратифицировали в три группы, по 42 женщины в каждой. Пациенткам первой группы с 8-го дня после операции назначали мифепристон 50 мг ежедневно в течение 4 месяцев. Во второй группе применяли трипторелин или лейпрорелин по 3,75 мг внутримышечно с 8-го дня после операции 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев. В контрольной группе адъювантную терапию не назначали. Отсутствие субмукозного компонента миоматозного узла было подтверждено диагностической гистероскопией. Всем пациенткам выполнена лапароскопическая миомэктомия без проникновения в полость матки с послойным зашиванием ложа миоматозного узла. После операции участницам регулярно проводили трансвагинальную эхографию, они находились под динамическим наблюдением с участием репродуктолога.

Результаты. Срок наблюдения за пациентками составлял от 2 до 6 лет, в среднем — 3,5 года. Все женщины планировали беременность после операции. Беременность наступила у 52 (41,3%) оперированных, в среднем через 14 ± 6 мес после миомэктомии. Из них 47 разрешены в срок путем кесарева сечения, 5 были беременны на момент написания статьи. Рецидивы зафиксировали у 48 (38,1%) больных в виде мелких миоматозных узлов по данным ультразвукового исследования. Средний интервал до появления первого рецидива — 26 ± 6 мес в первой группе, 25 ± 6 мес во второй и 15 ± 3 мес в контрольной. Установлено, что вероятность наступления беременности после лапароскопической миомэктомии уменьшается в 3,5 раза при возрасте пациентки старше 40 лет ($p = 0,03$, 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 2,8–4,3), в 1,6 раза при возрасте 35–40 лет ($p = 0,02$, 95%-ный ДИ: 1,2–2,3), в 2,05 раза при рецидиве после миомэктомии ($p = 0,045$, 95%-ный ДИ: 1,56–2,45), в 1,4 раза при наличии других причин бесплодия ($p = 0,045$, 95%-ный ДИ: 1,20–1,65).

Заключение. Лапароскопическое удаление интерстициальных миоматозных узлов привело к восстановлению фертильности у 41,3% пациенток с бесплодием и миомой матки. Репродуктивный прогноз после миомэктомии наиболее благоприятен для женщин в возрасте 24–34 года в течение 6–24 мес после операции, но существенно ухудшается через 24 мес после нее, возможно, за счет увеличения частоты рецидивов. При высоком риске рецидива миомы, а также при необходимости отложить реализацию репродуктивных планов целесообразно применение адъювантной терапии.

Ключевые слова: миома, лапароскопическая миомэктомия.

New Treatment Options for Women with Uterine Leiomyoma and Reproductive Disorders

I. F. Fatkullin¹, A. R. Bakanova¹, N. A. Ilizarova¹, A. A. Galeev²

¹ Kazan State Medical University

² City Clinical Hospital No. 2, Kazan

Study Objectives: To assess the efficacy of laparoscopic myomectomy as a tool to restore fertility in patients with intramural uterine leiomyoma who suffer from primary or secondary infertility; to clarify the indications for adjuvant therapy following myomectomy; and to use data obtained from our study and evidence-based scientific data in order to develop an optimal preconception care plan for patients with uterine leiomyoma, depending on the size and type of their myomas.

Study Design: This was a prospective, randomized, observational study.

Materials and Methods: The study included 126 women, aged 24 to 42 (mean age, 33.8 ± 4) with intramural uterine leiomyoma (types L3–L5 as assessed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification; the mean size of fibroid was 4.4 ± 1.5 cm) who suffered from primary or secondary infertility. Participants were stratified sequentially into three groups (42 women in each group). In Group I, patients received Mifepristone, 50 mg daily for 4 months starting on day 8 post surgery. In Group II, women received triptorelin or leuprorelin, 3.75 mg intramuscularly every 28 days for 6 months starting on day 8 post surgery. The control group did not receive adjuvant therapy. The absence of a submucous portion was confirmed by diagnostic hysteroscopy. All patients underwent laparoscopic myomectomy. The uterine cavity was not opened during surgery, and the myoma bed was closed in layers. After surgery, all participants had regular transvaginal ultrasonography; they were regularly monitored and received consultations from a reproductive medicine specialist.

Study Results: The duration of follow-up ranged from 2 to 6 years; the mean follow-up was 3.5 years. After surgery, all women planned pregnancy. Overall, 52 women (41.3%) became pregnant after the procedure. The mean time from myomectomy to pregnancy was 14 ± 6 months. Forty-seven patients underwent cesarean section at term, and another 5 women were still pregnant at the time of writing of this article. Recurrences were observed in 48 (38.1%) of patients, who had small leiomyomas detected by ultrasonography. The mean

Фаткуллин Ильдар Фаридович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Баканова Алла Реналевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: a.r.bakanova@gmail.com

Илизарова Наталья Александровна — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Галеев Азат Альбертович — заведующий отделением оперативной гинекологии ГАУЗ «ГКБ № 2». 420033, г. Казань, ул. Музыкальная, д. 13. E-mail: redaktor@rusmg.ru

time to the first recurrence was 26 ± 6 months and 25 ± 6 months in Groups I and II, respectively, vs. 15 ± 3 months in the control group. This study showed that chances of becoming pregnant after laparoscopic myomectomy are 3.5-fold lower ($p = 0.03$, 95% confidence interval [CI]: 2.8–4.3) in patients older than 40 years and 1.6-fold lower in patients aged 35 to 40 ($p = 0.02$, 95% CI: 1.2–2.3). Patients with leiomyoma recurrence after myomectomy have 2.05-fold lower chances to get pregnant ($p = 0.045$, 95% CI: 1.56–2.45); for women with other causes of infertility, these chances are 1.4-fold lower ($p = 0.045$, 95% CI: 1.20–1.65).

Conclusion: In infertile patients with uterine leiomyomas, laparoscopic removal of intramural lesions helped restore fertility in 41.3% of cases. After myomectomy, women aged 24 to 34 have the best reproductive prognosis for 6–24 months post surgery. After 24 months, this prognosis significantly worsens, probably, due to an increased rate of recurrence. Women who are at high risk of leiomyoma recurrence and those who have to postpone their reproductive plans should receive adjuvant therapy.

Keywords: uterine leiomyoma, laparoscopic myomectomy.

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль женских половых органов [1]. Ее диагностируют у 77% женщин репродуктивного возраста, при этом симптомы фиксируют только у 25% из них. Тот факт, что в большинстве случаев миома матки протекает без клинических проявлений [7], объясняет наличие контраргументов в вопросе лечения бессимптомной миомы.

Согласно современным отечественным [1] и зарубежным [14] клиническим руководствам, при бессимптомном течении миом, за исключением случаев опухолей больших размеров, нет оснований для оперативного вмешательства или медикаментозной терапии. С другой стороны, у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией выжидательная тактика стратегически не оправдана [5]. По мнению экспертов, лечение нужно начинать сразу после постановки диагноза, поскольку при пассивном наблюдении заболевание, вероятнее всего, будет прогрессировать [3]. Поэтому большому числу пациенток предлагается медикаментозное или хирургическое лечение миомы даже при отсутствии жалоб для профилактики возможных неблагоприятных репродуктивных последствий.

Определяющим в решении этого спора будет доказательное подтверждение того, что даже бессимптомная миома матки ухудшает репродуктивную функцию, а удаление узлов способно восстановить фертильность. В настоящее время вопрос о влиянии бессимптомной миомы на репродуктивную функцию окончательно не решен. Считается доказанным, что миоматозные узлы, деформирующие полость матки (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) L0–L2) [11], снижают частоту наступления беременности [9, 12], а их удаление улучшает репродуктивные результаты [6]. Субсерозные узлы (FIGO L5–L7), наоборот, не влияют на фертильность, и удаление небольших субсерозных миом не повышает вероятность зачатия [9, 15].

До сих пор окончательно не ясно, оказывают ли какое-либо действие на фертильность небольшие интерстициальные узлы без деформации полости матки (FIGO L3–L5) [11], метаанализ обзора Кокрейн показывает, что удаление таких интерстициальных миом существенно не улучшает репродуктивную функцию [8].

Вопрос о целесообразности миомэктомии при интрамурально и субсерозно расположенных миомах небольших размеров (менее 4–5 см) остается спорным [5]. Соответственно, и вопрос выбора оптимальной лечебной тактики у пациенток с нереализованными репродуктивными планами

и бессимптомной миомой без деформации полости матки остается открытым.

Еще один дискуссионный момент — целесообразность и оптимальные схемы послеоперационной адъювантной терапии.

Медикаментозная терапия, направленная на торможение гормональной стимуляции опухоли, используется перед миомэктомией у пациенток с выраженной постгеморрагической анемией для уменьшения кровопотери и размеров матки, а также в случаях, если предполагается, что после лечения возможно будет выполнить операцию менее инвазивным доступом. После миомэктомии адъювантную терапию применяют для предотвращения повторного роста миоматозных узлов. Эффективность пред- и послеоперационного медикаментозного лечения миомы для улучшения репродуктивных результатов до сих пор не изучена.

На момент формирования дизайна данного исследования перспективным методом лекарственного воздействия на миому признана избирательная блокада рецепторов прогестерона, поскольку миома матки может являться прогестерон-зависимым патологическим процессом [1, 3]. Прогестерон стимулирует в клетках лейомиомы выработку факторов роста и ингибитора апоптоза bcl-2. В результате в секреторную фазу цикла экспрессия маркеров пролиферации в клетках лейомиомы повышается, а активность апоптоза снижается. Модуляторы рецепторов прогестерона способны конкурентно связываться с прогестероновыми рецепторами ткани миомы, исключая таким образом влияние эндогенного прогестерона¹.

Наиболее изученным препаратом в этой группе является мифепристон, применяемый для лечения миомы матки с 1993 г. Эффективность препарата в терапии миомы матки неоднократно доказана зарубежными и отечественными исследованиями. Метаанализ Q. Shen и соавт. 2013 г. [13], включающий 11 рандомизированных исследований, 780 пациенток с симптомной миомой матки, показывает, что мифепристон уменьшает объем миомы матки и купирует клинические симптомы, связанные с миомой. Авторы обзора полагают, что предоперационная терапия мифепристомом существенно снижает хирургические риски, а лечение миомы мифепристомом в пременопаузе часто позволяет избежать оперативного лечения. В России для лечения миомы зарегистрирован препарат мифепристон Гинестрил с дозировкой 50 мг для приема 1 раз в сутки, который и был нами использован.

Цель исследования: оценить эффективность лапароскопической миомэктомии для восстановления фертильности

¹ Как известно, рост миомы стимулируется комбинированным взаимодействием эстрогена и прогестерона [4]. Влияние эстрогенов и прогестерона комбинированно. Рецептор прогестерона В увеличивает чувствительность миометрия к эстрадиолу, в то время как активация рецептора прогестерона А снижает ее, подавляя синтез эстрогеновых рецепторов (Buffet N. C., 2005). Эстрогены, в свою очередь, стимулируют синтез прогестероновых рецепторов (Adesanya O. O. et al., 1996) и создают условия для стимуляции пролиферации прогестероном (Healy D. L., 2003; Самойлова Т. Е., 2010). Из-за преобладания В-рецепторов ткань миомы оказывается более чувствительной к эстрогенам, чем окружающий миометрий. Систематический обзор 2014 г. свидетельствует о том, что прогестерон способствует росту миомы через набор ключевых генов, регулирующих апоптоз и пролиферацию клеток [10]. Сочетанное действие эстрадиола и прогестерона в миоматозном узле стимулирует пролиферацию и гиперплазию клеток.

у пациенток с интерстициальной миомой матки, страдающих первичным или вторичным бесплодием; уточнить показания для проведения адъювантной терапии после миомэктомии; на основании результатов собственного исследования и доказательных научных данных выработать оптимальную тактику прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки в зависимости от размера и типа миоматозных узлов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное наблюдательное исследование включили 126 пациенток с первичным или вторичным бесплодием и миомой матки, находившихся на обследовании и оперативном лечении в клиниках МУЗ «ГКБ № 7» и МУЗ «ГКБ № 18» г. Казани с 2010 по 2014 г. Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Казанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — И. Ф. Фаткуллин).

Возраст пациенток варьировал от 24 до 42 лет, в среднем составил $33,8 \pm 4$ года. Участниц последовательно стратифицировали в три группы, по 42 женщины в каждой, с использованием стратегии попарного отбора с уравниванием условий (возраст, количество миоматозных узлов). Пациенткам первой группы с 8-го дня после операции назначали препарат антигестагенового ряда мифепристон 50 мг ежедневно в течение 4 месяцев. Во второй группе применяли агонисты ГнРГ (аГнРГ) трипторелин или лейпрорелин по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев с 8-го дня после операции. Контрольная группа была отобрана по принципу «копи-пара» из пациенток, имеющих противопоказания к адъювантной терапии или отказавшихся принимать гормональные препараты по тем или иным причинам.

Предоперационное обследование включало стандартные общеклинические анализы, определение гормонального профиля, диагностическую гистероскопию для исключения субмукозного роста миомы, гистологическое исследование эндометрия, трансвагинальную эхографию и доплеровское исследование на аппаратах экспертного класса.

Использованы следующие критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, первичное или вторичное бесплодие, миома матки в виде интерстициальных миоматозных узлов (FIGO L3–L5, средний размер узла — $4,4 \pm 1,5$ см) без деформации полости матки, согласие на участие в протоколе исследования.

Всем пациенткам проведены лапароскопическая миомэктомия без проникновения в полость матки с послойным ушиванием ложа миоматозного узла, адгезиолизис, интраоперационная проверка проходимости маточных труб, все женщины прошли послеоперационную реабилитацию.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические критерии; кумулятивную частоту рецидивов миомы матки анализировали по методу Каплана — Мейера с вычислением статистически значимой разницы при помощи логарифмического рангового критерия. Зависимость вероятности наступления беременности после миомэктомии от тех или иных факторов определяли методом множественной регрессии. Различия между значениями считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Срок наблюдения за пациентками составил от 2 до 6 лет, в среднем — 3,5 года. Все женщины планировали беременность после операции. Вопрос восстановления фертильности решался под наблюдением репродуктолога. Беременность

наступила у 52 (41,3%) оперированных, в среднем через 14 ± 6 мес после миомэктомии. Из них 47 родоразрешены в срок путем операции кесарева сечения, 5 были беременны на момент написания статьи. Из оставшихся 74 пациенток 22 (17,5%) за время наблюдательного исследования вышли из репродуктивного возраста (старше 43 лет), оставшиеся 52 находятся на учете репродуктолога. Рецидивы зафиксировали по данным УЗИ у 48 (38,1%) больных. Факт рецидива миомы констатировали при появлении как минимум одного миоматозного узла более 1 см в диаметре. Средний интервал до появления первого рецидива составил 26 ± 6 мес в первой группе, 25 ± 6 мес во второй и 15 ± 3 мес в контрольной. Отмечено, что при одинаковой с аГнРГ эффективности для профилактики рецидивов мифепристон меньше влияет на гипофизарно-яичниковую систему и лучше переносится. В группах пациенток, применявших адъювантную терапию (мифепристон 50 мг или аГнРГ), частота рецидивов миомы в течение 6 лет после операции оказалась примерно в 1,7 раза меньше (30,7%, 33,3% и 55,2% соответственно).

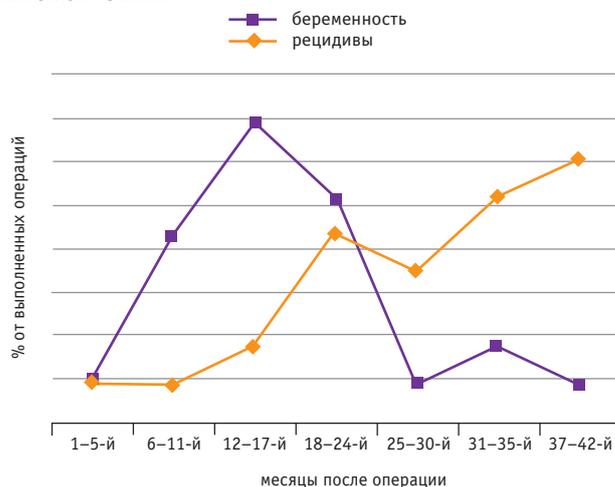
Частота наступления беременности и появления рецидивов миомы матки после лапароскопической миомэктомии представлена на рисунке.

Большинство беременностей наступили в интервале от 6-го до 24-го мес после миомэктомии, максимальное количество — через 12–17 мес, в среднем — через 14 ± 6 мес. С увеличением времени, прошедшего после операции, число забеременевших резко снижается, тогда как количество пациенток с выявленным рецидивом миомы возрастает. В период 37–42 мес после миомэктомии у тех женщин, которые не реализовали репродуктивную функцию, вероятность обнаружения новых миоматозных узлов оказалась в 5 раз выше, чем наступления беременности.

С целью идентификации факторов, влияющих на вероятность наступления беременности после лапароскопической миомэктомии, проведен регрессионный анализ Кокса (табл.). Было изучено влияние на репродуктивную функцию адъювантной терапии после операции, количества удаленных миоматозных узлов, возраста пациентки, объема матки, наличия других возможных причин бесплодия, размера максимального узла, темпа роста миомы до операции, факта обнаружения рецидива миомы после миомэктомии, паритета до операции.

По данным проведенного расчета, вероятность наступления беременности после лапароскопической миомэктомии

Рис. Частота наступления беременности и появления рецидивов миомы матки после лапароскопической миомэктомии



Факторы, влияющие на наступление беременности после лапароскопической миомэктомии

Факторы (коварианты)	P (по критерию χ^2)	Индекс риска	95%-ный доверительный интервал
Адьювантная терапия после миомэктомии	0,050	0,80	0,60–1,05
Количество миоматозных узлов	0,060	0,70	0,60–0,90
Возраст 24–29 лет	0,045	0,80	0,67–1,10
Возраст 30–34 года	0,670	0,97	0,89–1,20
Возраст 35–40 лет	0,020	1,60	1,20–2,30
Возраст старше 40 лет	0,003	3,50	2,80–4,30
Наличие других возможных причин бесплодия	0,045	1,40	1,20–1,65
Рецидивы миомы после операции	0,045	2,05	1,56–2,45
Объем матки	0,081	1,00	0,78–1,18
Диаметр максимального узла	0,740	1,02	0,88–1,18
Роды до миомэктомии	0,050	0,07	0,55–0,80
Длительность бесплодия до операции	0,045	1,30	1,20–1,54

снижается в 3,5 раза при возрасте пациентки на момент операции старше 40 лет ($p = 0,003$; 95%-ный ДИ: 2,8–4,3), в 1,6 раза при возрасте 35–40 лет ($p = 0,02$; 95%-ный ДИ: 1,2–2,3). Появление новых миоматозных узлов уменьшает вероятность наступления беременности в 2,05 раза ($p = 0,045$; 95%-ный ДИ: 1,56–2,45), наличие других возможных причин бесплодия — в 1,4 раза ($p = 0,045$; 95%-ный ДИ: 1,20–1,65). Увеличивают возможность наступления беременности наличие родов в анамнезе до миомэктомии ($p = 0,05$), возраст младше 30 лет ($p = 0,045$). Количество удаленных миоматозных узлов, объем матки, диаметр максимального узла не оказывают значимого влияния на вероятность наступления беременности после операции. Методом регрессионного анализа изолированное влияние адьювантной терапии после миомэктомии на увеличение частоты наступления беременности в рамках данного исследования выявить не удалось. Тем не менее адьювантная терапия мифепристомом или аГнРГ отдалает появление рецидивов, предоставляя пациенткам возможность реализовать репродуктивную функцию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репродуктивный прогноз после миомэктомии существенно ухудшается при возрасте женщины 35 лет и старше, при наличии других сопутствующих причин бесплодия, при длительности бесплодия до операции более 2 лет. В этих случаях польза выполнения миомэктомии для восстановления фертильности ограничена. Возникновение рецидива миомы матки после миомэктомии вдвое снижает вероятность наступления беременности, что свидетельствует о необходимости своевременной реализации репродуктивной функции после операции.

В нашем исследовании лапароскопическая миомэктомия привела к восстановлению фертильности у 41,3% пациенток с бесплодием и миомой, что согласуется с данными обзора лаборатории Кокрейн о том, что миомэктомия не всегда приводит к улучшению фертильности [7]. Большинство беременностей наступили в интервале 12–17 месяцев после миомэктомии, что подтверждает необходимость планировать беременность на возможно более ранний срок после операции с учетом состояния рубца на матке. Если пациентка хочет отложить реализацию репродуктивных планов, целесообразно применение адьювантной терапии для отсрочки возникновения послеоперационных рецидивов миомы.

Кроме того, дополнительная медикаментозная терапия после хирургического вмешательства рекомендована при высоком риске рецидива заболевания — множественных миоматозных узлах, подозрении на наличие неудаленных при лапароскопической миомэктомии мелких миоматозных узлов. В качестве препарата выбора в адьювантной терапии можно рекомендовать антигестаген мифепристон 50 мг (Гинестрил) с учетом его щадящего влияния на гипофизарно-яичниковую систему и более быстрого восстановления менструальной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удаление миоматозных узлов далеко не всегда способствует улучшению репродуктивной функции. В нашем проспективном наблюдательном исследовании лапароскопическая миомэктомия интерстициальных миоматозных узлов привела к восстановлению фертильности у 41,3% пациенток с бесплодием и миомой матки. Согласно полученным данным, репродуктивный прогноз после миомэктомии наиболее благоприятен для женщин в возрасте 24–34 года, в период 6–24 месяца после операции, но существенно ухудшается через 24 месяца после вмешательства, возможно, за счет увеличения частоты рецидивов, а также при возрасте пациентки 35 лет и старше и наличии сопутствующих причин бесплодия, длительности бесплодия до операции более 2 лет.

Наступление беременности необходимо планировать на возможно более ранний срок (6–24 месяца) после миомэктомии, индивидуально, с учетом состояния рубца на матке. При высоком риске рецидива миомы (множественные узлы), при необходимости отложить реализацию репродуктивных планов целесообразно применение адьювантной терапии.

Таким образом, с учетом накопленных научных данных [6, 9, 11, 12] можно констатировать, что тактика прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки зависит от размеров и локализации миоматозных узлов: миомэктомия оправдана в случае миоматозных узлов, деформирующих полость матки, субсерозных и интрамуральных миоматозных узлов больших и средних размеров. Показания к миомэктомии интерстициального узла менее 4 см, не деформирующей полость матки, преимущества и риски этого вмешательства должны обсуждаться индивидуально с учетом возраста и наличия других причин бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015.
2. Подзолкова Н. М., Колода Ю. А., Коренная В. В., Кайибханова К. Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2015. № 2. С. 60–64.
3. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Хорольский В. А. Лечение миомы: вариативность как проблема. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки // StatusPraesens. 2015. № 6 (26). С. 30–41.
4. Радзинский В. Е., Тотчиев Г. Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
5. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М., Кочарян А. А. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения миомы матки // Репродуктивное здоровье женщины. 2007. Т. 9. № 6. С. 13–15.
6. AAGL Practice Report: practice guidelines for diagnosis and management of submucous leiomyomas // J. Min. Invasive Gynecol. 2012. Vol. 19. N 2. P. 152–171.
7. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F. J. et al. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant // The Cochrane Collaboration. 2015. URL: http://www.cochrane.org/CD009461/MENSTR_hysteroscopy-for-treating-suspected-abnormalities-of-the-cavity-of-the-womb-in-women-having-difficulty-becoming-pregnant (дата обращения — 15.08.2016).
8. Metwally M., Cheong Y. C., Horne A. W. Surgical treatment of fibroids for subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. CD003857.
9. Moon J. W., Kim C. H., Kim J. B., Kim S. H. et al. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes // Clin. Exp. Reprod. Med. 2015. Vol. 42. N 4. P. 163–168.
10. Moravek M. B., Yin P., Ono M., Coon J. S. 5th et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. N 1. P. 1–12.
11. Pritts E. A., Parker W. H., Olive D. L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. N 4. P. 1215–1223.
12. Purohit P., Vigneswaran K. Fibroids and infertility // Curr. Obstet. Gynecol. Rep. 2016. Vol. 5. P. 81–88.
13. Shen Q., Hua Y., Jiang W., Zhang W. et al. Mifepristone and uterine leiomyoma // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. N 10. P. 1722–1726.
14. Sunkara S. K., Khairy M., El-Toukhy T., Khalaf Y. et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and metaanalysis // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N 2. P. 418–429.
15. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y. et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. N 3. P. 716–721. ■

Библиографическая ссылка:

Фаткуллин И. Ф., Баканова А. Р., Илизарова Н. А., Галеев А. А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции // Доктор.Ру. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 32–37.

Неинвазивная пренатальная диагностика пола и резус-фактора плода (результаты многоцентрового исследования)

А. Н. Тороповский¹, А. Г. Никитин², Д. А. Викторов³, А. Г. Коноплянников⁴

¹ ООО «ТестГен», г. Ульяновск

² Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

³ ООО «Джинэкст», г. Ульяновск

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Цель работы: установить прогностические характеристики определения пола и резус-фактора плода на ранних сроках гестации по крови беременной.

Материалы и методы. Авторы исследовали плазму крови беременных на сроке от 10 до 30 недель. Для определения пола плода проанализированы 1423 образца, с целью установления резус-фактора крови плода (у резус-отрицательных беременных) — 1680 образцов.

Результаты. Установлено, что метод пренатального определения пола и резус-фактора плода (у резус-отрицательных беременных) на основе исследования внеклеточной фетальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из плазмы материнской крови, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Метод доступен для использования в клинических ПЦР-лабораториях при условии соблюдения рекомендаций производителя реагентов.

Заключение. Используя данные проведенного анализа, а также результаты клинического и лабораторного обследования беременной, врач может принять решение о необходимости профилактического введения антирезусного иммуноглобулина.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, неинвазивная диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, резус-фактор плода, пол плода.

Noninvasive Prenatal Determination of Fetal Gender and Rhesus Factor: Results of Multicenter Study

A. N. Toporovsky¹, A. G. Nikitin², D. A. Viktorov³, A. G. Konoplyannikov⁴

¹ TestGene, LLC, Ulyanovsk

² Federal Clinical Research Center, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

³ GeNext, LLC, Ulyanovsk

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Objective of the Paper: To assess a method used to determine the fetal gender and Rhesus (Rh) factor at early stages of pregnancy using maternal blood.

Materials and Methods: The authors evaluated plasma samples taken from pregnant women between weeks 10 and 30 of pregnancy. Overall, 1,423 samples were used to determine the fetal gender and 1,680 samples taken from Rh-negative women were used to determine the fetal Rh status.

Results: This study showed that real-time polymerase chain reaction (PCR) as a tool of prenatal determination of the fetal gender and Rh factor status (in Rh-negative women), based on the evaluation of circulating DNA obtained from maternal plasma, is highly sensitive and specific. This method can be used by clinical PCR-laboratories provided that the kits' manufacturer's recommendations are followed.

Conclusion: The results of this analysis and clinical and laboratory examination findings obtained during pregnancy may help doctors prescribe anti-Rh(D) immunoglobulin as a preventive treatment.

Keywords: prenatal diagnosis, noninvasive diagnosis, diagnostic molecular genetic testing, fetal Rh factor, fetal gender.

Н а рубеже веков возникло новое направление пренатальной диагностики, более надежное и безопасное для здоровья плода и матери, чем традиционные методы. Это направление, названное неинвазивной пренатальной диагностикой (НИПД), бурно развивается с конца 1990-х гг. [4]. НИПД основана на анализе плодного материала, проникающего в материнский кровоток (рис. 1).

Сегодня несколько разработок по НИПД доступны в качестве услуг для пациентов. В первую очередь это анализ

внеклеточной фетальной ДНК (вкФДНК) для определения хромосомных аномалий плода [6], выполняемый на базе технологий Next-Generation Sequencing (NGS) — секвенирования нового поколения [12] или масс-спектрометрии [7]. Ввиду технической сложности и высокой стоимости оборудования такие технологии недоступны широкому кругу лабораторий, поэтому во всем мире лишь некоторые лаборатории предлагают исследования на основе NGS в виде услуг.

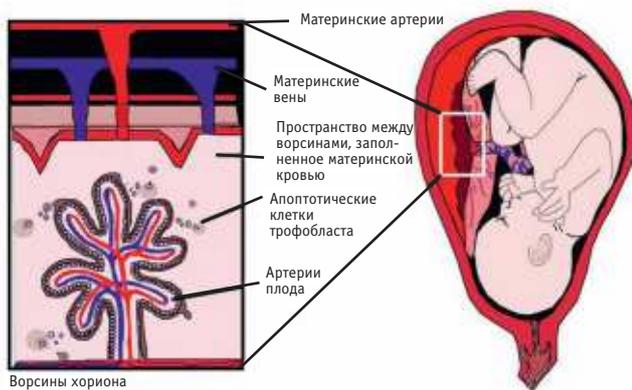
Викторов Денис Александрович — к. б. н., старший научный сотрудник ООО «Джинэкст». 432072, Ульяновская область, промзона «Заволжье», 44-й проезд Инженерный, д. 9. E-mail: viktorov_da@mail.ru

Коноплянников Александр Георгиевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: konoplyannikov@gmail.com

Никитин Алексей Георгиевич — к. б. н., заведующий лабораторией генетики ФГБУ «ФНКЦ» ФМБА России. 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. E-mail: avialn@gmail.com

Тороповский Андрей Николаевич — к. м. н., генеральный директор ООО «ТестГен». 432072, Ульяновская область, промзона «Заволжье», 44-й проезд Инженерный, д. 9. E-mail: director@testgen.ru

Рис. 1. Механизм миграции генетического материала плода в кровотоки матери [5]



Однако такие анализы, как определение пола плода при риске заболеваний, сцепленных с полом, и резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных, можно выполнять в условиях стандартно оснащенной клинической ПЦР-лаборатории с помощью коммерческих наборов реагентов. Благодаря сравнительно низкой цене наборы реагентов для ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) доступны для многих учреждений, и такой анализ можно внедрить в широкую практику. Определение пола плода полезно при обосновании специальной терапии на этапе внутриутробного периода, например для лечения такого эндокринного расстройства, как врожденная дисфункция коры надпочечников [19]. Показано, что в качестве маркера половой принадлежности плода может выступать ген *SRY*: его присутствие в плазме крови беременной говорит о беременности мальчиком, а отсутствие — девочкой.

В некоторых странах успешно внедрена программа по диагностике резус-фактора плода для всех резус-отрицательных беременных [18]. Актуальность таких программ обусловлена высоким удельным весом (около 15%) людей с отрицательным резус-фактором среди населения северо-европейского происхождения, соответственно у 15% всех беременных возможен резус-конфликт. Сегодня во многих странах мира, в том числе в России, предполагают «слепое» введение антирезусного иммуноглобулина всем резус-отрицательным женщинам, беременным от резус-положительного мужчины, в профилактических целях для снижения риска гемолитической болезни в текущей и последующих беременностях. Однако, по литературным данным, около 40% резус-отрицательных беременных носят резус-отрицательный плод [1], и в этих случаях рутинный анализ вкфДНК предотвращает излишнее применение антирезусного иммуноглобулина, поскольку профилактика показана только при беременности резус-положительным плодом.

Описанные направления достаточно хорошо развиты и в некоторых клиниках мира уже реализованы в виде услуг. Однако их распространение существенно ограничено тем, что на рынке практически нет наборов реагентов, пригодных для анализов в клинической лаборатории. Доступны лишь услуги с использованием тестов, что сопряжено с дополнительной, зачастую сроком не менее 3–5 дней, транспортировкой образца материнской крови или плазмы крови, а значит, снижением качества материала, увеличением срока выполнения анализа и его итоговой цены.

В данной статье представлены результаты мультицентровых испытаний наборов реагентов «Тест-*SRY*» и «Тест-*RHD*» для определения пола и резус-фактора плода.

Цель работы: установить прогностические характеристики определения пола и резус-фактора плода на ранних сроках гестации по крови беременной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое исследование, обобщившее данные 13 государственных и частных лабораторий России, Украины и Казахстана за 2013–2015 гг. Получены результаты определения гена *SRY* (пола плода) в плазме крови 1423 беременных и гена *RHD* (резус-фактора плода) — в образцах 1680 резус-отрицательных беременных, при этом отрицательный резус-фактор у беременных определяли серологически. Все женщины подписали информированное согласие на выполнение исследований. Во всех случаях были доступны результаты определения пола или резус-фактора рожденного ребенка. Все включенные в исследование женщины имели одноплодную беременность, подтвержденную УЗИ на момент обследования. Молекулярно-генетический анализ проводили на сроках от 10 до 30 недель гестации.

Свежие образцы венозной крови собирали в пробирки объемом 8 мл с ЭДТА-антикоагулянтом, плазму крови отделяли от клеток с помощью центрифугирования при низкой скорости: 500–3000 г в течение 10 мин с последующим разделением плазмы и фрагментов клеток путем центрифугирования при 16000 г в течение 15 мин. Во избежание деградации вкфДНК, а также с целью сокращения в плазме крови доли материнской ДНК, высвобождающейся при лизисе лейкоцитов, эти процедуры проводили не позднее чем через 24 ч с момента взятия крови. Плазму крови отбирали в стерильные пробирки, свободные от ДНК, после чего выделяли вкфДНК.

Из всех образцов плазмы крови участниц исследования была выделена вкфДНК с помощью наборов «ДНК-Плазма-2» или «ДНК-Плазма-М» (ООО «ТестГен», Россия) либо с использованием наборов «ДНК-Сорб-В» (ООО «Интерлабсервис», Россия) по модифицированной методике.

Ввиду сложности генетического кодирования резус-фактора крови и существования нескольких генетических механизмов, приводящих к резус-отрицательному фенотипу, с целью повышения специфичности анализа ПЦР-РВ проводили по трем разным участкам гена *RHD* (экзомам 6, 7, 10) с помощью набора «Тест-*RHD*». Набор содержит все необходимые для реакции буферные растворы, ферменты, дезоксирибонуклеотидтрифосфаты (ДНТП), специфические праймеры для амплификации каждого из выбранных экзонов и специфичные для них флуоресцентно-меченые зонды. ПЦР-РВ осуществляли в различных амплификаторах (ДТprime и ДТlite производства «ДНК-Технология», Россия, IQ5 и CFX96 от Bio-Rad, США, Rotor-Gene 6000 от Corbett Life Science, Австралия). Параллельно ставили реакцию амплификации гена *GAPDH* с целью контроля выделения ДНК и прохождения ПЦР. Отрицательный и положительный контрольные образцы, присутствующие в наборе «Тест-*RHD*», анализировали при каждой постановке.

Аналогично детекции гена *RHD*, с помощью набора «Тест-*SRY*» в полученных образцах вкфДНК определяли ген *SRY* — маркер Y-хромосомы. Набор также содержит все необходимые для реакции буферные растворы, ферменты, ДНТП, специфические праймеры и флуоресцентно-меченые зонды для гена *SRY*. ПЦР-РВ проводили в указанных выше амплификаторах. Параллельно ставили амплификацию участка гена *GAPDH* с целью контроля выделения ДНК. Отрицательный и положительный контрольные образцы, присутствующие в наборе «Тест-*SRY*», анализировали при каждой постановке.

После родов пол новорожденного определяли визуально, резус-фактор — серологически. Затем эти данные сравнивали с результатами исследования вкФДНК во время беременности. Несовпадающие результаты фиксировали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пример результатов исследования, отвечающих всем необходимым параметрам верного прохождения реакций, приведен на рисунке 2.

В таблице 1 приведены сводные результаты анализов, полученные в различных лабораториях.

Из 1423 образцов, проанализированных по полу плода, ген SRY выявлен в 585 (41,11%) наблюдениях и не выявлен в 838 (58,89%). При исследовании резус-фактора в 1364 (81,19%) из 1680 образцов определен положительный резус-фактор и в 360 (18,81%) — отрицательный.

Зафиксировано несколько несовпадений (ложноположительных и ложноотрицательных результатов). Стоит отметить, что среди лабораторий, выполнявших анализ, количество несовпадений распределяется крайне неравномерно. На рисунке 3 количество выполненных анализов сопоставлено с процентной долей несовпадений (суммированы ложноотрицатель-

ные и ложноположительные результаты). Только в двух лабораториях наблюдается нетипично высокое количество ошибок.

Тем не менее для расчета диагностических характеристик методов были использованы данные, полученные во всех лабораториях, без отклонения нетипичных данных. Результаты приведены в таблице 2.

Результаты без учета лабораторий 10 и 12, получивших нетипично высокое относительное количество несовпадающих результатов, приведены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В России не зафиксировано тенденции к снижению количества беременных женщин с резус-сенсбилизацией. В год регистрируют около 270 тыс. беременных с отрицательным резус-фактором [2, 3]. Такая острая ситуация диктует необходимость разработки стратегии мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка. Основываясь на последних достижениях науки и зарубежном опыте, следует включать в стандартное тестирование определения резус-фактора плода у беременных с отрицательным резус-фактором. При этом выбранные методики должны отличаться высокими показателями чувствительности и специфичности.

Рис. 2. Примеры положительных результатов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени: а — «Тест-SRY», б — «Тест-RHD»

А

Программа амплификации: **RHD_SRY_60cl_6 (20 мкл)**

- 1. 95° C — 05:00
 - 2. 94° C — 00:10
 - 62° C — 00:50
-] ×60

Качественный анализ

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср. Fam	Результат
D3	G_Пациент1	29,9	+
D4	SRY_Пациент1	39,5	+
D5	SRY_Пациент1	37,2	+
D6	SRY_Пациент1	38,5	+
E4	SRY_+	33,4	+
E5	G_-		-
F4	SRY_-		-

Б

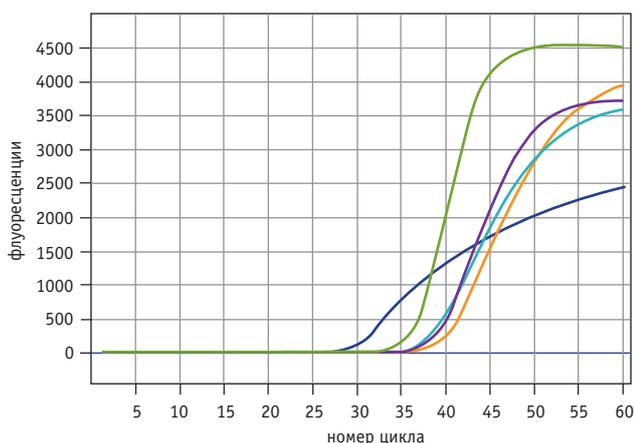
Программа амплификации: **RHD_SRY_60cl_6 (20 мкл)**

- 1. 95° C — 05:00
 - 2. 94° C — 00:10
 - 62° C — 00:50
-] ×60

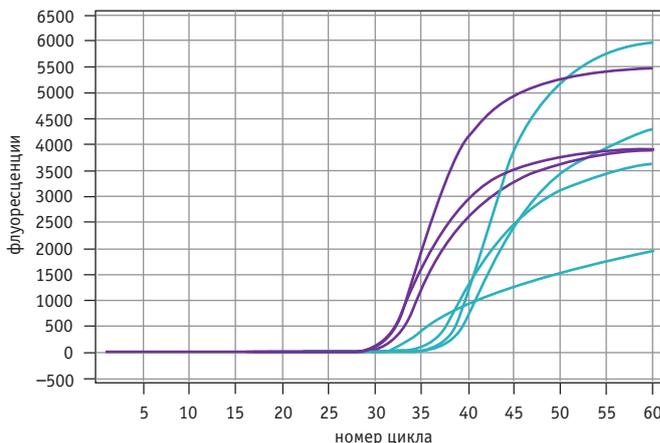
Качественный анализ

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср. Fam	Результат
C5	G_Пациент1	31,0	+
D5	RHD1_Пациент2	38,3	+
E5	RHD2_Пациент2	38,2	+
F5	RHD3_Пациент2	36,1	+
D6	RHD1_+	31,8	+
E6	RHD2_+	31,5	+
F6	RHD3_+	31,0	+
C7	G_-		-
D7	RHD1_+		-
E7	RHD2_+		-
F7	RHD3_+		-

Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла



Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла



Результаты анализа образцов для определения пола и резус-фактора плода в различных лабораториях и количество несовпадений

Лаборатория	SRY					RHD				
	Количество анализов	Доля выявленных SRY (мальчики) (%)	Доля невыявленных SRY (девочки) (%)	Количество ложноположительных результатов	Количество ложноотрицательных результатов	Всего анализов	Доля RHD+ (%)	Доля RHD- (%)	Количество ложноположительных результатов	Количество ложноотрицательных результатов
1	64	28,12	71,88	0	0	7	85,71	14,29	0	0
2	187	32,09	67,91	1	2	283	80,57	19,43	0	2
3	118	47,46	52,54	0	1	363	79,89	20,11	1	0
4	36	44,44	55,56	0	1	53	90,57	9,43	1	0
5	388	49,48	50,52	0	2	188	80,32	19,68	5	0
6	96	15,62	84,38	0	0	192	88,54	11,46	0	0
7	223	50,22	49,78	0	0	295	81,69	18,31	0	0
8	15	26,67	73,33	0	0	11	90,91	9,09	0	0
9	202	38,12	61,88	0	0	60	65,00	35,00	0	0
10	–	–	–	–	–	34	41,18	58,82	0	10
11	–	–	–	–	–	36	91,67	8,33	0	0
12	56	44,64	55,36	2	3	137	85,40	14,60	15	5
13	38	26,32	73,68	0	1	21	80,95	19,05	0	0
Всего	1423	41,11	58,89	3	10	1680	81,19	18,81	22	17

Рис. 3. Выполненные анализы и процентная доля несовпадений результатов по лабораториям



Важно отметить, что наборы для ПЦР-анализа не могут обеспечить достаточной точности исследований без соблюдения условия качественного выделения ДНК из плазмы крови. В среднем доля вкфДНК составляет 3,4% от общей ДНК, выделенной из плазмы крови беременной на сроке от 10 до 17 недель. Этого количества вкфДНК достаточно для молекулярно-генетического анализа. К концу II триместра количество фетальной ДНК нарастает и достигает 6,2% [13, 14]. Следует принимать во внимание усредненное значение приведенных показателей, что не исключает вероятности индивидуально низкой концентрации вкфДНК в крови беременной. В случае изначально низкого уровня фетальной ДНК возможна ситуация, когда в пробирку для ПЦР-амплификатора попадают буквально единичные молекулы ДНК или не попадают совсем.

Таким образом, если на этапе пробоподготовки ДНК не выделена или выделена неаккуратно, то ПЦР не идет. По этой

Таблица 2

Диагностические характеристики методов по определению генов SRY и RHD в крови беременных с учетом нетипичных данных

Параметры метода, %	SRY	RHD
Чувствительность	98,31	98,75
Специфичность	99,64	93,15
Точность	99,09	97,68
Прогностическая ценность положительного результата	99,49	98,39
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,81	94,62

Таблица 3

Диагностические характеристики методов по определению генов SRY и RHD в крови беременных с исключением лабораторий, получивших нетипично большое количество несовпадений

Параметры метода, %	SRY	RHD
Чувствительность	98,76	99,84
Специфичность	99,88	97,51
Точность	99,41	99,40
Прогностическая ценность положительного результата	99,82	99,43
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,81	99,28

причине для устранения проблем, связанных с низкой концентрацией ДНК, в наборах «Тест-SRY» использован подход с постановкой трех дублей реакций, а в наборах «Тест-RHD» — трех разных экзонов гена *RHD*. Данное решение позволяет в 3 раза снизить вероятность ложноотрицательного результата. Кроме того, для оценки качества выделения ДНК и минимизации вероятности ложноотрицательных результатов в наборы включены реагенты для определения гена *GAPDH*. Ген *GAPDH* считается геном «домашнего хозяйства» и всегда присутствует в плазме крови [20].

Следует отметить, что для клинико-диагностических ПЦР-лабораторий методики работы с вкфДНК новы и непривычны в первую очередь из-за того, что для выделения ДНК необходим большой объем плазмы крови. Следовательно, на этапе внедрения метода в лаборатории возможны ошибочные результаты, количество которых со временем снижается. По данным настоящего исследования, процентная доля несоответствующих результатов очень низка в лабораториях, которые предоставили данные после этапа отработки методики, и высока среди выполнивших мало анализов.

Полученные нами данные по диагностическим характеристикам коррелируют с результатами зарубежных исследователей. Так, согласно одному из самых ранних сообщений по этой теме, статье К. Finning и соавт., диагностическая точность выбранной методики составила 97%. В исследовании были включены 137 женщин, беременных первым ребенком; авторам удалось достоверно проанализировать вкфДНК только на 11-й неделе беременности [9]. J. M. Minop и соавт. удалось добиться чувствительности методики 98,8%, в исследовании участвовали 563 беременных, и достоверные результаты были получены на сроке от 10 недель беременности [15]. Диагностическая точность 95% была получена и С. González-González и соавт. на сроке 11–16 недель беременности [10].

Согласно литературным данным, а также результатам анализов, диагностическая точность, чувствительность и специфичность методики повышаются с увеличением срока беременности. Это обусловлено ростом количества генетического материала плода в кровотоке матери.

В ходе настоящей работы проанализированы всего 3103 образца плазмы крови беременных. В общей сложности получены 25 (0,81%) ложноположительных и 27 (0,87%) ложноотрицательных результатов. Это сопоставимо с количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов в аналогичных исследованиях. Например, М. Sedrak и соавт. сообщают о двух ложноположительных результатах для методики выявления генотипа резус-фактора плода у 90 резус-отрицательных беременных [16]. По данным С. Sesarini и соавт., чувствительность выбранной ими методики составила 94,4%, специфичность — 75%. Прогностическое значение выявления резус-положительного гена — 85%, в то время как прогностическое значение выявленного резус-отрицательного гена — 90–97,2% [17].

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, соответствуют литературным и даже превосходят их.

Ложноположительные результаты можно объяснить тем, что генетически резус-фактор у плода положительный, но функция гена подавлена или ограничена, и серологически этот резус-фактор не определяется. Кроме того, ложноположительные результаты могут свидетельствовать о незрелости антигенной структуры эритроцитов [4].

В аналогичных исследованиях при достаточно большой выборке участников эксперимента авторы выявляли более

2% ложноотрицательных результатов. Это может быть связано с точечными мутациями в гене *RHD* плода, индивидуально низким уровнем апоптоза клеток плода, деградацией ДНК на этапе выделения или хранения, неустойчивостью продуктов ПЦР и другими факторами [11].

Важность определения резус-фактора плода очевидна. Всем женщинам с резус-отрицательным фактором на сроке 11–17 недель беременности можно провести анализ резус-фактора плода, и лишь при подтверждении резус-положительного фактора надо принимать решение о профилактике антирезусным иммуноглобулином. В Российской Федерации всем резус-отрицательным женщинам, беременным от резус-положительного мужчины, показано введение антирезусного иммуноглобулина на сроке 28 недель беременности и в течение 72 ч после родов, а также после аборт и инвазивных процедур [1].

Стоимость иммуноглобулина достаточно высока, некоторые производители получают его из препаратов донорской крови, что не всегда безопасно для женщин. Кроме того, процедура введения иммуноглобулина может сопровождаться нежелательными побочными эффектами: развитием реакции гиперчувствительности, анафилактическим шоком, артралгиями и др. Только при внедрении пренатального определения резус-фактора плода можно добиться целенаправленной, обоснованной профилактики резус-конфликта, выполняя ее только в случаях беременности резус-положительным плодом.

Настоящее исследование определения пола плода по вкфДНК, выделенной из плазмы материнской крови, при помощи ПЦР-РВ продемонстрировало точность и высокую надежность разработанного метода уже с 10-й недели беременности. Расхождения с данными, полученными после родов, могут быть связаны с различиями в способах выделения ДНК и низкой концентрацией вкфДНК у отдельных беременных.

Присутствие вкфДНК в плазме крови беременных обозначило новый источник материала для пренатального определения пола, так как традиционные инвазивные методы выявления заболеваний, сцепленных с полом, чреваты высоким риском и неприменимы до 11 недель беременности, а по результатам УЗИ пол можно определить лишь с 13-й недели, что связано с формированием наружных половых органов [8].

Следует отметить резко негативное отношение авторов статьи и лабораторий, применяющих методику по определению пола, к селекции плодов по полу с последующим прерыванием беременности. Производитель реагентов «Тест-SRY» рекомендует перед выполнением анализа использовать форму информированного согласия, в которой беременная подписывается, что выполняет этот анализ не в целях прерывания беременности. Кроме этого, лабораториям следует выполнять анализ после 12 недель беременности, когда прерывание беременности без медицинских показаний уже невозможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальная диагностика резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных на основе ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) — простой и надежный метод с высокой чувствительностью и точностью уже на 10-й неделе беременности. Используя данные анализа, а также результаты клинического и лабораторного обследования беременной, врач может принять решение о необходимости

профилактического введения антирезусного иммуноглобулина. Методика неинвазивного определения пола ребенка на основе анализа внеклеточной фетальной ДНК, выделенной из плазмы крови беременной, с помощью ПЦР-РВ

очень точна, надежна и применима как в целях удовлетворения интереса родителей, так и при необходимости выявления угрозы развития у плода заболеваний, сцепленных с полом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малышева О. В., Баранов В. С. Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы // Журн. акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI. № 3. С. 83–93.
2. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2011. 534 с.
3. Фролова О. Г., Суханова Л. П., Волгина В. Ф., Гребенник Т. К. Пренатальная диагностика — важнейшая задача региональных программ модернизации здравоохранения // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 75–78.
4. Benn P. Non-invasive prenatal testing using cell free DNA in maternal plasma: recent developments and future prospects // J. Clin. Med. 2014. Vol. 3. N 2. P. 537–565.
5. Cell free fetal DNA (cffDNA) migrating into the maternal blood stream via the apoptotic trophoblast cells shedding off the placental tissue. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cell_free_fetal_DNA_shedding_into_maternal_bloodstream.pdf (дата обращения — 15.08.2016).
6. Chitty L., Daniels G., Finning K., Hogg J. et al. Prospective register of outcomes of free-fetal DNA testing (PROOF) — results of the first year's audit // Proceedings British Human Genetics Conference. BMJ Publishing Group. 2007. N 37. P. S28.
7. Chiu R. W., Chan K. C., Gao Y., Lau V. Y. et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. N 51. P. 20458–20463.
8. Devaney S. A., Palomaki G. E., Scott J. A., Bianchi D. W. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA. 2011. Vol. 306. N 6. P. 627–636.
9. Finning K., Martin P., Summers J., Massey E. et al. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study // BMJ. 2008. Vol. 336. N 7648. P. 816–818.
10. González-González C., Garcia-Hoyos M., Trujillo-Tiebas M. J., Lorda-Sanchez I. et al. Application of fetal DNA detection in maternal plasma: a prenatal diagnosis unit experience // J. Histochem. Cytochem. 2011. Vol. 53. N 3. P. 307–314.
11. Hyland C. A., Gardener G. J., Davies H., Ahvenainen M. et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus // Med. J. Aust. 2009. Vol. 191. N 1. P. 21–25.
12. Liao G. J., Chan K. C., Jiang P., Sun H. et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 by allelic ratio analysis using targeted massively parallel sequencing of maternal plasma DNA // PLoS One. 2012. Vol. 7. N 5. e38154.
13. Lo Y. M., Tein M. S., Lau T. K., Haines C. J. et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for non invasive prenatal diagnosis // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62. N 4. P. 768–775.
14. Manokhina I., Singh T. K., Peñaherrera M. S., Robinson W. P. Quantification of cell-free DNA in normal and complicated pregnancies: overcoming biological and technical issues // PLoS One. 2014. Vol. 9. N 7. e101500.
15. Minon J. M., Gerard C., Senterre J. M., Schaaps J. P. et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium // Transfusion. 2008. Vol. 48. N 2. P. 373–381.
16. Sedrak M., Hashad D., Adel H., Azzam A. et al. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma // Genet. Test Mol. Biomarkers. 2011. Vol. 15. N 9. P. 627–631.
17. Sesarini C., Giménez M. L., Redal M. A., Izbizky G. et al. Non invasive prenatal genetic diagnosis of fetal RhD and sex through the analysis of free fetal DNA in maternal plasma // Arch. Argent. Pediatr. 2009. Vol. 107. N 5. P. 405–409.
18. Soothill P. W., Finning K., Latham T., Wreford-Bush T. et al. Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS // BJOG. 2015. Vol. 122. N 12. P. 1682–1686.
19. Tardy-Guidollet V., Menassa R., Costa J. M., David M. et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N 4. P. 1180–1188.
20. Weber R., Bertoni A. P., Bessetil L. W., Brasil B. M. et al. Validation of reference genes for normalization gene expression in reverse transcription quantitative PCR in human normal thyroid and goiter tissue // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. DOI: 10.1155/2014/198582. 

Библиографическая ссылка:

Тороповский А. Н., Никитин А. Г., Викторов Д. А., Конопляников А. Г. Неинвазивная пренатальная диагностика пола и резус-фактора плода (результаты многоцентрового исследования) // Доктор.Ру. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 38–43.

Симультанная операция у беременной в III триместре по поводу воспаления дивертикула Меккеля

М. Д. Дибиров¹, Ю. Д. Вученович², М. И. Васильченко², Т. Ю. Сыч¹, А. Л. Тихомиров¹, А. Н. Крижановская²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Городская клиническая больница № 68 Департамента здравоохранения г. Москвы

Описан клинический случай выполнения симультанной операции у беременной на сроке гестации 37 недель с воспалением дивертикула Меккеля. Беременная М., 45 лет, поступила с жалобами на периодические ноющие боли в мезогастрии, тошноту, повышение температуры до 37,8° С, слабость. Несмотря на проводимое консервативное лечение, ее состояние не улучшалось, и было принято решение об оперативном родоразрешении и ревизии брюшной полости. Пациентке произвели лапаротомию, кесарево сечение по Джоэл-Козну. При дальнейшей ревизии обнаружен воспаленный дивертикул Меккеля, выполнена его клиновидная резекция.

Диагностика дивертикулита чрезвычайно сложна, особенно у беременных — в связи с изменениями топографии внутренних органов, ответной реакцией организма беременной женщины на воспаление, со значительной вариабельностью и стертостью клинических признаков острых хирургических заболеваний. Данный клинический пример показывает, что дивертикул Меккеля диагностируется на стадии осложнений.

Ключевые слова: дивертикул тонкой кишки, меккелев дивертикул, резекция дивертикула, беременность.

Simultaneous Operation for Inflamed Meckel's Diverticulum During Third Trimester of Pregnancy

M. D. Dibirov¹, Yu. D. Vuchenovich², M. I. Vasilchenko², T. Yu. Sych¹, A. L. Tikhomirov¹, A. N. Krizhanovskaya²

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² City Clinical Hospital No. 68, Moscow Department of Healthcare

This paper describes a clinical case of a simultaneous operation performed at week 37 of gestation in a pregnant female patient with an inflamed Meckel's diverticulum. Pregnant patient M., 45 years old, presented with periodic aching pain in the infrahepatic abdomen, nausea, fever up to 37.8° C, and weakness. Conservative treatment did not lead to any improvement, and a decision was made to proceed with operative delivery and exploration of the abdominal cavity. Laparotomy was performed followed by cesarean section using the Joel-Cohen incision. Further exploration revealed an inflamed Meckel's diverticulum, which was excised by performing a wedge resection.

The diagnosis of diverticulitis is extremely challenging, especially in pregnant women. It's explained by changes in the anatomic relationships between internal organs, inflammatory response during pregnancy, and significant variability and subtleness of clinical signs of surgical emergencies. This clinical case shows that a Meckel's diverticulum can be detected when it is already complicated.

Keywords: small-intestine diverticulum, Meckel's diverticulum, resection of diverticulum, pregnancy.

Дивертикул тонкой кишки (Меккелев дивертикул) является врожденной аномалией развития кишечника и представляет собой остаток желточного протока, который соединяет среднюю кишку эмбриона с желточным пузырем, в норме он подвергается редукции к 3-му месяцу внутриутробного развития. Дивертикул Меккеля относят к группе истинных дивертикулов, это наиболее распространенный порок развития ЖКТ (0,5–5%) [4], по данным разных авторов, его обнаруживают у 2–5% людей [2, 3] (частота встречаемости — 1 : 1250), причем у 95% из них он клинически ничем не проявляется, имеет бессимптомное течение и выявляется лишь при аутопсии [1]. Одно из самых частых осложнений — дивертикулит, который возникает примерно у 20% пациентов, имеющих дивертикул Меккеля.

Среди острых хирургических заболеваний брюшной полости у беременных женщин воспаление дивертикула тонкой кишки встречается крайне редко. В отечественной и зарубежной литературе авторы не нашли описаний случаев острой хирургической патологии у беременных, причиной которой стало острое воспаление дивертикула Меккеля. В данной статье мы попытались восполнить этот пробел.

Сложности диагностики и лечения дивертикулита у беременных связаны с изменениями топографии внутренних органов, ответной реакцией организма беременной женщины на воспаление, со значительной вариабельностью и стертостью клинических признаков острых хирургических заболеваний. Симптомы острого дивертикулита (боль в животе, тошнота, повышение температуры тела, озноб, симптомы раздражения брюшины) являются неспецифическими, несут

Васильченко Михаил Иванович — д. м. н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «ГКБ № 68 ДЗМ». 109263, г. Москва, ул. Шулева, д. 4. E-mail: Vasilhenko@mail.ru

Вученович Юлия Дмитриевна — к. м. н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 68 ДЗМ». 109263, г. Москва, ул. Шулева, д. 4. E-mail: Vuchrd15@mail.ru

Дибиров Магомед Дибирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: m.dibirov@yandex.ru

Крижановская Анна Николаевна — к. м. н., заведующая отделением патологии ГБУЗ «ГКБ № 68 ДЗМ». 109263, г. Москва, ул. Шулева, д. 4. E-mail: krizhanovskaya_a@mail.ru

Сыч Тимофей Юрьевич — аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: doctorsport89@yandex.ru

Тихомиров Александр Леонидович — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: redaktor@rusmg.ru

неопределенный характер и имеют мигрирующую локализацию в связи со смещением органов брюшной полости во время беременности. Именно нечеткость клинической симптоматики, особенно в III триместре, затрудняет диагностику дивертикулита.

Особенность клинического случая, описанного в данной статье, — выполнение симультанной операции в III триместре беременности у женщины на 37-й неделе (головное предлежание плода). Произведена одномоментная операция в объеме лапаротомии, кесарева сечения по Джоэл-Коэну в нижнем маточном сегменте, резекции дивертикула Меккеля.

Беременная М., 45 лет, была доставлена бригадой скорой помощи в приемное отделение родильного дома при ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68 ДЗМ» 05.07.2015 с жалобами на периодические ноющие боли в мезогастрii, тошноту, повышение температуры тела до 37,8° С, слабость. При сборе анамнеза выяснено, что с 27-й недели беременности (III триместр) пациентка отмечает возникновение периодических ноющих болей в мезогастральной области справа от пупка, периодический субфебрилитет до 37,2° С, тошноту. Наблюдалась амбулаторно в женской консультации: I и II триместры — без особенностей, в III триместре выявлена умеренная преэклампсия.

Ухудшение состояния началось с 04.07.2015 (за сутки до поступления), когда у больной повысилась температура тела (до 37,8° С), усилились и стали постоянными боли в мезогастральной области, появились слабость, тошнота, рвота. Озноба, дизурических явлений не было.

За медицинской помощью беременная не обращалась. Из перенесенных соматических заболеваний отмечает ОРВИ. Имеет отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: настоящая беременность вторая, при первой беременности (1993) — гипотоническое кровотечение в родах, острая гипоксия плода, кефалогематома, гибель плода.

На учете в женской консультации по поводу беременности состоит с 8 недель. До момента данного заболевания все клинико-лабораторные показатели и результаты дополнительных обследований были в пределах нормы. В приемно-диагностическом отделении пациентку осмотрели уролог, терапевт, акушер-гинеколог.

При объективном исследовании состояние средней тяжести. Беременная правильного телосложения, удовлетворительного питания. Температура тела — 37,6° С. Кожные покровы бледно-розового цвета, умеренной влажности, без видимых патологических высыпаний. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимых патологических изменений. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧДД — 18 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Пульс — 88 в минуту, удовлетворительных характеристик. АД — 150/90 мм рт. ст. Живот не вздут, увеличен в объеме за счет беременной матки, мягкой, умеренно болезненный в правой мезогастральной области, правой параумбиликальной области при глубокой пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена, не пальпируется. Матка увеличена до размеров, соответствующих 37-й неделе гестации, в нормотонусе, безболезненна. Сердечные тоны плода при аускультации ясные, ритмичные. Дизурических явлений нет.

В развернутом анализе крови от 05.07.2015 патологии не выявлено, содержание гемоглобина — 124 г/л, лейкоцитоза нет ($10,9 \times 10^9$ /л), СОЭ — 11 мм/ч. Значимых изменений в биохимическом анализе крови и общем анализе мочи не обнаружено. По данным УЗИ почек — без патологии. Согласно УЗИ

матки, размеры плода соответствуют 37–38 неделям, головное предлежание, многоводие, данных за гипоксию плода нет.

Больную консультировал хирург и данных, свидетельствующих об остром хирургическом заболевании, не выявил.

С учетом болевого синдрома и повышения температуры тела беременная оставалась под динамическим наблюдением в диагностической палате приемного отделения, получала инфузионную, спазмолитическую, магниезальную терапию, были сделаны контрольные анализы крови, мочи.

Несмотря на проводимое лечение, состояние беременной оставалось без улучшения, сохранялись болевой синдром в правой мезогастральной, правой параумбиликальной области, субфебрильная температура тела (до 37,8° С), тошнота, рвота. В контрольных лабораторных анализах крови (общем и биохимическом) от 06.07.2015: лейкоцитоз ($18,4 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных — 8%, сегментоядерных — 81%), повышение СОЭ (50 мм/ч), по результатам биохимического анализа крови, концентрация СРБ — 32,3 мг/л.

При пальпации живота наблюдаются положительные симптомы Бартомье — Михельсона, Ситковского, определяется локальное напряжение мышц передней брюшной стенки в области правого мезогастрii. При УЗИ брюшной полости от 06.07.2015 свободной жидкости в брюшной полости, в малом тазу не обнаружено. Червеобразный отросток не визуализируется. При кардиотокографии базальный ритм более 170 уд/мин, вариабельность базального ритма — менее 5 уд/мин.

Учитывая ухудшение состояния, появление признаков внутриутробной гипоксии плода, симптомов раздражения брюшины, изменения в анализах крови, было решено произвести оперативное родоразрешение, ревизию брюшной полости. 06.07.2015 пациентке выполнили лапаротомию, кесарево сечение по Джоэл-Коэну, на 5-й минуте за головку извлечена живая доношенная девочка массой 3240 г, длиной 52 см. Оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов, задние воды светлые, послед удален потягиванием за пуповину, цел, диаметром 25 × 25 см, с множественными петрификатами, толщиной 3 см, массой 600 г. Рана на матке ушита непрерывным скорняжным вворачивающимся швом Шмидена.

При дальнейшей ревизии в подвздошной кишке на расстоянии 60 см от илеоцекального угла обнаружен дивертикул Меккеля размерами 5 × 3 см, гиперемирован, на верхушке покрыт фибрином. Выполнена клиновидная резекция дивертикула с ушиванием дефекта стенки тонкой кишки двухрядным атравматичным швом в поперечном направлении (1-й шов — непрерывный подслизистый, 2-й — отдельные узловые инвертированные серозно-мышечные швы). Интраоперационная кровопотеря — 500 мл.

В послеоперационном периоде больная сутки находилась в отделении реанимации, где ей проводили инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию. На фоне лечения наблюдали положительную динамику, лейкоцитоз снизился с $18,4 \times 10^9$ /л до $9,10 \times 10^9$ /л, болевой синдром купирован.

Больная была переведена в послеродовое отделение 07.07.2015, где продолжала получать инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 8-е сутки, заживление состоялось первичным натяжением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление дивертикула Меккеля является редко встречающимся острым хирургическим заболеванием, требующим экстренного оперативного вмешательства. В описанном

клиническом случае эта хирургическая патология возникла на фоне беременности при сроке 37 недель. Диагностика заболевания и осложнений, обусловленных дивертикулумом Меккеля, чрезвычайно сложна, особенно у беременных

пациенток. К сожалению, не существует патогномичных симптомов в отношении острого дивертикулита. Данный клинический пример показывает, что дивертикул Меккеля диагностируется на стадии осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К. У., Холдер Т. М. *Детская хирургия*. Т. 2. СПб.: Пит, 1997. 392 с.
2. Дронов А. Ф., Поддубный И. В., Котловский В. И. *Видеолaparоскопические операции при патологии дивертикула Меккеля у детей* // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2002. № 2. С. 39–42.

3. Ишимов Ш. С., Раянов Н. В., Бикташев М. Л., Кузнецова А. З. и др. *Случай успешной операции при дивертикуле Меккеля, осложненном кишечной непроходимостью* // *Мед. вестн. Башкортостана*. 2011. № 6 (3). С. 146–147.
4. Черноусов А. Ф., Крылов Н. Н., Табаидзе Д., Кочкаев М. и др. *Стромальная опухоль (GIST) Меккелева дивертикула* // *Врач*. 2011. № 12. С. 72–74. 

Библиографическая ссылка:

Дибиров М. Д., Вученович Ю. Д., Васильченко М. И., Сыч Т. Ю. и др. Симультанная операция у беременной в III триместре по поводу воспаления дивертикула Меккеля // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 44–46.

Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода

Тапильская Наталья Игоревна — профессор кафедры акушерства и гинекологии, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, д. м. н., профессор



Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор



Шестакова Ирина Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»



фото из личного архива автора

На сегодняшний день менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является частью общей стратегии сохранения здоровья женщины в зрелом возрасте. В рекомендациях Международного общества по менопаузе обозначены показания для назначения МГТ [6]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием (артралгии, мышечные боли, ухудшение памяти);
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариоэктомия.

Особого внимания в контексте персонализированного подхода к выбору препарата на амбулаторном приеме заслуживают женщины, предъявляющие жалобы на нарушение сексуальной функции, пациентки с диагнозами ранней менопаузы и преждевременной недостаточности яичников. Безусловно, у таких пациенток сексуальная дисфункция ухудшает качество жизни [2].

Минимальная эффективная доза эстрогенного компонента препаратов МГТ как при преждевременной недостаточности функции яичников, так и в период менопаузального перехода, составляет 2 мг эстрадиола [13].

Применение эстроген-прогестаген-содержащих препаратов, назначаемых в окно терапевтических возможностей, позволяет провести профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, болезни Альцгеймера [2]. В рекомендациях Международного общества по менопаузе отдельно обсуждаются сексуальные дисфункции, в частности гипоактивное расстройство сексуального влечения,

как один из распространенных симптомов менопаузального перехода [3].

Основные принципы Международного общества по менопаузе, касающиеся МГТ:

- МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии;
- рассмотрение возможности МГТ должно быть частью общей стратегии поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе;
- другие жалобы, связанные с менопаузой, например боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция, могут уменьшиться на фоне МГТ;
- назначение индивидуально подобранной МГТ (в том числе препаратов андрогенов, если это необходимо) может улучшить как сексуальность, так и общее качество жизни, однако препараты, содержащие андрогены, не зарегистрированы для лечения симптомов менопаузального перехода [3];
- МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, анамнеза, результатов исследований, предпочтений женщины;
- риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых пациенток.

В ряду гестагенов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, левоноргестрел имеет высокую гестагенную активность и 100%-ную биодоступность. Более того, он демонстрирует положительное влияние на метаболический профиль [13]. По данным трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление левонор-

гестрела к монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе достоверно приводит к улучшению липидного профиля и не оказывает значительного влияния на параметры коагулограммы и активность фибринолиза [23].

Недавние революционные исследования, опубликованные в авторитетных международных изданиях, продемонстрировали, что нейрогенез в гиппокампе происходит всю жизнь [1]. Другими словами, в гиппокампе на протяжении всей жизни вновь синтезируются нейроны, ответственные за память, обучение, концентрацию внимания [19]. Однако механизмы, стимулирующие это чрезвычайно важное для организма явление, до конца не ясны [4]. Синтезирующиеся в организме эстрогены и прогестерон обладают выраженным антиамнестическим, анксиолитическим, противосудорожным, антидепрессивным действием [12] (рис.).

К сожалению, одной из неблагоприятных особенностей менопаузального перехода является снижение интенсивности стероидогенеза [11].

Эстрогены, полученные извне в условиях формирующегося эстрогенного дефицита, обладают цитопротективным эффектом в отношении холинергических нейронов, которые, в свою очередь, отвечают за память, эмоции и познавательную деятельность [3, 7]. МГТ может оказывать позитивное влияние на когнитивную функцию женщин с хирургической менопаузой, если ее начали сразу после овариоэктомии, но в случае начала и применения ее у женщин старше среднего возраста, она не снижает риск деменции. МГТ же, начатая в среднем возрасте, снижает риск болезни Альцгеймера и деменции. Она может облегчить симптоматику или повысить вероятность ремиссии при депрессии в период менопаузального перехода.

Рис. Нейропротективные эффекты эстрогенов и гестагенов



Показано, что левоноргестрел (на культуре нейронов цереброкортикальной культуры 17-дневных эмбрионов крыс Спрег-Доули) усиливает экспрессию эстрогеновых рецепторов и нейротропного фактора, тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов (табл. 1) [12].

В ряде исследований сообщается, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к ухудшению когнитивных функций ЦНС, что является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств [18]. По данным метаанализа, терапия эстрогенами в перименопаузе обладает дополнительным антидепрессантным эффектом [20].

Тревожно-депрессивное расстройство ассоциировано со снижением либидо, классифицируемым как гипоактивное расстройство сексуальной функции, оно становится одним из ведущих симптомов у пациенток с дефицитом половых гормонов и проявляется в период менопаузального перехода.

Несмотря на известную взаимосвязь между дефицитом андрогенов и снижением либидо у женщин, по данным анкетирования на 16-м Конгрессе Европейского общества сексуальной медицины (Стамбул, 2014) только 43% и 53% врачей назначают андрогены для повышения либидо женщинам в пери- и постменопаузе соответственно [14]. Основные проявления синдрома дефицита андрогенов у женщин — сексуальная дисфункция, уменьшение физической активности, астения, усиление стрессовой реакции, ухудшение коммуникативности [5, 8].

Левоноргестрел, обладая остаточной андрогенной активностью, является прогестагеном выбора при климактерическом синдроме с выраженной астенодепрессивной симптоматикой [13]. Характерные жалобы: плохое настроение, усталость, вялость, подавленность, снижение работоспособности и когнитивных функций [5]. При диалоге с врачом обнаруживаются [8, 14]:

- рост уровня депрессии по шкале Бека;
- расстройство сексуальной функции (снижение либидо);
- вялый тургор кожи, уменьшение мышечного тонуса, низкая толерантность к физическим нагрузкам;
- высокая частота остеопении [8].

Крайне важным остается вопрос безопасности назначения МГТ. Необходимо понимать, что не все гестагены одинаково влияют на систему гемостаза [22]. На 14-м Конгрессе 2-й Глобальной конференции Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Базель, Швейцария, 4–7 мая 2016 г.) были представлены данные о риске возникновения венозных тромбозов, ассоциированных с различными типами гестагенов, входящих в состав КОК с одинаковым эстрогенным компонентом. При стратификации рисков выяснилось, что левоноргестрел

Таблица 1

Влияние прогестагенов на экспрессию рецепторов стероидных гормонов и нейропротективное действие на культуре клеток [12]

Прогестаген	α-изоформа рецептора к эстрогену	β-изоформа рецепторов к эстрогену	Экспрессия нейротрофического фактора мозга	Нейропротективное действие
Прогестерон	↓	↓	↓	–
Медроксипрогестерона ацетат	↓	↓	↓	–
Норэтинодрел	0	0	0	–
Левоноргестрел	↑	↑	↑	+
Норгестимат	0	0	0	–
Нестерон	↑	0	↑	+

как представитель высокоандрогенных прогестинов занимает первое место, демонстрируя наименьший риск тромбозомболических осложнений (тромбозов как артериального, так и венозного происхождения) [24].

Препарат Климонорм®, содержащий левоноргестрел и эстрадиола валерат [13], рекомендуется в период менопаузально-го перехода, а также при:

- преждевременной менопаузе;
- состояниях, связанных с искусственно вызванной менопаузой;
- синдроме после искусственной менопаузы (N95.3 по МКБ-10);
- гипогонадизме.

Кроме того, существует особый контингент пациенток, которым показаны моноэстрогены как средства МГТ. Так, например, ежегодно в США выполняется более 617 тыс. гистерэктомий, из которых около 428 тыс. не связаны с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Из них в 43% случаев выполняется двусторонняя сальпинговариектомия, и в результате у таких женщин развивается синдром после искусственной менопаузы [9, 16].

Международное общество по менопаузе декларирует тот факт, что использование моноэстрогенов в качестве МГТ связано со снижением риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ). Эксперты считают, что необходимо принципиально различать риск РМЖ при монотерапии эстрогенами и при использовании комбинаций эстрогенов и прогестина. В 2015 г. были определены новые факторы риска РМЖ: раннее менархе, поздняя первая беременность, закончившаяся родами, количество родственников первой линии родства, заболевших РМЖ, РМЖ в анамнезе, атипичная гиперплазия ткани молочной железы по данным биопсии, расовая принадлежность [10].

Итак, почему терапия моноэстрогенами не повышает риск РМЖ, а наоборот, способствует его уменьшению до уровня ниже популяционного? Возможное объяснение подсказывают современные представления о стволовых раковых клетках и пренишах, т. е. РМЖ является самостоятельным заболеванием: это означает, что не существует предраковых болезней молочной железы и все ее доброкачественные заболевания (фибромы, кисты и др.) не малигнизируются [17]. С точки зрения стохастической теории возникновения рака,

появление РМЖ объясняется в основном мутациями *de novo*, а клиническая и генетическая гетерогенность обусловлена дополнительными мутациями в генах, ассоциированных с опухолевым ростом и опухолевой прогрессией [10]. С точки зрения клональной теории возникновения рака, стволовые клетки рака молочной железы — в основном негативные по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестагенам, однако существует популяция стероид-чувствительных стволовых клеток (СЧСК), богатых этими рецепторами и участвующих в формировании опухолевой микросреды (прениши). В репродуктивный период СЧСК сенсibilизированы к высоким уровням эстрогенов и прогестерона, но в постменопаузе на фоне резкого дефицита эстрогенов начинают активировать фермент ароматазу в пределах «ростовых» протоковых зон, поддерживая высокие локальные уровни эстрогенов. При этом заместительная терапия моноэстрогенами по принципу обратной связи подавляет активность ароматазы [17].

Более того, согласно новой клинической классификации, очевиден факт гетерогенности злокачественного новообразования молочной железы: не каждая клиническая форма РМЖ гормонозависима, природа опухоли ассоциирована с совершенно иными механизмами [10].

В эпидемиологическом сравнительном исследовании по типу «случай — контроль» среди женщин-носительниц мутаций в генах, ассоциированных с наследственным РМЖ (*BRCA1* или *BRCA2*), имеющих сохраненную матку ($n = 1110$), МГТ только эстрогенами ассоциировалась со снижением риска рака эндометрия в несколько раз, в то же время МГТ только гестагенами — с повышением данного риска в 4–6 раз (табл. 2) [21].

По результатам анализа канцерорегистра Великобритании с 1988 по 2011 г. установлено, что назначение МГТ связано со значительно меньшим риском возникновения рака печени (ОР = 0,58; 95%-ный ДИ: 0,37–0,90), особенно среди получающих МГТ моноэстрогенами (ОР = 0,44; 95%-ный ДИ: 0,22–0,88) [15].

Безусловно, у эстрогенов существуют и иные терапевтические ниши. Так, препарат Прогинова, содержащий 2 мг эстрадиола валерата, показан при лечении врожденного и приобретенного гипогонадизма.

Назначение малых доз эстрогенов в послеоперационном периоде при лечении синдрома Ашермана улучшает

Таблица 2

Факторы риска развития рака эндометрия [21]

Переменные	Однофакторный анализ, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)	P	Многофакторный анализ, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)	P
Использование тамоксифена				
Да	4,22 (1,84–9,69)	0,007	3,50 (1,51–8,10)	0,003
Нет	1,0	–	0	–
Менопаузальный статус				
Пременопауза	1,0	–	0	–
Постменопауза	1,47 (0,69–3,12)	0,31	1,42 (0,63–3,21)	0,39
Использование менопаузальной гормональной терапии				
Нет	1,0	–	0	–
Да	0,87 (0,42–1,81)	0,71	0,73 (0,33–1,63)	0,44
Моноэстрогены	0,23 (0,03–1,76)	0,16	0,23 (0,03–1,78)	0,16
Моногестагены	4,59 (0,80–26,5)	0,09	6,91 (0,99–48,1)	0,05
Эстрогены и гестагены	1,26 (0,51–3,10)	0,62	0,87 (0,31–2,43)	0,79

процессы репарации базального и функционального слоев эндометрия.

Назначение Прогиновы пациенткам с тонким эндометрием в дозе 15–18 мг в день с 5-дневным введением прогестерона 1 раз в 120 дней (общий период лечения составил 240 дней) позволило у 87 пациенток из 101 достичь М-эха толщиной > 8 мм. Это дало возможность осуществить перенос эмбрионов в криопротоколе в следующем менструальном цикле. Применение эстрогенов в программах ВРТ нашло отражение в научно-практических рекомендациях 2015 г. Рациональной тактикой отмены эстрогенов во время наступившей беременности является постепенное снижение дозы не ранее 8–12 недель гестации.

Еще одна терапевтическая ниша Прогиновы — назначение ее после тотальной или субтотальной гистерэктомии с обеими придатками. Препарат становится средством выбора для купирования климактерических симптомов у пациенток:

- с наследственным анамнезом РМЖ (монотерапия эстрогенами снижает риск РМЖ);
- с сахарным диабетом 2 типа (монотерапия эстрогенами снижает риск первичного рака печени);
- с болезнью Альцгеймера в семейном анамнезе (нейропротективный эффект эстрогенов в период мено-

паузального перехода и в возрасте ранней постменопаузы).

У пациенток с интактной маткой Прогинова показана в комплексной терапии климактерических симптомов при использовании внутриматочной левоноргестрелсодержащей релизинг-системы в период перименопаузы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) базируется на выборе лекарственного средства, содержащего гестагенный компонент с изученными дополнительными свойствами, а именно влиянием того или иного типа гестагена на когнитивные функции и возможностью коррекции сексуальной дисфункции. Более того, подбор МГТ в период менопаузального перехода осуществляется с учетом соматического статуса пациентки и существующих рисков тромбоемболических осложнений. Безусловно, привлекает метаболическая нейтральность гестагена, входящего в состав препарата Климонорм. Одним из последних аргументов, определяющим выбор, является тот факт, что препарат занимает выгодные позиции по соотношению стоимости и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журн. 2005. № 60. С. 94–103.
2. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте». Письмо Минздрава России от 02.10.2015 15-4/10/2-5804. М., 2015. 29 с.
3. Baber R. J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women`s midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. N 2. P. 109–150.
4. Christian K. M., Song H., Ming G. L. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis // *Annu Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 37. P. 243–262.
5. Davis S. R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women — the clinical significance // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. N 12. P. 980–992.
6. de Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani M. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopause hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. N 3. P. 316–337.
7. Engler-Chiurazzia E. B., Singh M., Simpkins J. W. From the 90s to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection // *Brain Res.* 2016. Vol. 1645. P. 79–82.
8. Fonseca H. P., Scapinelli A., Aoki T., Aldrighi J. M. Androgen deficiency in women // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. Vol. 56. N 5. P. 579–582.
9. Gierach G. L., Pfeiffer R. M., Patel D. A., Black A. et al. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages // *Menopause*. 2014. Vol. 21. N 6. P. 592–601.
10. Gradishar W. J., Anderson B. O., Balassanian R., Blair S. L. et al. Breast Cancer Version 2.2015 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015. Vol. 13. N 4. P. 448–475.
11. Gut P., Zweckstetter M., Banati R. B. Lost in translocation: the functions of the 18-kD translocator protein // *Trends Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 26. N 7. P. 349–356.
12. Jayaraman A., Pike C. J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. Vol. 84. N 1–2. P. 52–60.
13. Lello S., Cavani A. Ethynilestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: clinical pharmacology // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Article ID: 102184.
14. Lowenstein L., Shechter A., Porst H., Tripodi F. et al. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* 2016. Vol. 28. N 2. P. 57–60.
15. McGlynn K. A., Hagberg K., Chen J., Braunlin M. et al. Menopausal hormone therapy use and risk of primary liver cancer in the clinical practice research datalink // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 138. N 9. P. 2146–2153.
16. Mikhail E., Salemi J. L., Mogos M. F., Hart S. et al. National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998–2011 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213. N 5. P. 713.e1–13.
17. Mousa N. A., Casper R. F. Menopausal estrogen deprivation activates steroid sensitive stem cells (3SC) and local estrogen biosynthesis: A model for breast cancer development // *Biosc. Hypoth.* 2009. Vol. 2. N 4. P. 252–256.
18. Newhouse P., Albert K. Estrogen, stress, and depression: a neurocognitive model // *JAMA Psychiatry.* 2015. Vol. 72. N 7. P. 727–729.
19. Robertson C. L., Fidan E., Stanley R. M., Noje C. et al. Progesterone for neuroprotection in pediatric traumatic brain injury // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 16. N 3. P. 236–244.
20. Rubinow D. R., Johnson S. L., Schmidt P. J., Girdler S. et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers // *Depress. Anxiety.* 2015. Vol. 32. N 8. P. 539–549.
21. Segev Y., Rosen B., Lubinski J., Gronwald J. et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study // *Fam. Cancer.* 2015. Vol. 14. N 3. P. 383–391.
22. Skouby S. O. Menopause weight gain: the influence of TSEC intervention // *Menopause*. 2016. Vol. 23. N 4. P. 357–358.
23. Terauchi M., Honjo H., Mizunuma H., Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. N 6. P. 1647–1656.
24. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *BMJ.* 2015. Vol. 350: h2135. ■

Библиографическая ссылка:

Тапильская Н. И., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г. Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода // Доктор.Ру. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 47–51.

Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы

С. В. Новосад^{1,2}, М. О. Рогова¹, Н. С. Мартиросян¹, Н. А. Петунина¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Поликлиника № 2 Управления делами Президента Российской Федерации

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) признаны самым распространенным эндокринным заболеванием. Доля злокачественных новообразований среди них неуклонно увеличивается. Несмотря на множество разработанных алгоритмов ведения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, в выборе тактики лечения сохраняются определенные трудности. В настоящее время во всех странах мира идут активные поиски и внедрение новых, более эффективных и экономичных медицинских технологий. В статье подробно рассмотрены причины роста заболеваемости раком ЩЖ, представлены классификация Thyroid Imaging Reporting and Data System и современные прогностические модели, основанные на интеграции клинико-патологических, биохимических и ультразвуковых факторов риска, которые позволяют определить риск злокачественных новообразований у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: узловые образования щитовидной железы, рак щитовидной железы, классификация Thyroid Imaging Reporting and Data System, узловой зоб.

Modern Prognostic Models for Risk Stratification of Thyroid Cancer

S. V. Novosad^{1,2}, M. O. Rogova¹, N. S. Martirosyan¹, N. A. Petunina¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Outpatient Clinic No. 2 at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation

Thyroid nodular disease (TND) has been recognized as the most common endocrine disorder. The percentage of malignant thyroid nodules is constantly increasing. Despite numerous management guidelines for patients with TND, the choice of appropriate treatment still presents certain challenges. In all countries, specialists are now actively trying to develop and implement new more effective and economical medical technologies. The authors discuss in detail the reasons for the increase in thyroid cancer incidence and describe the Thyroid Imaging Reporting and Data System and modern prognostic models based on an integration of clinical, pathological, biochemical, and ultrasound risk factors, which allow to assess the risk of malignancies for each individual patient.

Keywords: thyroid nodular disease, thyroid cancer, Thyroid Imaging Reporting and Data System, nodular goiter.

В последние десятилетия отмечен неуклонный рост распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в том числе рака щитовидной железы (РЩЖ). Рост заболеваемости РЩЖ зарегистрирован не только среди взрослых, но и среди детей. В настоящее время выделяют несколько факторов, способствующих канцерогенезу:

- неблагоприятная экологическая обстановка;
- увеличение количества медицинских обследований с использованием ионизирующего излучения (КТ, рентгенография, сцинтиграфия);
- распространение лучевых методов лечения;
- значительное увеличение общего загрязнения окружающей среды токсичными веществами, имеющими канцерогенные свойства.

Кроме того, изменение образа жизни людей и эпидемия ожирения среди населения повышают риски развития всех видов онкологической патологии. Рост заболеваемости РЩЖ связан преимущественно с увеличением доли высококодифференцированного папиллярного РЩЖ, прогноз при котором традиционно считают наиболее благоприятным. Однако, несмотря на раннюю диагностику и совершенствование методов лечения, смертность при этом заболевании остается неизменной на протяжении многих десятилетий, в то время как при других формах рака (раке молочной железы, колоректальном раке) отмечена тенденция к снижению смертности.

Цель обзора: рассмотреть причины роста заболеваемости РЩЖ, оценить современные ультразвуковые и прогностические модели стратификации его риска.

Широкое распространение узловых образований среди населения земного шара, этнические и региональные особенности патологических изменений (йодный дефицит, радиационное загрязнение, пищевые привычки и т. д.) затрудняют дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных форм заболевания. Несмотря на значительный прогресс методов визуализации узловых образований ЩЖ (УЗИ, соноэластографии, КТ и МРТ), сохраняются трудности в интерпретации результатов исследований и в принятии решений о тактике ведения пациентов. В настоящее время разработано множество документов, регламентирующих алгоритмы диагностики и лечения узловых образований, однако отсутствует единая стратегия ведения пациентов, особенно при подозрении на злокачественный процесс при отсутствии цитологической верификации РЩЖ [3]. Литературные данные указывают на гипердиагностику узловых образований ЩЖ и связанное с ней большое количество необоснованных хирургических вмешательств. Исследования последних лет направлены на создание прогностической модели, наиболее точно отражающей риск злокачественности у каждого пациента. Клинические и эхографические особенности злокачественных опухолей исследованы в различных популяциях, но из-за разницы в эпидемиологии, факторах риска и йодной

Новосад Софья Владимировна — врач-эндокринолог ФГБУ «Поликлиника № 2 УД Президента РФ». 119146, г. Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 4. E-mail: sophia.novosad@gmail.com

Рогова Марина Олеговна — аспирант кафедры эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: aniram12med@yandex.ru

Мартиросян Нарине Степановна — к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: naparine@list.ru

Петунина Нина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: napetunina@mail.ru

обеспеченности эти модели следует определить для каждого отдельного региона.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЩЖ признан самым распространенным онкологическим заболеванием эндокринной системы и составляет приблизительно 1,0–1,5% всех вновь выявленных случаев рака. В течение последних трех десятилетий в мире отмечают неуклонный рост заболеваемости РЩЖ. По данным статистики, РЩЖ признан пятой по частоте формой рака у женщин [11]; доля РЩЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения РФ в 2014 г. составила 2,8%. Показатели заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 2004–2014 гг. выросли на 18,70%, среднегодовой темп роста составил 1,68%. Привлекает внимание значительный прирост частоты встречаемости РЩЖ среди мужского населения — 36,52%, в то время как среди женщин прирост составил 15,50%. Наибольший удельный вес РЩЖ приходится на возрастные группы 15–19 лет — 9,25%, 20–24 года — 9,48%, 25–29 лет — 9,25%, 30–34 года — 7,53% [2]. Рост заболеваемости связан с увеличением доли папиллярного РЩЖ, в то время как для других гистологических типов рака (медуллярного и анапластического) не выявлено каких-либо изменений. Подавляющее большинство обнаруженных новообразований представлено микрокарциномами размерами менее 2 см.

Несмотря на географические вариации распространенности РЩЖ, огромное влияние на этот показатель оказывает доступность диагностических ресурсов и в первую очередь УЗИ. Неуклонный рост заболеваемости РЩЖ обусловлен прежде всего ранним выявлением болезни: эпидемиологические данные свидетельствуют о смещении клинического спектра опухолей в сторону группы низкого клинического риска. Широкое применение УЗИ ЩЖ приводит к выявлению большого количества небольших узлов ЩЖ, не определяемых при клиническом обследовании. У большинства больных узловые образования обнаруживают случайно при выполнении диагностических процедур по поводу других заболеваний, например при цветном дуплексном сканировании брахиоцефальных сосудов [10]. Однако есть аргументы в пользу истинного увеличения заболеваемости. Если улучшение диагностики служит единственной причиной ее роста, то обнаружение малых опухолей на ранних стадиях должно сопровождаться прогрессирующим снижением выявляемости более крупных образований и поздних стадий онкологической патологии. Однако зафиксировано увеличение числа случаев РЩЖ на всех стадиях. Кроме того, выявляемость возросла преимущественно для папиллярного рака, в то время как улучшение диагностики должно было отразиться на всех гистологических типах. Наконец, при улучшении выявляемости следовало ожидать роста заболеваемости во всех возрастных и гендерных категориях. Тем не менее заболеваемость среди женщин увеличилась больше, чем среди мужчин (158% против 106% соответственно).

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РОСТУ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ионизирующее излучение — хорошо изученный фактор риска развития всех видов рака. ЩЖ более подвержена излучению в связи с поверхностным расположением и способностью накапливать йод. В течение последних 25 лет индивидуальная доза облучения в США удвоилась: с 3 мЗв/год в 1980 г. до 6 мЗв/год в 2006 г. Эти изменения в основном связаны

с проведением диагностических медицинских и стоматологических процедур [13]. КТ составляет всего 15% всех радиологических процедур в США, однако на ее долю приходится более 50% дозы облучения, поглощенной пациентом. Поскольку треть всех КТ выполняют в области головы/шеи, то ЩЖ подвергается серьезному воздействию радиации. Кроме того, использование йодсодержащих контрастных препаратов увеличивает влияние радиации из-за блокады фотонов йодом и увеличения энергии локального излучения.

Другим специфическим источником облучения ЩЖ служит I^{131} , применяемый с диагностической и лечебной целью. Сканирование ЩЖ с I^{131} , в 1973 г. достигавшее 13% всех обследований в радиологии, в настоящее время не превышает 1%, так как заменено сканированием с технецием (^{99m}Tc) — Технетрилом. Однако сегодня I^{131} чаще используют с терапевтической целью у пациентов с гипертиреозом. Кроме того, дополнительным источником облучения ЩЖ выступает лучевая терапия злокачественных новообразований головы и шеи. Так, в когорте детей, перенесших онкологическое заболевание, 7,5% всех вторичных злокачественных новообразований составляет РЩЖ. Таким образом, одной из вероятных причин роста заболеваемости РЩЖ служит увеличение воздействия радиации.

Другим независимым прогностическим фактором риска злокачественных новообразований у пациентов с узловым зобом может быть уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [9]. ТТГ является фактором роста тиреоцитов, стимулируя пролиферацию клеток ЩЖ за счет цАМФ-опосредованных путей и способствуя их злокачественному перерождению. Дефицит йода приводит к компенсаторному повышению уровня ТТГ. Потребление йода при этом влияет на распределение гистологических типов РЩЖ, а не на общую заболеваемость. Недостаточное потребление йода приводит к преобладанию фолликулярных опухолей и уменьшению количества случаев папиллярного рака. При внедрении йодной профилактики в таких регионах средний уровень ТТГ уменьшается, а соотношение случаев папиллярного и фолликулярного раков увеличивается. Возможно, такой переход от фолликулярного к папиллярному гистологическому типу связан с частотой *BRAF* (V600E) мутации. *BRAF*-позитивный РЩЖ статистически значимо чаще встречается в регионах Китая с высоким потреблением йода, чем в контрольных регионах [5]. Роль уровня ТТГ в прогрессировании РЩЖ подтверждают снижение частоты рецидивов и повышение выживаемости больных РЩЖ, получающих супрессивную терапию левотироксином натрия. Уровень ТТГ положительно коррелирует со временем диагностики РЩЖ. И наоборот, риск развития РЩЖ ниже у пациентов с гипертиреозом на фоне функциональной автономии узловых образований. Аутоиммунный тиреоидит также может влиять на риск развития РЩЖ не только за счет манифестации гипотиреоза и повышения уровня ТТГ, но и вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и активации окислительного стресса.

Для некоторых злокачественных новообразований показана значительная корреляция риска с ожирением [4]. У пациентов, страдающих избыточной массой тела, вероятность развития РЩЖ также повышена. По литературным данным, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут быть факторами риска развития РЩЖ. Инсулин регулирует экспрессию генов ЩЖ, стимулирует пролиферацию, дифференцировку и трансформацию тиреоцитов. Инсулинорезистентность отмечают у 50% пациентов с РЩЖ и только у 10% больных контрольной группы. Высокий ИМТ на момент установления

диагноза ассоциирован с риском РЩЖ у женщин. Таким образом, пандемия ожирения, возможно, также способствует увеличению распространенности РЩЖ, но конкретные механизмы этого явления в настоящий момент неизвестны.

Несмотря на рост заболеваемости, смертность от РЩЖ остается стабильной и составляет около 0,5 случаев на 100 000 человек в год [11]. В отличие от других форм рака (в том числе рака молочной железы, толстой и прямой кишки, легких и предстательной железы), смертность от которых в последние два десятилетия уменьшается, коэффициент смертности от РЩЖ не только не уменьшается, но даже имеет тенденцию к увеличению. Имеющиеся данные указывают на значительное увеличение смертности от РЩЖ (в первую очередь, у мужчин): до +0,8% в год. Учитывая медленное прогрессирование РЩЖ, резкое увеличение заболеваемости может повлиять на смертность спустя много лет.

Повышение распространенности РЩЖ имеет как медицинское, так и социально-экономическое значение. Гипердиагностика с выявлением состояния, не влияющего на здоровье и выживаемость пациента, не только не приносит пользы, но и чревата возможными осложнениями (послеоперационным гипопаратиреозом, повреждением возвратного нерва). Кроме того, экономическая стоимость последствий гипердиагностики варьирует в широком диапазоне, в зависимости от обследований, сложности вмешательств и последующего наблюдения. Для уменьшения расходов выдвинуто множество предложений, например не пунктировать узлы менее 10 мм, наблюдать за микрокарциномами [1]. По данным исследований, затраты на лечение и последующее наблюдение можно снизить при опухолях с низкой степенью риска. Однако стратификация риска, основанная на клинических характеристиках, оставляет некоторую неопределенность не только по поводу рецидива заболевания, но и в отношении возможного метастазирования. В действительности экстракапсулярную инвазию, метастазирование в лимфатические узлы и экстраклеточное распространение опухоли выявляют в 15–30% случаев микрокарцином. Отдаленные метастазы присутствуют в 1–3% случаев. Эти признаки взаимосвязаны и служат факторами риска рецидива и летального исхода РЩЖ. Следует также учесть, что подавляющее большинство пациентов с микрокарциномами (78%) при предложении наблюдения без хирургического вмешательства выбирают немедленное оперативное лечение.

Таким образом, для снижения количества ненужных вмешательств первоочередную роль играют понимание причин повышения заболеваемости РЩЖ и стратификация риска. Прогнозирование риска РЩЖ у больных с узловыми образованиями ЩЖ основано на клинических, биохимических и радиологических факторах. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на изучении отдельных факторов риска, и лишь некоторые учитывают их сочетание. Надежная прогностическая модель, включающая комбинацию доступных клинических, лабораторных и радиологических признаков, должна быть достаточно чувствительной для применения на практике в процессе принятия врачом решения о дальнейшей тактике ведения пациента с узловым зобом.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И СИСТЕМА TI-RADS

Стратификация риска — оценка риска развития заболевания у пациента, помогающая врачу принять решение и определяющая его рекомендации и дальнейшую тактику. Широкое применение УЗИ и его относительно низкая стоимость определили ключевую роль этого метода в диагностике

РЩЖ. Основная цель УЗИ, наряду с установлением нозологического заключения (коллоидный узел, киста и т. д.) и детализацией характера изменений, состоит в определении стратегии ведения пациента, времени динамического наблюдения, решении вопроса о тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узла и последующей терапии.

Используя принципы классификации ультразвуковых и рентгенологических изображений молочных желез Breast Imaging Reporting and Data System, разработанной Американской ассоциацией радиологов, Horvarth E. и соавт. в 2009 г. создали систему интерпретации и протоколирования визуализации очаговой патологии щитовидной железы Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) [6]. Предпосылками ее создания стали быстрый рост заболеваемости; стремительное улучшение выявляемости очаговой патологии ЩЖ (совершенствование диагностических методик и технологий визуализации, большое количество ошибок на всех этапах диагностического поиска; субъективность критериев отбора пациентов для проведения ТАБ; отсутствие преемственности специалистов, неверная или неполная интерпретация данных УЗИ ЩЖ как непосредственно врачами-диагностами, так и эндокринологами и хирургами; отсутствие стандартного подхода. В 2011 г. J. Y. Kwak и соавт. модифицировали систему TI-RADS [7]. Система TI-RADS — классификация определенных признаков, выявляемых при УЗИ ЩЖ, по степени риска злокачественного образования, система интерпретации и протоколирования очаговой патологии ЩЖ для разработки тактики ведения пациента. Использование шкалы позволяет значительно улучшить интерпретацию выявляемой патологии ЩЖ и стандартизировать лечебно-диагностический алгоритм [15]. В настоящее время в России систему TI-RADS используют редко.

Анализ ультразвукового изображения ЩЖ по шкале TI-RADS предполагает выделение нескольких оценочных категорий [12] (табл.).

Категория 1 TI-RADS (нормальная щитовидная железа)

Различные варианты нормы ЩЖ по данным комплексной эхографии, исключающие злокачественность. Объем и структура ЩЖ соответствует возрасту, конституции и физиологическому состоянию пациента. Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки патологических процессов диффузного и очагового характера. Рекомендации: динамическое плановое обследование соответственно возрасту; биопсия не предусмотрена.

Категория 2 TI-RADS (доброкачественные образования)

Доброкачественные изменения ЩЖ:

- простые кисты;
- коллоидные узлы;
- диффузная форма аутоиммунного тиреоидита (АИТ);
- изолированные макрокальцинаты;
- изоэхогенные узлы.

Состояния — стабильные изменения после перенесенных хирургических операций на ЩЖ. Рекомендации: контрольное обследование каждые 12 мес; биопсия не предусмотрена.

Категория 3 TI-RADS (вероятно доброкачественные образования)

Доброкачественные изменения ЩЖ с вероятностью рака не более 2–5%:

- коллоидные узлы с минимальными признаками атипии;
- диффузная форма АИТ с узлообразованием;
- атипичные или сложные кисты, жидкостные образования с признаками воспаления.

Характеристики узла: овальная форма, четкие границы, изоэхогенная и гиперэхогенная структура. Рекомендации:

**Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS):
ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы**

TI-RADS	Описание	Риск злокачественности, %
TI-RADS 1	Норма	0
TI-RADS 2 (доброкачественный)	Коллоидный узел I типа (аваскулярный анэхогенный с гиперэхогенными включениями) Коллоидный узел II типа (васкулярный, гетероэхогенный, неинкапсулированный) Коллоидный узел III типа (изо- или гетероэхогенный, неинкапсулированный)	0
TI-RADS 3 (возможно доброкачественный)	Гипер-, изо- или гипозэхогенные узлы с частично сформированной капсулой и периферическим кровотоком (псевдоузлы Хашимото)	< 5
TI-RADS 4a (неопределенный)	Солидный или смешанный гипер-, изо- или гипозэхогенный узел с тонкой капсулой с или без кальцинатов	5–10
TI-RADS 4b (подозрительный на злокачественность)	Гипо-, изо- или гиперэхогенный, с неровным контуром, без четкой границы с нормальной паренхимой, с микрокальцинатами	10–80
TI-RADS 5 (с высокой вероятностью злокачественности)	Изо- или гипозэхогенный, без капсулы, с множественными кальцинатами, гипертваскуляризацией	> 80
TI-RADS 6	Злокачественный узел, ранее подтвержденный результатами биопсии	100

наблюдение каждые 6–12 мес. По показаниям или по желанию пациента возможна прицельная ТАБ узла.

Категория часто является переходной, и если в результате динамического УЗИ возникает подозрение на злокачественные процесс, то случай переводят в категорию 4. Если при контрольном УЗИ отмечена положительная динамика или стабильная ультразвуковая картина, то случай переводят в категорию 2. Если по результатам двукратных ТАБ узел доброкачественный, то дальнейший ультразвуковой контроль онкологического риска не показан.

К сомнительным также относят узлы (очаговые изменения) ЩЖ, которые в короткие сроки (6–12 мес) значительно изменили:

- размеры (при увеличении объема более чем на 30–50%);
- ультразвуковые характеристики в серой шкале (кальцинаты, жидкостный компонент, деформация капсулы и т. д.);
- характеристики кровотока в цветовом картировании (появление неоангиогенеза);
- цветовой паттерн в режиме компрессионной эластографии;
- показатели эластичности при эластографии более чем на 30–50% в сторону повышения.

Кроме того, эта категория включает узлы ЩЖ различной эхогенности, структуры и васкуляризации при сочетании (появлении) с патологически измененными лимфатическими узлами шеи (особенно яремными), не выявляемыми при эхографии ранее.

Категория 4 TI-RADS (подозрение на злокачественное образование)

Выявленные изменения указывают на риск РЩЖ, составляющий 5–80%. Выделяют низкую, среднюю (умеренную) и высокую степень вероятности рака. К этой группе относят образования с основными ультразвуковыми признаками злокачественности (1–4 признаками):

- шириной, превышающей высоту;
- нечеткими, неровными границами;
- выраженной гипозэхогенностью;

- микрокальцинатами;
- высокой жесткостью при эластосонографии.

В эту группу включены:

- коллоидные узлы с признаками злокачественности разной степени выраженности;
- диффузная форма АИТ с узлообразованием;
- атипичные или сложные кисты.

Рекомендации: ТАБ узлов под контролем УЗИ. При получении результатов цитологического исследования пунктатов, подтверждающих доброкачественный или вероятно доброкачественный характер образования, его относят к категории TI-RADS 2 или 3 соответственно, предполагая тщательный ультразвуковой мониторинг через 6 мес. При цитологическом подтверждении РЩЖ решают вопрос об оперативном лечении, при повторных УЗИ в предоперационном периоде образование переводят в категорию 6.

Категория 5 TI-RADS (образование с высокой вероятностью рака щитовидной железы)

К данной категории относят образования ЩЖ с высокой вероятностью злокачественности — более 80% (более 5 ультразвуковых признаков). Рекомендации: обязательна ТАБ под контролем УЗИ.

Категория 6 TI-RADS (цитологически подтвержденное злокачественное образование щитовидной железы)

В категорию 6 входит морфологически подтвержденный РЩЖ.

Основное преимущество системы TI-RADS перед ранее используемыми алгоритмами состоит в ее простой и удобной схеме, а также высокой чувствительности, доказанной крупномасштабными исследованиями. Применение шкалы обеспечивает преемственность оптимальных лечебно-диагностических мероприятий в случае динамического наблюдения пациентов у разных специалистов, в разных лечебных учреждениях. Кроме того, к несомненным достоинствам системы TI-RADS относится хорошая корреляция с принятой в 2010 г. международной цитологической классификацией

патологии ЩЖ (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) [8]. Недостатком системы можно считать субъективность оценки, поскольку результаты УЗИ зависят от оператора. Кроме того, не исключены ложноположительные и ложноотрицательные результаты УЗИ [12]. По мнению разных исследователей, пристальное внимание необходимо уделить категориям TI-RADS 3 и 4а. Категория TI-RADS 3 является, по сути, переходной. При быстром росте узла или изменении кровотока врач должен принять решение о проведении ТАБ узла, который формально принадлежит к группе вероятно доброкачественных образований. Категория TI-RADS 4а включает около 27% всех узлов. Индивидуальный риск злокачественного новообразования низкий, в пределах 1–6%, однако эти узлы до сих пор составляют около 20% всех карцином, выявляемых при УЗИ. Это говорит о противоречии между низким индивидуальным и общим риском исследуемой популяции. Игнорирование таких узлов может привести к ошибочным диагнозам 20% карцином, что неприемлемо. В связи с этим будущие исследования необходимо сосредоточить на узлах категории 4а для определения дополнительных признаков, уточняющих риск злокачественных новообразований внутри категории.

J. Witczak и соавт. предложили прогностическую модель, основанную на использовании независимых предикторов злокачественности, включающих уровень ТТГ, возраст, пол пациента и ультразвуковые характеристики узлов ЩЖ (неровные границы, микрокальцинты, экзогенность) [14]. Каждому показателю присваивали балл: ТТГ > 2,5 мкМЕ/мл = 1 балл; возрастная группа < 30 лет и > 60 лет = 1 балл; нечеткие неровные границы = 2 балла; смешанная экзогенность = 1 балл; гипозоногенность = 2 балла. Для узлов с суммой баллов более 4 определена высокая чувствительность (86,9%), а более 7 баллов — высокая специфичность (94,7%) в отношении риска злокачественности образований. По данным J. Witczak и соавт., из 70 пациентов с неопределенными результатами цитологического исследования в 40 (57%) случаях оценки не превышали 2 балла, и только

2 (5%) пациентам установлен окончательный диагноз РЩЖ, 21 (30%) пациенту с суммой баллов 1 в итоге поставлен диагноз доброкачественного образования. Таким образом, у пациентов с неопределенными результатами цитологического исследования отрицательная прогностическая ценность ≤ 2 баллов составила 95–100%.

Использование балльной системы «2–10» помогает стратифицировать риск злокачественных новообразований у больных с узловым зобом. Эта модель особенно удобна у пациентов с неопределенными результатами цитологического исследования или в условиях, где инвазивные методы менее предпочтительны, например у пожилых пациентов или беременных. В таком случае более высокие баллы будут диктовать необходимость более агрессивной тактики, в то время как для пациентов с низкой суммой баллов возможна выжидательно-наблюдательная тактика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усилия специалистов, участвующих в ведении пациентов с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), направлены на выявление причин роста заболеваемости раком, улучшение диагностических методик, позволяющих выявлять злокачественные образования на ранних стадиях, на создание систем стратификации риска с высокой чувствительностью и специфичностью, прогностической ценностью положительного и отрицательного результата. Использование классификации Thyroid Imaging Reporting and Data System или комплексной прогностической модели с оценкой биохимических, клинических и ультразвуковых факторов риска помогает улучшить выявляемость злокачественных новообразований, уменьшить количество необоснованных инвазивных диагностических процедур и оперативных вмешательств, снизить экономические затраты, обеспечить преемственность между врачами различных специальностей, стандартизировать подходы к тактике ведения пациентов с неопределенными результатами цитологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., Румянцев П. О. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых. Проект. редакция 2015 г. // Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10. № 1. С. 5–12.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.
3. Сенча А. Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы. Москва: ВИДАР, 2015. 512 с.
4. Almqvist M., Johansen D., Björge T., Ulmer H. et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) // *Cancer Causes Control*. 2011. Vol. 22. N 5. P. 743–751.
5. Guan H., Ji M., Bao R., Yu H. et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. n 5. P. 1612–1617.
6. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. N 5. P. 1748–1751.
7. Kwak J., Han K., Yoon J., Moon H. J. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology*. 2011. Vol. 260. N 3. P. 892–899.
8. Maia F. F., Matos P. S., Pavin E. J., Zantut-Wittmann D. E. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda

- system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 82. N 3. P. 439–444.
9. McLeod D. S., Cooper D. S., Ladenson P. W., Ain K. B. et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis // *Thyroid*. 2014. Vol. 24. N 1. P. 35–42.
10. Morris L. G., Sikora A. G., Tosteson T. D., Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care // *Thyroid*. 2013. Vol. 23. N 7. P. 885–891.
11. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., Squatrito S. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J. Cancer Epidemiol.* 2013. Vol. 2013. Article ID 965212, 10 p.
12. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections // *Ultrasonography*. 2016. Vol. 35. N 1. P. 25–38.
13. Schonfeld S. J., Lee C., Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer // *Clin. Oncol.* 2011. Vol. 23. N 4. P. 244–250.
14. Witczak J., Taylor P., Chai J., Amphlett B. et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics // *Thyroid Res.* 2016. Vol. 9. P. 4.
15. Xu S. Y., Zhan W. W., Wang W. H. Evaluation of thyroid nodules by a scoring and categorizing method based on sonographic features // *J. Ultrasound Med.* 2015. Vol. 34. N 12. P. 2179–2185. **D**

Библиографическая ссылка:

Новосад С. В., Рогова М. О., Мартиросян Н. С., Петунина Н. А. Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы // Доктор.Ру. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 52–56.

Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников*

Ю. С. Абсатарова, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева

Эндокринологический научный центр, г. Москва

Цель исследования: изучить взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПЯ), а также обосновать эффективность их терапии мелатонином в комплексном лечении СПЯ.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациенток с СПЯ и 60 здоровых женщин (группа контроля). На I этапе были отобраны 30 пациенток с СПЯ и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² (1-я подгруппа) и 30 пациенток с СПЯ и ИМТ < 25 кг/м² (2-я подгруппа). 3-ю подгруппу составили 30 здоровых женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м², 4-ю подгруппу — 30 здоровых женщин с ИМТ < 25 кг/м². Были проведены анкетирование для оценки степени нарушения сна, исследования биохимических (глюкозы, липидного спектра) и гормональных (инсулина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона) параметров, расчет индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. Пациентки с СПЯ получали по показаниям лечение комбинированным оральным контрацептивом с дроспиреноном, этинилэстрадиолом и левомефолатом кальция, а также метформинном и синтетическим аналогом мелатонина.

Результаты. У женщин с СПЯ имели место выраженная дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперандрогения, у 70% пациенток с ИМТ < 25 кг/м² были выявлены сомнологические нарушения, степень которых коррелировала с уровнем инсулина. Лечение мелатонином эффективно купировало расстройства сна.

Заключение. Подход к лечению СПЯ должен быть мультидисциплинарным, с обязательной оценкой сомнологических нарушений. Таким пациенткам требуется длительное диспансерное наблюдение.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, мелатонин, сон.

Association Between Sleep and Metabolic Disorders in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

Yu. S. Absatarova, E. V. Sheremetieva, E. N. Andreeva

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

Study Objective: To study the association between sleep and metabolic disorders in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to provide data that would prove the efficacy of using melatonin as part of a combination treatment regimen in this patient population.

Materials and Methods: The study included 60 patients with PCOS and 60 healthy women (control group). At stage I, we selected 30 patients with PCOS and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² (subgroup 1) and 30 patients with PCOS and BMI < 25 kg/m² (subgroup 2). Subgroup 3 included 30 healthy women with BMI ≥ 25 kg/m², subgroup 4 consisted of 30 healthy women with BMI < 25 kg/m². All study participants completed a questionnaire specifically designed to assess the severity of sleep disorders. Other study examinations included blood chemistry (glucose and lipid profile) and hormone tests (insulin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone). In addition, insulin resistance was determined by the Homeostasis Model Assessment. As it was indicated, patients with PCOS received a combined oral contraceptive containing drospirenone, ethinyl estradiol, and calcium levomefolate. They were also given metformin and a synthetic analogue of melatonin.

Study Results: Women with PCOS had significant dyslipidemia, insulin resistance, and hyperandrogenemia. Overall, 70% of patients with BMI < 25 kg/m² had sleep disorders, which tended to correlate in severity with insulin level. Melatonin helped effectively treat sleep disorders.

Conclusion: Polycystic ovary syndrome requires a multidisciplinary approach with an assessment for sleep disorders as an essential component. Such patients require long-term medical follow-up.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenemia, insulin resistance, melatonin, sleep.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием у женщин и основной причиной ановуляторного бесплодия [4]. Так как симптоматика заболевания крайне разнообразна, диагностика синдрома может быть затруднена. На сегодняшний день приняты Роттердамские критерии диагностики этого состояния (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, 2003): 1) клинические или биохимические признаки гиперандрогении; 2) ановуляция; 3) поликистозные яичники по данным УЗИ. Для постановки диагноза достаточно двух критериев из трех [31].

Появляется все больше свидетельств того, что СПЯ влияет на всю жизнь: начинаясь в утробе матери у генетически предрасположенных женщин, он проявляется клинически в период полового созревания, продолжается в течение репродуктивного периода. Пациентки с СПЯ подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, сахарного диабета и других метаболических осложнений, особенно после менопаузы. В репродуктивном возрасте заболевание может привести к ановуляторному бесплодию и провоцировать развитие гестационных осложнений (выкидыша, гестационного диабета и преэклампсии) [1, 4]. Поэтому крайне важна ранняя диагностика

Абсатарова Юлия Сергеевна — научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: korsil2008@yandex.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна — к. м. н., гинеколог-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Андреева Елена Николаевна — д. м. н., заведующая отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: redaktor@rusmg.ru

* Статья публикуется в рамках гранта Президента РФ № МК-7813.2015.7.

This paper was prepared with the support of grant No. МК-7813.2015.7 provided by the President of the Russian Federation.

СПЯ, только тогда пациентке будет обеспечено тщательное наблюдение для уменьшения риска осложнений.

В патогенез заболевания вовлечены многие факторы: генетические, эндокринные и факторы внешней среды. В 1980 г. G. Burgher сообщил о сочетании гиперандрогении и гиперинсулинемии у женщин с СПЯ. Была сформирована концепция, объясняющая регуляцию стероидогенеза инсулином и инсулиноподобным фактором роста (ИФР) [5].

Инсулинорезистентность (ИР) определяется как состояние, при котором нормальные концентрации инсулина реализуют субнормальные воздействия на гомеостаз глюкозы и ее утилизацию [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СПЯ ассоциируется с периферической невосприимчивостью инсулина и, как следствие, с гиперинсулинемией. Ожирение, которое часто встречается при СПЯ, усиливает оба эти отклонения. Резистентность к инсулину присутствует у 65–80% больных СПЯ, она диагностируется с помощью модели Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance-IR (HOMA-IR), косвенно позволяющей рассчитать показатель ИР, и провоцирует развитие гипергликемии и прогрессирование сахарного диабета 2 типа, а также увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Инсулин оказывает действие на печень, жировую ткань, мышцы и яичники. При СПЯ сохраняется высокая чувствительность яичников к инсулину, несмотря на резистентность остальных органов и систем. Это приводит к овариальной гиперандрогении вследствие прямого стимулирующего действия инсулина и ИФР-1 на овариальные стромальные клетки. Инсулин также ответственен за блокировку созревания и атрезии овариальных фолликулов, вызывает дефицит активности ароматазы и дальнейшее усугубление гиперандрогении. Андрогены подавляют продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и глобулина, связывающего ИФР-1 (ИФР-1-СГ), вырабатываемые в печени. ГСПГ и ИФР-1-СГ связываются с андрогенами (тестостероном и дигидротестостероном) и уменьшают их биологическую доступность. Снижение уровней ГСПГ и ИФР-1-СГ увеличивает биодоступность андрогенов [10].

Окислительный стресс всегда наблюдается у пациенток с СПЯ, даже если у них нормальная масса тела и нет метаболических нарушений. Окислительный стресс, который хорошо известен как участник патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает влияние на ИР и уровни андрогенов у таких пациенток. Он наносит ущерб не только сосудам, но и репродуктивной системе. При этом существующие у пациенток ИР и гипергликемия — самостоятельные факторы, нарушающие баланс окислителей и антиоксидантов [33].

Одним из мощных антиоксидантов, регулирующих окислительный стресс, является мелатонин, главный гормон эпифиза всех позвоночных. Он выполняет множество функций в организме: стимулирует иммунную систему, синхронизирует циркадианные ритмы, регулирует цикл сна и бодрствования, а также репродуктивную функцию [14]. Его синтез происходит ночью в отсутствие света, падающего на сетчатку, днем же или при наличии искусственного освещения его продукция прекращается. Сразу же после образования мелатонин из пинеалоцитов попадает в кровь, а затем в другие жидкости организма: желчь, спинномозговую и амниотическую жидкости, слюну, сперму, фолликулярную жидкость яичников.

Помимо пинеалоцитов мелатонин синтезируется во многих клетках и тканях, в том числе в органах репродуктивной системы: яичниках, матке и плаценте. Для его синтеза используются те же ферментные системы, что и в пинеалоцитах, при

этом продукция не зависит от фазы «день/ночь». Что управляет синтезом мелатонина в этих органах, остается неясным. Мелатонин, продуцируемый экстрапинеально, как полагают, исполняет роль паракоида, аутокоида и антиоксиданта [14].

Мелатонин оказывает существенное влияние на репродуктивную систему женщин; гормон считается необходимым для фолликулогенеза и воздействует на выработку стероидов и изменения клеточных сигналов на ткани-мишени. Предположительно мелатонин участвует в регуляции начала полового созревания, времени овуляции, в сохранении беременности и в развитии менопаузы [12].

Инверсия циркадианных ритмов, т. е. бодрствование в ночное время (интенсивная учеба, работа в ночную смену, нарушения сна, а также засыпание с искусственными источниками света), нарушает синтез мелатонина, что в дальнейшем может привести к хронической ановуляции. Многими исследователями подтверждено влияние изменения цикла «сон/бодрствование» на физиологические процессы в организме. Снижение продукции мелатонина под действием светового излучения во время ночных смен оказывает большое влияние на энергетический метаболизм рабочих, что негативно сказывается на их здоровье. Исследования демонстрируют, что избыточный вес и ожирение более распространены среди работающих в ночную смену, чем среди тех, кто работает днем [6, 22]. Кроме того, посменная работа и работа в ночное время связаны с повышенным риском развития других метаболических расстройств, таких как ИР, сахарный диабет, дислипидемия и метаболический синдром [8, 15, 23, 24].

Среди женщин с СПЯ распространены нарушения сна, например недостаточный сон и признаки бессонницы (трудность засыпания и поддержания сна; пробуждение слишком рано; сон, не восстанавливающий силы) [25]. Главные последствия — дневная усталость, сонливость и раздражительность. Эти расстройства могут появиться при отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), при котором возникают остановки дыхания во время сна. Обнаружено, что у пациенток с СПЯ распространенность СОАС, который не зависит от ИМТ, более высока [13].

Нарушения сна могут быть одним из предикторов депрессии у женщин, страдающих СПЯ [27]. При этом сомнологические нарушения иногда сопровождают аффективные и тревожные расстройства, а также соматические дисфункции [30]. Среди пациенток с СПЯ часто встречаются такие психосоциальные нарушения, как депрессия, тревога, неудовлетворенность своим телом, эпизодическая булимия и пониженное сексуальное удовлетворение [11].

Трудности при засыпании, раннее пробуждение, сокращение времени сна, а также сонливость в дневное время способны оказать негативное влияние на качество жизни пациенток с СПЯ. В литературе отмечены также другие побочные действия на здоровье при нарушениях сна в этой группе больных. Появление СОАС может привести к серьезному усилению метаболических нарушений, а также симптомов гиперандрогении [7]. Именно поэтому своевременная оценка и соответствующее лечение нарушений сна у женщин с СПЯ очень важны.

Цель исследования: изучить взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при СПЯ, а также обобщить эффективность их терапии мелатонином в комплексном лечении СПЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили среди пациенток, обратившихся в отделение эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокри-

нологический научный центр» Минздрава России (директор — академик РАН, профессор И. И. Дедов) в период с 2013 по 2016 г.

В исследовании участвовали 60 пациенток с СПЯ в возрасте 17–35 лет и 60 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом. Участницы обеих групп не отличались по возрасту и ИМТ. Средний возраст составил 25 лет.

Критериями включения в основную группу стали возраст от 17 до 35 лет включительно; нерегулярный менструальный цикл; признаки поликистозных яичников по данным УЗИ; клинические признаки гиперандрогении; отсутствие какой-либо гормональной терапии в течение 6 месяцев до исследования; информированное согласие на комплексное обследование и лечение.

Критерии исключения: противопоказания к предлагаемому лечению; наличие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения и субкомпенсации; выявление острых и обострения хронических воспалительных заболеваний половых органов; опухолевидные и опухолевые заболевания половых органов.

На I этапе были отобраны 30 пациенток с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² (1-я подгруппа) и 30 пациенток с СПЯ и ИМТ < 25 кг/м² (2-я подгруппа). 3-ю подгруппу составили 30 здоровых женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м², 4-ю подгруппу — 30 здоровых женщин с ИМТ < 25 кг/м². Расчет ИМТ производили по формуле: отношение массы тела (кг) к величине роста в квадрате (м²).

Каждая участница прошла анкетирование, клинико-анамнестическое, гормональное, биохимическое исследование и УЗИ органов малого таза.

Анкетирование пациенток проводили на основании балльной оценки субъективных характеристик сна (времени засыпания и продолжительности сна, количества ночных пробуждений и сновидений, качества утреннего пробуждения). Нормальным считали сон при ≥ 22 баллов, 21–19 баллов — пограничные значения, < 19 баллов — сон нарушен [3]. Вероятность наличия СОАС определяли по анкете скрининга СОАС (его отсутствие регистрировали при значении < 4 баллов) [2]. Эпвортская шкала была использована для оценки дневной сонливости (нормативный показатель ≤ 9 баллов) [20]. Применяли также Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [32].

При биохимическом анализе крови определяли показатели липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов), проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с измерением уровня глюкозы натощак и через 120 минут после начала теста.

Гормональный анализ крови включал определение на 5–7-й день цикла уровней тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, инсулина с последующим расчетом индекса НОМА-IR по формуле оценки ИР (за норму были приняты показатели $< 2,7$):

$$[\text{инсулин (мкЕд/мл)} - \text{глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5.$$

На II этапе каждой участнице с СПЯ была подобрана персонализированная терапия в зависимости от полученных результатов комплексного обследования. При этом 17 (28,3%) пациенткам с признаками гиперандрогении, увеличения объема яичников (более 10 см³), которые нуждались в контрацепции, был назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и 0,451 мг кальция левомефолата.

Если по данным обследования у женщины обнаруживали нарушения углеводного обмена (гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе), то к терапии КОК

добавляли метформин в дозе 1500 мг в сутки. Эту комбинированную терапию получали 3 (5,0%) пациентки.

При наличии сомнологических нарушений по данным первичного анкетирования участницы получали синтетический аналог мелатонина в дозе 3 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Комбинированную терапию мелатонином, метформин и КОК получали 5 (8,3%), двухкомпонентное лечение мелатонином и КОК — 7 (11,7%) женщин с СПЯ.

При наличии противопоказаний к назначению КОК либо при отказе от данной терапии пациентки принимали гестагены (дидрогестерон). На монотерапии дидрогестероном находились 5 (8,3%) участниц. Метформин и гестаген были назначены 6 (10,0%) пациенткам, 4 (6,7%) женщины получали терапию мелатонином, метформин и дидрогестероном, одна (1,7%) — мелатонином и метформин, еще одна (1,7%) — только метформин, 11 (18,3%) пациенток после операции электрокаутеризации яичников с учетом планируемой беременности не получали лечение.

Длительность приема КОК составила 3–6 месяцев, после чего делали УЗИ с определением объема яичников. После 3 месяцев терапии мелатонином проводили повторное анкетирование для оценки динамики выявленных первичных нарушений после лечения. Для определения эффективности в нормализации углеводного обмена через 3 месяца терапии исследовали уровень инсулина в крови.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро — Уилка и Лиллиефорса, дисперсий распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Зависимые группы по количественным признакам сравнивали непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену, а количественного и порядкового — по Кендаллу.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

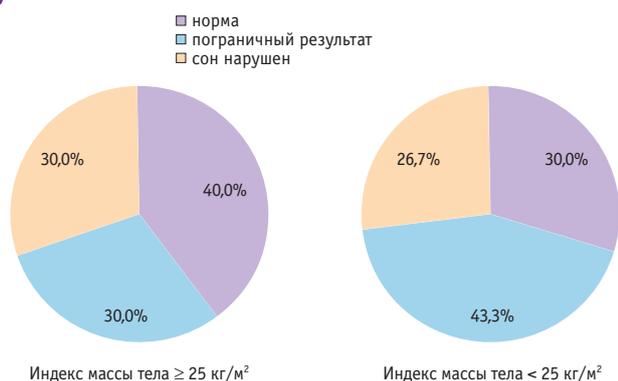
РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным первичного анкетирования на основании балльной оценки субъективных характеристик сна в подгруппе пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² у 60% участниц были обнаружены отклонения в сомнологическом профиле (у 30% — явная патология и у 30% — пограничные значения). В подгруппе пациенток с ИМТ < 25 кг/м² у 70% выявили сомнологические нарушения (*рис.*).

1-я (СПЯ при ИМТ ≥ 25 кг/м²) и 3-я (контроль с ИМТ ≥ 25 кг/м²) подгруппы достоверно различались по степени нарушения сна по данным анкетирования ($p = 0,02$), как и 2-я и 4-я подгруппы ($p = 0,025$). Значимой корреляции показателей оценки субъективных характеристик сна с ИМТ не обнаружено.

Скрининг СОАС показал достоверные отличия по данному состоянию между 1-й и 2-й подгруппами ($p = 0,026$). В 1-й подгруппе у 26,7%, а во 2-й — у 3,3% участниц зарегистрировали признаки СОАС. По данным Эпвортской

Рис. Характеристики сна пациенток с синдромом поликистозных яичников



анкеты подгруппы не отличались: в 1-й превышение нормативного показателя было выявлено у 33,3%, во 2-й — у 20,0%, в 3-й — у 23,3%, в 4-й — у 20,0% участниц.

Анкетирование с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии достоверных различий между группами СПЯ и контроля не показало.

По данным ПГТТ подгруппы с СПЯ значимо отличались по выраженности нарушений углеводного обмена: нарушенная толерантность к глюкозе встречалась у 30,0% женщин 1-й подгруппы и только у 6,7% во 2-й ($p < 0,05$). Уровень глюкозы натощак был также достоверно выше в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). В группе контроля нарушения углеводного обмена не зарегистрировали. Индекс HOMA-IR был достоверно выше в подгруппе с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м², чем во 2-й и 3-й ($p < 0,01$ для всех значений); между 2-й и 4-подгруппами значимых отличий не обнаружено.

Сравнительная характеристика биохимических и гормональных показателей у больных СПЯ и участниц группы контроля в зависимости от ИМТ представлена в таблице.

При сравнении двух подгрупп с СПЯ были выявлены достоверно более высокие показатели холестерина ЛПНП, триглицеридов и инсулина и достоверно более низкие значения холестерина ЛПВП в подгруппе с ИМТ ≥ 25 кг/м². Показатели общего холестерина и ФСГ в этих подгруппах значимо не различались. Содержание инсулина и тестостерона было достоверно выше в подгруппе СПЯ с ИМТ ≥ 25 кг/м²

по сравнению с 3-й подгруппой. Уровень тестостерона был повышен в обеих подгруппах с СПЯ независимо от ИМТ. Концентрация ЛГ была достоверно выше у пациенток с ИМТ < 25 кг/м² при сравнении с контролем и женщинами с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p < 0,05$), при этом последние также имели более высокий показатель ЛГ по сравнению с группой контроля соответствующего веса ($p = 0,03$).

При сравнительном анализе групп СПЯ и контроля обнаружили значимую корреляцию степени нарушений сна по данным балльной оценки субъективных характеристик сна и уровня инсулина ($p < 0,05$).

На фоне приема КОК с дроспиреноном, этинилэстрадиолом и левомефолатом кальция у всех пациенток, получавших лечение в течение 3–6 месяцев, объем яичников снизился до нормы (9 см³). Все пациентки отметили уменьшение клинических проявлений гиперандрогении, регулярные менструации.

При сравнении концентраций инсулина до и после лечения метформином было зарегистрировано достоверное снижение уровня инсулина ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,01$), а также степени нарушений по данным балльной оценки субъективных характеристик сна ($p = 0,07$). Терапия синтетическим аналогом мелатонина успешно купировала все сомнологические жалобы, что отразилось в повышении количества баллов и достижении нормативных показателей, зафиксированных при контрольном анкетировании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по сомнологическому профилю пациенток с СПЯ согласуются с данными других авторов [16, 26]. Независимо от ИМТ у женщин с СПЯ были выявлены значимые нарушения сна, при этом регистрировали корреляцию с уровнем инсулина, что подтверждает необходимость лечения данных нарушений для профилактики развития метаболического синдрома. По данным L. Moran и соавт. (2015), более одной трети женщин с СПЯ часто испытывают трудности при засыпании, а каждая пятая нередко просыпается без причины и не может снова быстро заснуть. Для каждого типа нарушений распространенность превышает таковую среди женщин того же возраста без СПЯ примерно в 2 раза. Избыточный вес и ожирение у женщин с СПЯ имеют минимальное значение в появлении трудностей при засыпании и поддержании сна [26].

Таблица

Сравнение биохимических и гормональных показателей у участниц исследования в зависимости от индекса массы тела

Показатели	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	4-я подгруппа	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₄
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,5; 5,9]	4,8 [4,5; 5,2]	5,2 [4,2; 5,5]	4,7 [4,1; 5,7]	0,225	0,716	0,539
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3 [2,9; 3,7]	2,8 [2,5; 3,2]	3,1 [2,7; 3,5]	2,9 [2,4; 3,8]	0,008	0,203	0,539
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,6 [1,4; 1,8]	1,3 [1,1; 1,3]	1,4 [1,2; 1,6]	0,000	0,102	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,5]	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,8; 1,3]	0,6 [0,5; 0,8]	0,011	0,852	0,019
Инсулин, мкЕ/мл	13,7 [8,3; 23,7]	7,2 [5,2; 9,1]	8,7 [6,7; 11,0]	6,2 [5,0; 8,6]	0,000	0,008	0,190
Тестостерон, нмоль/л	2,1 [1,6; 2,8]	1,5 [1,2; 2,3]	1,4 [1,0; 1,8]	1,4 [0,9; 1,6]	0,171	0,004	0,046
Лютеинизирующий гормон, Ед/л	9,2 [6,5; 13,3]	13,6 [7,5; 21,1]	6,0 [4,0; 7,5]	3,9 [3,1; 5,9]	0,046	0,003	0,000
Фолликулостимулирующий гормон, Ед/л	5,9 [5,0; 6,8]	6,3 [5,5; 8,3]	6,1 [5,0; 7,5]	5,7 [4,6; 6,8]	0,122	0,392	0,060

Одним из компонентов метаболического синдрома является ИР, которая была выявлена у пациенток с СПЯ на основании расчета индекса НОМА-IR. Промежуточный этап в развитии сахарного диабета — нарушенная толерантность к глюкозе, которая имела место как у пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м², так и у участниц с нормальным весом, что говорит о независимых от веса факторах появления ИР, что подтверждают и другие авторы [28]. Гиперинсулинемия может приводить к снижению уровня ГСПГ, что дополнительно усугубляет гиперандрогению — один из факторов, влияющих на психологическую составляющую патогенеза СПЯ [17]. Избыток массы тела, рост нежелательных волос на лице и теле, акне, истончение волос кожи головы, нерегулярные менструации и субфертильность также способны стать психологической нагрузкой в этой популяции относительно молодых женщин.

Липидный профиль у пациенток с СПЯ в нашем исследовании продемонстрировал значимые отклонения: выраженная гипертриглицеридемия и повышенный уровень холестерина ЛПНП являются серьезными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Абсолютный риск сердечно-сосудистых событий у молодых женщин низок, и лечение статинами редко показано в репродуктивном возрасте при СПЯ. При этом около 50% пациенток с СПЯ в популяции имеют несколько компонентов метаболического синдрома, что повышает риск рака и общей смертности [17].

Как правило, рекомендуется проводить скрининг сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с СПЯ на момент постановки диагноза, хотя интервалы для последующего наблюдения четко не определены. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, надо ли осуществлять различный скрининг в зависимости от возраста и этнической принадлежности [17].

Лечение СПЯ направлено на коррекцию гиперандрогении, снижение веса и повышение чувствительности к инсулину. Следует учитывать отдаленные эффекты лечения на метаболические и сосудистые исходы, поскольку некоторые медицинские вмешательства могут ухудшить метаболический профиль при СПЯ.

Использование КОК в терапевтических целях регулирует менструальный цикл и повышает уровень ГСПГ, что

приводит к снижению концентрации свободного тестостерона и уменьшению выраженности гирсутизма. При этом следует отдавать предпочтение КОК с гестагеном, нейтральным по отношению к метаболизму и имеющим максимальный антиандрогенный эффект [19]. Добавление в состав КОК левомефолата кальция — активной формы фолата — позволяет успешно бороться с гипергомоцистеинемией, поскольку выявлена достоверная корреляция между этим патологическим состоянием, фолатным дефицитом и частотой полиморфизма генов фолатного цикла у пациенток с СПЯ [4].

Лечение метформином повышает чувствительность к инсулину и улучшает овуляторную функцию при СПЯ, при этом на гиперандрогению и гирсутизм он значимого влияния не оказывает [21]. Терапией первой линии при нарушенной толерантности к глюкозе являются изменение образа жизни и прием метформина, при этом диета наиболее эффективна для снижения веса, в то время как метформин обладает дополнительным незначительным действием [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — состояние, ассоциированное не только с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью (ИР), но и с нарушениями сна независимо от ИМТ. Корреляция уровня инсулина со степенью сомнологических нарушений говорит о прямом влиянии циркадианных ритмов сна и бодрствования на развитие метаболических нарушений и ухудшение чувствительности тканей к инсулину. Терапия мелатонином достоверно улучшает субъективные параметры сна.

Сопутствующие синдрому метаболические нарушения, такие как ИР, дислипидемия и нарушенная толерантность к глюкозе, повышают риск серьезных осложнений в виде сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая не только гинекологическую составляющую патологического процесса, но и метаболические риски, можно утверждать, что лечение СПЯ требует междисциплинарного подхода с обязательной оценкой сомнологических нарушений и длительного диспансерного наблюдения за пациентками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Дедов И. И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформином // *Вест. репродукт. здоровья*. 2011. № 2. С. 35–41.
2. Елигулашвили Т. С. Неврологические аспекты синдрома апноэ во сне: клинико-физиологическое исследование: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 159 с.
3. Левин Я. П., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И. и др. Фармакотерапия инсомний. М., 1995. С. 56–61.
4. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A. et al. Polycystic ovary syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. Vol. 2. P. 16057.
5. Burghen G. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol. 50. N 1. P. 113–116.
6. Canuto R., Pattussi M., Macagnan J., Henn R. et al. Sleep deprivation and obesity in shift workers in southern Brazil // *Public Health Nutr.* 2014. Vol. 17. N 11. P. 2619–2623.
7. Chatterjee B., Suri J., Suri J., Mittal P. et al. Impact of sleep-disordered breathing on metabolic dysfunctions in patients with polycystic ovary syndrome // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. N 12. P. 1547–1553.
8. Cipolla-Neto J., Amaral F., Afeche S., Tan D. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal Res.* 2014. Vol. 56. N 4. P. 371–381.

9. De Leo V., Musacchio M. C., Cappelli V., Massaro M. G. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. N 1. P. 38.
10. Desai N., Patel S. Increased insulin-like growth factor-1 in relation to cardiovascular function in polycystic ovary syndrome: friend or foe? // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. N 10. P. 801–807.
11. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS // *Steroids*. 2012. Vol. 77. N 4. P. 338–341.
12. Dragojevic Dikic S., Jovanovic A. M., Dikic S., Jovanovic T. et al. Melatonin: a “Higgs boson” in human reproduction // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. N 2. P. 92–101.
13. Ehrmann D. A. Metabolic dysfunction in PCOS: relationship to obstructive sleep apnea // *Steroids*. 2012. Vol. 77. N 4. P. 290–294.
14. Emet M., Ozcan H., Ozel L., Yayla M. et al. A review of melatonin, its receptors and drugs // *Eurasian J. Med.* 2016. Vol. 48. N 2. P. 135–141.
15. Esquirol Y., Bongard V., Ferrieres J., Verdier H. et al. Shiftwork and higher pancreatic secretion: early detection of an intermediate state of in-sulin resistance? // *Chronobiol. Int.* 2012. Vol. 29. N 9. P. 1258–1266.
16. Franik G., Krysta K., Madej P., Gimlewicz-Pięta B. et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2016.1196177?scroll=top&needAccess=true> (дата обращения — 15.09.2016).

17. Glintborg D., Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2016. PII: EJE-16-0373 [Epub ahead of print].
18. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S. et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. N 12. P. 1415–1426.
19. Hohl A., Ronsoni M. F., Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014. Vol. 58. N 2. P. 97–107.
20. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep.* 1991. Vol. 14. N 6. P. 540–545.
21. Kanat M., DeFronzo R. A., Abdul-Ghani M. A. Treatment of prediabetes // *World J. Diabetes.* 2015. Vol. 6. N 12. P. 1207–1222.
22. Kim M., Son K., Park H., Choi D. et al. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' survey // *BMC Public Health.* 2013. Vol. 13. P. 1204.
23. Leproult R., Holmbäck U., van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss // *Diabetes.* 2014. Vol. 63. N 6. P. 1860–1869.
24. Li Y., Sato Y., Yamaguchi N. Shift work and the risk of metabolic syndrome: a nested case-control study // *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2011. Vol. 17. N 2. P. 154–160.
25. Mokhlesi B., Scoccia B., Mazzone T., Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. N 3. P. 786–791.
26. Moran L., March W., Whitrow M., Giles L. et al. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. N 2. P. 466–472.
27. Naqvi S., Moore A., Bevilacqua K., Lathief S. et al. Predictors of depression in women with polycystic ovary syndrome // *Arch. Womens Ment. Health.* 2015. Vol. 18. N 1. P. 95–101.
28. Pikee S., Shivani S., Jayshree B. endocrine and metabolic profile of different phenotypes of polycystic ovarian syndrome // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016. Vol. 66. Suppl. 1. P. S560–566.
29. Ravn P., Haugen A. G., Glintborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss // *Minerva Endocrinol.* 2013. Vol. 38. N 1. P. 59–76.
30. Sirmans S., Parish R., Blake S., Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population // *J. Investig. Med.* 2014. Vol. 62. N 6. P. 868–867.
31. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. N 1. P. 41–47.
32. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. Vol. 67. N 6. P. 361–370.
33. Zuo T., Zhu M., Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/8589318/> (дата обращения — 15.09.2016). 

Библиографическая ссылка:

Абсатарова Ю. С., Шереметьева Е. В., Андреева Е. Н. Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников // *Доктор.Ру.* 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 57–62.

LIST OF ABBREVIATIONS / СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
в/м	— внутримышечно	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт.	ЧДД	— частота дыхательных движений
ИМТ	— индекс массы тела	ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	СРБ	— С-реактивный белок
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы		
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		



Конференция «Женское здоровье: гинекология и эндокринология» — достижения и задачи на будущее

Первая межрегиональная научно-практическая конференция «Женское здоровье: гинекология и эндокринология» состоялась 28 октября 2016 г. в Воронеже.

Организаторами выступили Российское общество акушеров-гинекологов, Департамент здравоохранения Воронежской области, Институт дополнительного последиplomного образования ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология. Техническим организатором стало некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Научная программа была представлена симпозиумами, в них приняли участие более 20 лекторов из Воронежа, Москвы, Рязани, Санкт-Петербурга. Мероприятие собрало более 450 делегатов из разных городов Центрального черноземного района. Интерес к конференции, направленной на последиplomное образование врачей, проявили практикующие акушеры-гинекологи, эндокринологи, заведующие профильных кафедр образовательных медицинских учреждений, представители высшего звена системы здравоохранения регионов.

Научная программа

В рамках научной программы было подготовлено более 35 докладов на следующие темы: экстрагенитальные заболевания, неразвивающаяся беременность, сложные клинические случаи невынашивания беременности, инфекции плода и утрата фертильности, эндометриоз и миома матки, взгляд генетика на прегравидарную подготовку, железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога, анемия, климактерический синдром, доброкачественные заболевания молочной железы, медикаментозное прерывание беременности, спаечный процесс и бесплодие, сахароснижающая терапия, современные подходы к ведению пациенток с сахарным диабетом во время беременности, остеопороз и беременность, диабетическая полинейропатия и другие неврологические осложнения сахарного диабета.



Профессор О. Г. Пекарев на пленарном заседании

Пленарное заседание возглавили главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Воронежской области, ведущий консультант отдела оказания лечебно-профилактической помощи матерям и детям Департамента здравоохранения Воронежской области Ольга Васильевна Самофалова; д. м. н., профессор, заместитель главного врача ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Олег Григорьевич Пекарев; главный внештатный специалист-терапевт Воронежской области, к. м. н., ведущий советник отдела специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи Департамента здравоохранения Воронежской области Юлия Анатольевна Шарапова.

Олег Пекарев открыл мероприятие программным докладом «Возможности снижения материнской и перинатальной смертности в современном акушерстве», который вызвал большой интерес делегатов и других участников мероприятия. Ольга Самофалова выступила с докладом «Организация службы родовспоможения в Воронежской области», Юлия Шарапова продолжила тему материалом «Женское здоровье и факторы риска — влияние на демографическую ситуацию».

О достижениях в мире фармацевтики

Выставка конференции расположилась на двух этажах, на ней были представлены новые разработки фармацевтических компаний, а также последние выпуски научно-практических рецензируемых журналов для врачей.



Выступление Е. В. Еньковой в малом зале



Работа ассоциированной выставки

У делегатов мероприятия была возможность лично обсудить с медицинскими представителями современные тенденции рынка, уточнить информацию по свойствам тех или иных препаратов, получить достоверные данные о лекарственных средствах от прямого представителя. Особый интерес со стороны делегатов вызвали стенды основных партнеров конфе-

ренции. Генеральный партнер — компания Dr. Reddy's, сотрудники которой в течение всего мероприятия консультировали врачей по своей продукции, радовали делегатов приятными бонусами и делились с врачами планами по поводу будущих разработок; главный партнер — компания Bayer. Помимо этого, каждый участник имел возможность получить в подарок разные выпуски научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология.

На конференции была организована специально оборудованная фотозона. Любой участник мог сделать там фотографии на память.

По окончании мероприятия каждый зарегистрированный участник получил Свидетельство от Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Воронежская конференция была аккредитована на 6 баллов.

Следующее мероприятие проекта «Женское здоровье: гинекология и эндокринология» в Черноземье России состоится 19–20 мая 2017 года в Курске. Предварительная регистрация на мероприятие уже открыта на сайте проекта www.whge.ru, где вы найдете все условия участия и полный список конференций. ■

Оргкомитет проекта «Женское здоровье: гинекология и эндокринология»
med@rusmg.ru



ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только оригинальные, ранее не печатавшиеся работы. Направление в редакцию статей, опубликованных в других (в том числе электронных) изданиях, либо материалов, посланных для размещения в них, не допускается.

2. Материалы следует направлять по электронной почте на адрес doctor.ru@rusmg.ru. Почтовый адрес редакции и другие контакты можно уточнить по тел. (495) 580-09-96.

3. Максимальный объем статей: для исследований — 25 000 знаков с пробелами, для обзорных работ — 35 000 знаков. Межстрочный интервал полуторный, поля не менее 2 см, шрифт Times New Roman — 14.

4. Рукописи представляются с письмом об отсутствии конфликта интересов и с сопроводительным письмом, содержащим название статьи (не более 100 знаков с пробелами) и сведения об авторе¹:

- фамилия, имя, отчество (полностью);
- ученая степень (кандидат наук, доктор наук), ученое звание (доцент, профессор), должность (заведующий, директор и т. д.);
- место работы: организационно-правовая форма учреждения или организации (ГБОУ, ФГБУ и т. д.) и полное название;
- индекс, адрес места работы (полностью);
- контактные данные: номер телефона для решения рабочих вопросов и корректный адрес электронной почты для опубликования в «Доктор.Ру».

5. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (ВАК) к статье должны быть написаны резюме и ключевые слова.

Структура резюме:

а) в резюме к исследовательским статьям кратко представляются цели, дизайн исследования (например, рандомизированное, сравнительное и т. д.), материалы и методы, результаты работы, заключение;

б) в резюме к обзорным статьям указываются цели, кратко излагаются основные положения и заключение работы.

В ключевых словах приводятся от трех до пяти слов или словосочетаний, которые могут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1000 знаков с пробелами для обзорных статей и 1500 — для исследовательских статей.

6. Исследовательские работы должны содержать цель исследования и включать следующие разделы:

- «Материалы и методы» с приведением сведений об организации, на базе которой проводилось исследование (организация, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критерии включения и исключения из исследования), методиках проведения измерений, способах представления и обработки данных (с указанием методов определения статистической значимости);
- «Результаты работы»;
- «Обсуждение и выводы»;
- «Заключение» (только по собственному материалу).

Научные обзоры пишутся по работам последних пяти лет. Обзорные статьи также рекомендуется структурировать, в частности, необходимо сформулировать цель обзора и выделить заключение. Подзаголовки одного уровня должны иметь одинаковое оформление.

7. Текст статьи следует адаптировать к правилам журнала:

- лекарственные средства должны иметь международные непатентованные наименования, которые пишутся со строчной буквы; торговые названия допускаются только в исключительных случаях и обязательно пишутся с прописной буквы;
- названия генов, в отличие от белков, пишутся курсивом;
- сокращения не должны затруднять восприятие статьи, их употребление должно быть оправданным;
- если вводятся сокращения, то при первом написании они подлежат обязательной расшифровке и в дальнейшем применяются только сокращенные написания;
- в подзаголовках статьи, в названиях рисунков и таблиц допустимы только общеупотребительные сокращения.

8. Требования к рисункам и таблицам:

- в тексте статьи должны присутствовать ссылки на рисунки, фото и таблицы;
- все рисунки, фото и таблицы должны быть пронумерованы и иметь названия;
- рисунки, фото и таблицы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники — источники приводятся в списке литературы, а после названий рисунков и таблиц указываются их номера в квадратных скобках;
- авторские фото должны содержать информацию об авторе (ФИО, год);
- рисунки и таблицы не должны дублировать информацию, приведенную в тексте статьи, и наоборот;
- рисунки не должны повторять материалы таблиц, и наоборот;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотографии должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — jpeg или tiff; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см;
- графики, диаграммы, рисунки должны выполняться в программах Excel, PowerPoint, с помощью Word (см. вкладки для рисования), быть доступными для редактирования и представляться на отдельном листе вместе с подписями;
- в таблицах должно быть четко обозначено соответствие строк; все столбцы таблиц должны быть озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки таблиц должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк).

9. Согласно требованиям ВАК о порядке формирования Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, пристатейные библиографические списки составляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

¹ В случае если над материалом работал авторский коллектив, должны приводиться сведения о каждом авторе. Количество авторов — не более шести.

Требования к библиографии:

- библиография печатается на отдельном листе с двойным интервалом;
- в перечень должно входить не более 50 источников с превалированием работ последних пяти лет;
- включение в библиографию неопубликованных работ и работ, изданных свыше пяти лет назад, не допускается; исключение составляют редкие высокоинформативные материалы;
- источники (сначала русскоязычные, затем на иностранных языках) располагаются строго в алфавитном порядке;
- при описании книги указываются фамилии и инициалы авторов², название книги, редакторы (при наличии информации), город, издательство, год издания, страницы (всего либо от и до);
- при описании статьи из сборника приводятся фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование сборника, редакторы сборника, город, издательство, год издания, страницы (от и до);
- при описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование журнала, год издания, том (при наличии), номер журнала, страницы (от и до);
- при описании ссылок на электронные источники приводятся фамилии и инициалы авторов, название статьи (сведения оформляются, как в статьях), далее пишется аббревиатура URL и после двоеточия указывается электронный адрес, в скобках пишется дата обращения;
- в текстах статей должны присутствовать номерные ссылки на литературные источники в квадратных скобках;
- ссылки на работы, отсутствующие в списке литературы, и наличие в списке литературы источников, на которые нет ссылок в тексте, не допускаются.
- ссылки на работы, отсутствующие в списке литературы, и наличие в списке литературы источников, на которые нет ссылок в тексте, не допускаются.

10. Опубликованные статьи в течение пяти лет хранятся в редакции журнала «Доктор.Ру». Журнал гарантирует предоставление авторам обязательных экземпляров издания и обеспечивает открытый доступ к полнотекстовым версиям опубликованных статей на сайте <http://www.medicina-journal.ru/>, <http://www.rusmg.ru/>

Примечания

1. Материалы, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Выбор рецензента остается за редколлегией журнала. После рецензирования работы не возвращаются, авторы ставятся в известность о результатах рецензирования. Рецензии в обязательном порядке предоставляются по запросам экспертных советов в ВАК.

2. Произведения, принятые к печати, проходят научное и литературное редактирование. В процессе редактирования и подготовки рукописи к печати небольшие стилистические и номенклатурные исправления вносятся по усмотрению научного редактора в соответствии с принятыми в редакции правилами; более серьезные исправления согласовываются с автором или производятся самим автором после возвращения материала ему на доработку. В интересах автора как можно быстрее согласовать правку с научным редактором — это существенно ускорит публикацию статьи. Работы при необходимости сокращаются, дизайн графиков, рисунков и таблиц приводится в соответствие с дизайном журнала без искажения смысла представленной информации. Отредактированные варианты статей направляются авторам на утверждение. По истечении трех дней при отсутствии ответа автора на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению опубликовать статью в отредактированном виде или отказать в публикации.

3. Направляя произведение в редакцию, автор поручает редакции обнародовать его посредством опубликования в печати. Редакция подтверждает возможность публикации только после ознакомления с содержанием присланного материала. Представляя произведение, автор соглашается с тем, что в случае, если оно будет принято к публикации, авторские права на него перейдут к издателю и редакция будет обладать исключительными имущественными правами на использование рукописи, в том числе авторских фотографий, рисунков, схем, таблиц и других охраняемых объектов авторского права в ее составе. Указанные права автор передает редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира. Права на произведение считаются переданными автором редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором оно публикуется. Редакция вправе переуступить полученные от автора права третьим лицам, а равно запретить третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование передающегося редакции материала. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий к редакции автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.

4. Редакция оставляет за собой право воспроизводить статьи, фрагменты статей, резюме в сети Интернет (в частности на сайте журнала, в электронных базах данных), а также изготавливать репринты статей и другие информационные материалы на их основе; переводить опубликованные материалы на языки народов мира; экспортировать и импортировать номера журнала с авторскими публикациями.

5. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия редакции, при обязательном указании номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Плата с авторов за публикацию материалов не взимается.

² Во всех случаях указания авторов, если у источника 1–4 автора, в описании пишутся их ФИО и далее название. Если авторов более четырех, сначала пишутся ФИО первых четырех авторов и далее «и др.» или «et al.» (в зависимости от языка источника).