

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

март-июнь
2016

№28

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ
И БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА



Высокие технологии
медицинской помощи



Клиника МЕДСИ на Пятницком шоссе

+ ПОЛИКЛИНИКА

Многопрофильное
лечебно-профилактическое
учреждение, оказывающее
полный спектр услуг по диагностике,
лечению и реабилитации



Современная диагностика



Собственная лаборатория
(анализы в любое время)



Консультации врачей
стационара



Без выжидания и очередей

Мультидисциплинарный подход

Хирургическое и консервативное лечение
заболеваний с вовлечением всех необходимых
специальностей (интегрированный подход)

Симуultанные операции

Симуultанные операции, одновременное
выполнение нескольких вмешательств на двух
и более органах

Fast-track хирургия

Модель Fast-track хирургии, или хирургия
«быстрого пути»: подготовка к операции за 1 день,
индивидуальный подбор анестезии,
минимальная invasивность операции

Узнай больше

Круглосуточная
служба поддержки
и неотложной помощи

(495) 7 800 500

www.medsi.ru



Бесплатный трансфер от метро
«Пятницкое шоссе»



Московская обл., Красногорский район,
пос. Страдыня, Пятницкое шоссе, 6-ой км



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Учредитель: АО «Группа компаний «Медси». Лицензия № ЛО-77-01-011573 от 01.03.2015

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

март-июнь
2016

№28

М. А. Курцер

*научный редактор выпуска, доктор медицинских наук, член-корреспондент
РАН, профессор*

А. В. Молочков

главный редактор, доктор медицинских наук, профессор

П. О. Богомолов

заместитель главного редактора, кандидат медицинских наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И. С. Абрамов

*доктор медицинских наук,
профессор*

В. С. Аракелян

*доктор медицинских наук,
профессор*

С. Л. Архипов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. О. Буеверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. Ю. Васильев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

А. О. Верганский

*доктор медицинских наук,
профессор*

Э. А. Галлямов

*доктор медицинских наук,
профессор*

Е. З. Голухова

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Ю. Э. Доброхотова

*доктор медицинских наук,
профессор*

Т. В. Клыпа

кандидат медицинских наук

Д. А. Куликов

кандидат медицинских наук

П. Лампертико (P. Lampertico)

*профессор Миланского
университета (Италия)*

И. В. Маев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Н. И. Неверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. Г. Никитин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. М. Соловьева

*доктор медицинских наук,
профессор*

Ш. Урбан (S. Urban)

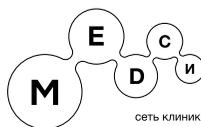
*профессор клиники при
Гейдельбергском университете
(Германия)*

А. И. Черепанин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. В. Чжао

*доктор медицинских наук,
профессор*





С ДНЕМ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА!

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Сердечно поздравляю вас с праздником – Днем медицинского работника! Ваша профессия – сложная и благородная, требующая максимальной самоотдачи и спасающая человеческие жизни. Это не просто работа, это настоящее служение Пациенту, профессиональный подвиг, который вы не устаете совершать каждый день.

Каждый раз вы подтверждаете свое профессиональное призвание, порой совершая невозможное, сохраняя самое ценное, что есть на свете, – человеческую жизнь и здоровье.

Щедро дарите тепло и частичку своего сердца, надежду и веру в лучшее, будучи терпеливыми и чуткими к тем, кто нуждается в поддержке, согреваете добрым словом и искренней улыбкой, которые порой помогают лучше всех лекарств.

Спасибо вам, дорогие наши коллеги, за верность профессии, искреннее участие, ответственность, чуткость и готовность прийти на помощь в любое время суток.

Искренне желаю вам крепкого здоровья, сил и терпения в нашем нелегком труде, благополучия и душевного комфорта!

**ПРЕЗИДЕНТ АО «ГРУППА КОМПАНИЙ «МЕДСИ»
ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА БРУСИЛОВА**



СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- 4.** Сравнение эффективности применения систем SurePath, ThinPrep и традиционных методов цитологических исследований в качестве первичного метода исследования.
KIRSTEN ROZEMEIJER, CORINE PENNING, ALBERT G. SIEBERS, STEFFIE K. NABER, SUZETTE M. MATTHIJSSE, MARJOLEIN VAN BALLEGOOIJEN, FOLKERT J. VAN KEMENADE, INGE M. C. M. DE KOK
-
- 20.** Профилактика акушерских гипотонических кровотечений: опыт применения карбетоцина.
М. А. КУРЦЕР, Ю. Ю. КУТАКОВА, Е. И. СПИРИДОНОВА, А. Л. ЧЕРЕПНИНА.
-
- 26.** Клинико-патогенетические особенности патологических процессов шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. А. Л. УНАНЯН, Е. А. КОГАН, И. С. СИДОРОВА, А. Э. КАДЫРОВА, Д. В. БАБУРИН.
-
- 36.** Миома матки. Новое в решении старой проблемы. М. В. ГАВРИЛОВ, Ю. Э. ДОБРОХОТОВА, Л. Н. АМИНОВА,
-
- 42.** Хирургическое и медикаментозное лечение больных миомой матки (клиническая лекция).
А. Л. УНАНЯН, И. С. СИДОРОВА, Т. Д. ГУРИЕВ.
-

БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

- 50.** Антенатальная оценка висцеральных признаков диабетической фетопатии. М. А. ЧЕЧНЕВА, С. Н. ЛЫСЕНКО, В. А. ПЕТРУХИН, Ф. Ф. БУРУМКУЛОВА, Л. Б. ЕРМАКОВА,
-
- 60.** Проблема герпесвирусных инфекций у детей. О. Б. ТАМРАЗОВА, А. С. СТАДНИКОВА.
-
- 70.** Младенческие кишечные колики с современных позиций. Н. В. ШЕСТЕРИКОВ, Е. В. ЛУКИНА, А. А. ФЕДЮНИН
-
- 80.** Оценка отдаленных результатов орхидопексии при крипторхизме. А. В. КУЛИКОВ, А. Е. МАШКОВ, А. В. ФЕДУЛОВ, Ю. Н. ФИЛЮШКИН, В. И. ЩЕРБИНА, А. В. СИГАЧЕВ, Е. З. ДРУЗЮК.
-

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМ SUREPATH, THINPREP И ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

KIRSTEN ROZEMEIJERCORINE PENNING;
ALBERT G. SIEBERS;
STEFFIE K. NABER;
SUZETTE M. MATTHIJSSE;
MARJOLEIN VAN BALLEGOOIJEN;
FOLKERT J. VAN KEMENADE;
INGE M. C. M. DE KOK

Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center, Department of Pathology, Radboud University Medical Center, PALGA, The Nationwide Network and Registry of Histology and Cytopathology in The Netherlands, Department of Pathology, Erasmus MC, University Medical Center

Аннотация

Цель исследования

В течение последнего десятилетия системы SurePath и ThinPrep [два метода исследования на основе жидкостной цитологии (ЖЦ)] заменили традиционный метод цитологического исследования (ТМЦИ) и являются основными методами в рамках программ скрининга рака шейки матки во многих странах. Цель нашего исследования заключалась в изучении эффективности применения данных систем в рамках Голландской программы скрининга.

Методы

Все первичные соскобы, взятые в рамках реализации данной программы в период с 2000 по 2011 г., были проанализированы на основании данных национального реестра гистопатологии и цитопатологии (PALGA) с непродолжительным сроком наблюдения до марта 2013 г. Доля

мазков, классифицированных в качестве пограничных/незначительно дискариотичных (ПНД) и [ПНД был сопоставлен уровень выявления ПНД, ЦИН и рака шейки матки с помощью систем SurePath и ThinPrep, а также с помощью ТМЦИ путем логистического регрессивного анализа (с учетом возраста, региона скрининга, социально-экономического статуса и календарного периода).

Результаты

Исследование включило в себя 3 118 685 мазков, исследованных ТМЦИ, 1 313 731 соскобов, исследованных с помощью системы SurePath, 1 584 587 мазков, исследованных с помощью системы ThinPrep. Применение системы SurePath привело к увеличению уровня первичных мазков, классифицированных [ПНД [коэффициент неравенства (КН) = 1,12 (доверительный интервал (ДИ) 95% 1,09–1,16)]. Уровень выявления ЦИН I и II повысился на 14% [КН

= 1,14 (ДИ 95% 1,08–1,20)] и 8 % [КН = 1,08 (ДИ 95% 1,05–1,12)]. Уровень выявления рака шейки матки остался неизменным. Применение системы ThinPrep не привело к существенным изменениям в цитологической классификации соскобов и не оказало влияния на уровень выявления ЦИН. Хотя и статистически несущественно, уровень выявления рака шейки матки стал ниже [КН = 0,87 (ДИ 95% 0,75–1,01)].

Заключение

Влияние замены традиционного цитологического исследования на метод ЖЦ в качестве первичного метода исследования зависит от применяемого метода ЖЦ. Только использование SurePath связано с увеличением уровня выявления ЦИН II, при этом также одновременно повысился уровень выявления ЦИН I.

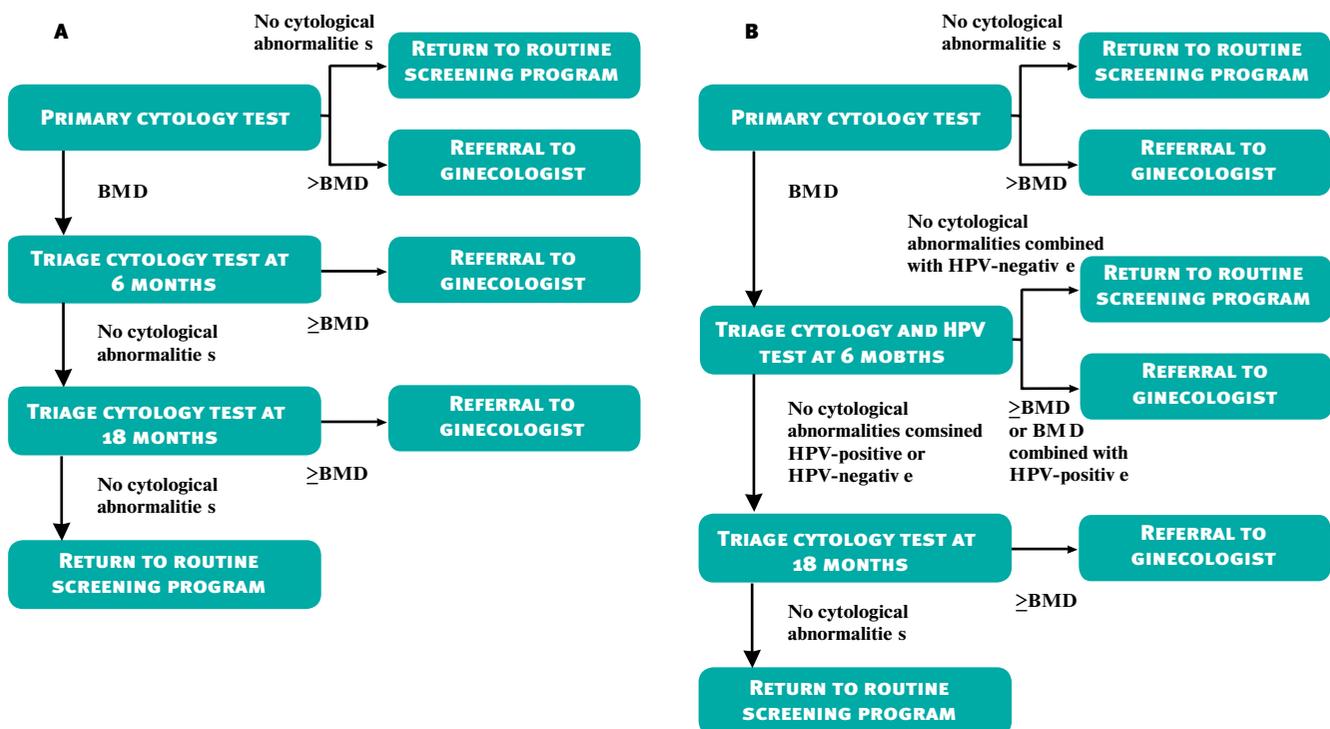
Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, жидкостная цитология SurePath, ThinPrep, стандартная цитология, скрининг.

Введение

С 1980-х годов в Нидерландах действует национальная программа скрининга рака шейки матки. Начиная с 1996 г., женщины в возрасте от 30 до 60 лет проходят обследование каждые пять лет. Стратегия скрининга состоит из первичного цитологического скрининга с отсеиванием посредством повторной цитологии или комбинации повторных цитологических исследований и исследования на папилломавирус человека (ПВЧ) (рис. 1). Несмотря на ограниченную чувствительность [1], традиционный метод цитологического исследования используется в качестве основного метода первичного исследования.

В течение последних 10-15 лет в большинстве голландских лабораторий, осуществляющих анализ первичных скрининговых исследований, традиционный метод цитологического исследования был заменен исследованиями на основе жидкостной цитологии (ЖЦ), такими

Рисунок 1. Протокол отсеивания, состоящий из соответствующего цитологического исследования без исследования на ВПЧ (а) и с исследованием на ВПЧ (б). ВПЧ папилломавирус человека, ПНД пограничные/незначительно дискарियो- тичные мазки



как SurePath или ThinPrep. Традиционный метод цитологического исследования и обе системы на основе ЖЦ основаны на одном и том же методе отбора клеток шейки матки (т. е. клетки шейки матки соскабливают шпателем или сходным инструментом из зоны гистологического перехода). ЖЦ отличается от традиционного метода цитологического исследования способом переноса клеток со шпателя или щетки на предметное стекло: В случае традиционного метода цитологического исследования клетки переносят непосредственно на предметное стекло, в случае ЖЦ сначала шпатель ополаскивают в пробирку с помощью стабилизирующего раствора, затем транспортируют в лабораторию [2]. В лаборатории на предметное стекло наносят равномерный слой клеток [3, 4]. Считается, что данный метод переноса клеток (что отличает SurePath и ThinPrep) обеспечивает оптимальную репрезентативность всего образца по сравнению с традиционным методом цитологического исследования [5]. Обзор оценки применимости ЖЦ в голландской программе скрининга рака шейки матки показал, что для определения применимости системы SurePath требуется дальнейшее исследование. Более того, рекомендуется последующий анализ затрат и преимуществ системы ThinPrep до принятия решения о применении данного метода [6]. Тем не менее, органы здравоохранения Нидерландов разрешили использование обеих систем ЖЦ на основании воспринимаемых преимуществ, таких как легкость обработки, снижение количества образцов неприемлемого качества [7–10], и также времени, необходимого для анализа образцов [10–13]. В конечном итоге применение ЖЦ позволило облегчить одновременное исследование на ВПЧ [14, 15].

Традиционный метод цитологического исследования, используемый в качестве метода первичного исследования, был заменен на систему SurePath и/или ThinPrep во многих других странах, имеющих и не имеющих централизованные программы скрининга рака шейки матки, таких как Дания, Великобритания и США [16, 17]. Предполагается, что чувствительность методов на основе ЖЦ при выявлении поражений, вызванных цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки (ЦИН) II, сходна с чувствительностью традиционного

метода цитологического исследования [18, 19]. Однако с точки зрения классификации используемых исследований ЖЦ было опубликовано множество работ с сопоставлением уровня выявления ЦИН с помощью систем ThinPrep и традиционного метода цитологического исследования [2, 5, 11, 20–22], при этом только две научные работы посвящены сравнению системы SurePath и традиционного метода цитологического исследования [10, 23]. Более того, научные работы, сопоставляющие уровень выявления ЦИН при использовании трех типов цитологических исследований, отсутствуют. В условиях наличия результатов всех цитологических и гистологических исследований в рамках голландской программы скрининга рака шейки матки (т. к. они внесены в Голландский реестр патологии (т. е. PALGA) [24]), а также с учетом возможности определения того, какой тип первичного цитологического исследования был использован, нами проведена оценка различий уровня выявления ЦИН между системами SurePath и ThinPrep, а также традиционным методом цитологического исследования. В дополнение к этому нами проведена оценка влияния на уровень выявления рака шейки матки и классификация мазков.

Методы

Информация о всех гистологических и цитологических исследованиях шейки матки в Нидерландах за период с января 2000 г. по март 2013 г. была получена из реестра PALGA. Идентификация женщин осуществлялась с помощью даты рождения и первых восьми букв (девичьей) фамилии. Использование данного идентификационного кода позволило связать результаты исследований, принадлежащих одним и тем же женщинам, и проанализировать историю данных скрининга. Нами были определены первичные мазки (т. е. первые мазки из серии), взятые в рамках национальной программы скрининга рака шейки матки в период с января 2000 г. по декабрь 2011 г. Была соблюдена минимальная продолжительность периода последующего наблюдения, которая составила 15 месяцев, поскольку данные доступны до марта 2013 г. Гистологически подтвержденные случаи поражения ЦИН и рака шейки матки были опре-

делены посредством выбора соответствующих данных из реестра PALGA, включивших соответствующие коды патологий. Обращалось внимание на тип примененного цитологического исследования, позволивший выявить данные условия. Возраст определяли на основании данных о возрасте женщины на момент забора первичного мазка. Женщины были разделены на следующие категории в соответствии с возрастом: 29–33, 34–38, 39–43, 44–48, 49–53, 54–58 и 59–63. Так как женщинам предлагается проходить обследование каждые 5 лет, когда им исполняется 30, 35, ..., 60 лет, данные возрастные категории отражают иные периоды скрининга. Программа скрининга рака шейки матки организована пятью различными скрининговыми учреждениями, каждое из которых отвечает за отдельный географический регион (т. е. регион скрининга) (север, юго-запад, средний запад, юг и восток). Регионам скрининга были присвоены коды, соответствующие месту проживания на момент взятия первичного мазка. Социально-экономический статус (СЭС) был определен (низкий, средний, высокий) в соответствии с применимой шкалой, основанной на экологической переменной с учетом четырехзначного почтового индекса, соответствующего месту проживания женщины на момент взятия первичного мазка [25]. Баллы по СЭС в соответствии с четырехзначным почтовым индексом были предоставлены Институтом социальных исследований Нидерландов www.scr.nl на основании (1) информации о среднем размере дохода, (2) доле населения с низким доходом, (3) доле населения с низким уровнем образования, в среднем, и (4) уровне безработицы на 2010 г. Данные переменные были сведены в одну шкалу (шкалу социально-экономического статуса) с помощью анализа основных компонентов. Низкий СЭС соответствовал количеству баллов СЭС менее -1 (т. е. среднее количество баллов СЭС минус стандартное отклонение), промежуточное количество баллов СЭС: С-1 и В1, высокое количество баллов СЭС свыше 1 (т. е. среднее количество баллов СЭС плюс стандартное отклонение).

В реестре PALGA регистрация типа цитологического исследования осуществляется не в соответствии со стандартным порядком. Таким образом, информация о дате сдачи мазков, полу-

ченная из лаборатории, сводилась к какому-то определенному кварталу года, так как в большинстве лабораторий период сдачи отчетности составляет от 2 до 4 месяцев. Данная информация была объединена с данными реестра PALGA для получения данных о примененном методе цитологического исследования (т. е. в Нидерландах лаборатории поставляют инструменты для проведения цитологического исследования, таким образом определяя тип цитологических исследований, назначаемых врачом).

Тип цитологического исследования

В случае традиционного метода цитологического исследования собирают образец с шейки матки (т. е. данные о типе использованного инструмента или шпателя отсутствуют), и клетки переносят напрямую с инструмента на предметное стекло. При использовании системы SurePath образец с шейки матки собирают с помощью инструмента, похожего на щеточку, имеющего съемную головку. Съемную головку помещают в пробирку со стабилизирующим раствором на основе этанола. В лаборатории раствор и клетки помещают в центрифугу для того, чтобы отделить клетки от жидкости. Клетки повторно растворяют в градиенте плотности сахарозы с последующим переносом на предметное стекло с использованием силы тяжести для оптимального сцепления. При использовании системы ThinPrep образец с шейки матки собирают с помощью специальной щеточки Cervix Brush, затем щеточку ополаскивают в пробирке с помощью стабилизирующего раствора на основе метанола. Клетки получают, прижимая щеточку ко дну пробирки, чтобы разъединить щетинки, а также взбалтывая раствор с помощью щеточки. Затем такую щеточку утилизируют. В лаборатории клетки отделяют от жидкости посредством вакуумной фильтрации и переносят на предметное стекло с помощью давления воздуха для сцепления [26].

Статистический анализ

Так как ЖЦ применялась лабораториями в различные периоды времени, календарный период проведения трех типов цитологических

исследований может различаться. Демографические характеристики женщин, принявших участие в программе (т. е. возраст, регион скрининга и СЭС), также отличаются в зависимости от лаборатории. При этом, как мы полагаем, такие характеристики также должны быть различными для разных типов цитологических исследований. Так как возраст, СЭС, регион скрининга и календарный период связаны с ЦИН и/или раком шейки матки [27, 28], все они являются потенциально искажающими факторами. Нами применен критерий согласия хи-квадрат для оценки того, отличалась ли их дистрибуция в зависимости от типа цитологического исследования. Таким образом, нами исследован вопрос о том, являются ли такие факторы искажающими. Значение p менее 0.05 было признано статистически значимым

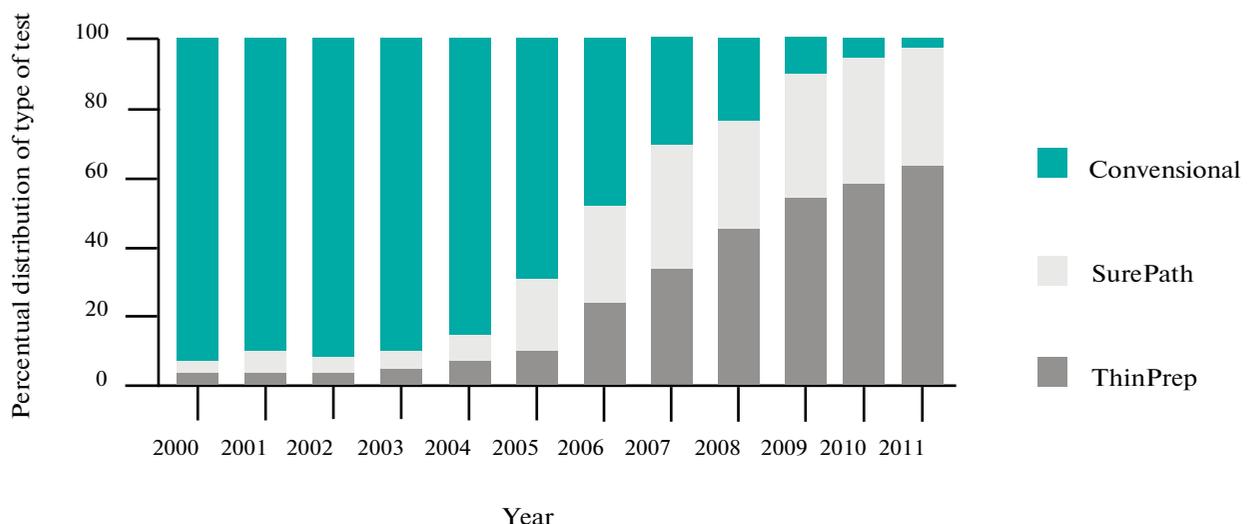
Нами проведен регрессионный анализ для исследования того, варьируется ли уровень выявления ЦИН и рака шейки матки в зависимости от типа цитологического исследования с учетом искажающих факторов. Более того, нами осуществлена оценка общих изменений в уровнях выявления ЦИН и рака шейки матки. Во-первых, мы проверили, отличается ли уровень первичных мазков, классифицированных как пограничные/незначительно дискардиотичные (ПНД) в зависимости от типа

цитологического исследования. Во-вторых, мы произвели оценку того, отличается ли уровень выявления ЦИН и рака шейки матки у женщин с ПНД мазками в зависимости от типа исследования, что может указывать на различия в положительной прогностической значимости (ППЗ) первичных ПНД мазков. В-третьих, мы совместили эти два этапа для оценки того, отличались ли исследования в части первичных соскобов, классифицированных как ПНД и приведших к выявлению ЦИН и рака шейки матки. С помощью такого же анализа для ПНД мазка мы могли оценить, вызваны ли потенциальные отличия в уровне выявления ЦИН и рака шейки матки (в основном) отличиями в отсеивании (т. е. в отношении первичных ПНД мазков) или пути прямого реферала (т. е. в отношении первичных ПНД соскобов).

В конечном итоге мы произвели оценку общих отличий в уровнях выявления ЦИН и рака шейки матки, независимо от результатов цитологического исследования.

Отсутствующие значения были рассчитаны условно с 10-кратной условной подстановкой для искажающих факторов. Под коэффициентом неравенства (КН) понимается относительный риск, если распространение результата (т. е. ПНД, [ПНД, ЦИН I, ЦИН II, ЦИН III, рак шейки матки или ЦИН II) составляет 10% в

Рисунок 2. Распределение типов цитологических исследований, примененных в рамках голландской программы скрининга. Общее количество первичных мазков с установленным типом цитологического исследования варьируется от 441 663 в 2000 г. до 541 587 в 2007 г.



анализе соответствующей регрессионной модели [29]. Программное обеспечение SPSS (версия 20) была использована для проведения статистических анализов.

Результаты

Настоящее исследование включило в себя 3 118 685 первичных мазков, исследованных традиционным методом, 1 313 731 первичный мазок, исследованный посредством системы SurePath, а также 1 584 587 первичных соскобов, исследованных посредством системы ThinPrep. Методы цитологического исследования существенно отличались по календарному распределению ($p \setminus 0,001$). В 2000 г. 94% первичных цитологических исследований в рамках голланд-

ской программы скрининга были проведены с помощью традиционного метода, тогда как в 2011 г. доля таких исследований упала до 2% (рис. 2). Распределение по возрасту, СЭС, а также региону скрининга также значительно отличалось в зависимости от метода цитологического исследования (таблица 1). Например, большинство традиционных исследований было проведено в регионе скрининга 4 (28%), тогда как большая часть исследований с помощью систем SurePath и ThinPrep была проведена в регионах скрининга 1 (38,4%) и 2 (34,0%), соответственно. Таким образом, календарный период, возраст, СЭС, а также регион скрининга были признаны искажающими факторами, и отсутствующие значения были условно рассчитаны как 1,6% от общего количества первичных соскобов.

Таблица 1. Характеристики популяции

	ТРАДИЦИОННЫЙ МЕТОД	SUREPATH	THINPREP	ЗНАЧЕНИЕ p
N	3 118 685	1 313 731	1 584 587	
Регион скрининга				$\setminus 0,001$
2, n (%)	430 548 (13,8)	503 967 (38,4)	352 790 (22,3)	
3, n (%)	822 189 (26,4)	178 844 (13,6)	538 890 (34,0)	
4, n (%)	482 137 (15,5)	311 276 (23,7)	296 609 (18,7)	
5, n (%)	872 931 (28,0)	294 939 (22,5)	206 098 (13,0)	
Неизвестно, n (%)	501 852 (16,1)	24 471 (1,9)	187 279 (11,8)	
	9 028 (0,3)	234 (0,0)	2 921 (0,2)	
СЭС				$\setminus 0,001$
Низкий, n (%)	257 544 (8,3)	156 058 (11,9)	107 983 (6,8)	
Средний, n (%)	2 574 027 (82,5)	1 045 158 (79,6)	1 331 613 (84,0)	
Высокий, n (%)	239 623 (7,7)	87 591 (6,7)	132 439 (8,4)	
Неизвестно, n (%)	47 491 (1,5)	24 924 (1,9)	12 552 (0,8)	
Возраст				$\setminus 0,001$
29–33 года, n (%)	428 600 (13,7)	170 699 (13,0)	195 935 (12,4)	
34–38 года, n (%)	522 173 (16,7)	191 193 (14,6)	220 462 (13,9)	
39–43 года, n (%)	533 438 (17,1)	222 906 (17,0)	271 924 (17,2)	
44–48 года, n (%)	496 856 (15,9)	219 118 (16,7)	265 672 (16,8)	
49–53 года, n (%)	446 596 (14,3)	195 127 (14,9)	243 354 (15,4)	
54–58 года, n (%)	388 637 (12,5)	171 194 (13,0)	207 405 (13,1)	
59–63 года, n (%)	302 385 (9,7)	143 494 (10,9)	179 835 (11,3)	

Приведено распределение факторов, связанных с уровнем выявления ЦИН, среди трех методов первичного исследования. Если распределение существенно отличается в зависимости от типа первичного исследования (что проверяется посредством критерия согласия хи-квадрат), переменная считается искажающим фактором.

Таблица 2. Анализ посредством метода логистической регрессии классификации мазков и результатов гистологических исследований с помощью SurePath или ThinPrep по сравнению с традиционными методами цитологического исследования, с учетом возраста, СЭС, региона скрининга, а также календарного периода

РЕЗУЛЬТАТ	SUREPATH	THINPREP
ПНДа	<u>0,96 (0,94–0,97)</u>	<u>1,02 (1,01–1,04)</u>
ППЗ первичного ПНД мазка для результатов гистологического исследования <i>b</i>		
ЦИН I	<u>1,26 (1,18–1,34)</u>	1,03 (0,97–1,10)
ЦИН II	<u>1,16 (1,08–1,25)</u>	1,04 (0,97–1,12)
ЦИН III	0,95 (0,88–1,02)	<u>0,87 (0,81–0,94)</u>
Рак шейки матки	0,74 (0,49–1,12)	<u>0,62 (0,41–0,92)</u>
Доля первичных мазков, классифицированных как [ПНД и оказывающих влияние на выявление следующих результатов гистологического исследования <i>c</i>		
ЦИН I <i>a</i>	<u>1,20 (1,13–1,27)</u>	1,06 (0,99–1,12)
ЦИН II <i>a</i>	<u>1,14 (1,07–1,22)</u>	<u>1,08 (1,00–1,15)</u>
ЦИН III <i>a</i>	0,99 (0,92–1,06)	0,93 (0,87–1,00)
Рак шейки матки <i>a</i>	0,77 (0,51–1,15)	0,66 (0,43–1,00)
[ПНД <i>a</i>	<u>1,12 (1,09–1,16)</u>	<u>0,96 (0,93–0,99)</u>
ППЗ первичного ПНД соскоба для результатов гистологического исследования <i>b</i>		
ЦИН I	0,92 (0,83–1,03)	<u>0,86 (0,77–0,97)</u>
ЦИН II	1,06 (0,98–1,15)	1,08 (0,99–1,17)
ЦИН III	0,97 (0,91–1,03)	1,06 (0,99–1,13)
Рак шейки матки	0,94 (0,80–1,10)	0,98 (0,83–1,15)
Доля первичных мазков, классифицированных как [ПНД и оказывающих влияние на выявление следующих результатов гистологического исследования <i>d</i>		
ЦИН I <i>a</i>	1,05 (0,94–1,16)	<u>0,83 (0,74–0,92)</u>
ЦИН II <i>a</i>	<u>1,17 (1,09–1,27)</u>	1,02 (0,94–1,10)
ЦИН III <i>a</i>	<u>1,10 (1,06–1,15)</u>	1,00 (0,96–1,04)
Рак шейки матки <i>a</i>	1,07 (0,91–1,24)	0,93 (0,79–1,09)
Результаты общего гистологического исследования		
ЦИН I <i>a</i>	<u>1,14 (1,08–1,20)</u>	0,98 (0,93–1,04)
ЦИН II <i>a</i>	<u>1,14 (1,09–1,20)</u>	1,04 (0,99–1,10)
ЦИН III <i>a</i>	<u>1,06 (1,02–1,10)</u>	0,98 (0,94–1,01)
Рак шейки матки <i>a</i>	0,99 (0,86–1,14)	0,87 (0,75–1,01)

Приведены коэффициенты неравенства с доверительным интервалом 95%. В настоящей таблице отображена оценка общих изменений в уровнях выявления ЦИН и рака шейки матки. Различия коэффициента неравенства для первичных мазков, классифицированных как ПНД наряду с различиями ППЗ для ПНД соскобов привели к различиям в доле первичных соскобов, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых был поставлен диагноз ЦИН или рак шейки матки. С помощью такого же анализа для ПНД мазка мы могли оценить, вызваны ли потенциальные отличия в уровне выявления ЦИН и рака шейки матки (в основном) отличиями в отсеивании (т. е. в отношении первичных ПНД мазков) или пути прямого реферала (т. е. в отношении первичных ПНД мазков). В совокупности это привело к различиям коэффициента неравенства для общего уровня выявления ЦИН и рака шейки матки.

Подчеркнуто = значимо. Значение *p*, превышающее $\backslash 0.05$, было признано статистически значимым.

ПНД пограничный/незначительно дискарриотичный ППЗ положительная прогностическая значимость.

a Коэффициент неравенства может быть истолкован как диапазон выявления, так как преобладание результатов составило \10 % *b*. Это может быть истолковано как: Приводят ли более часто ПНД или [ПНД соскобы к следующим результатам гистологических исследований при использовании SurePath или ThinPrep по сравнению с традиционными методами цитологического исследования.

c Результаты гистологического исследования подтверждены посредством сортировки.

d Результаты гистологического исследования подтверждены посредством прямой кольпоскопии.

Таблица 3. Анализ посредством метода логистической регрессии классификации соскобов и результатов гистологических исследований с помощью SurePath или ThinPrep по сравнению с традиционными методами цитологического исследования, с учетом и без учета искажающих факторов

Влияние применения SUREPATH или THINPREP ВМЕСТО ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ					
	НЕСКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ	НЕСКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ ЗА ГОД	НЕСКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ ЗА ГОД И ВОЗРАСТ	НЕСКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ ЗА ГОД, ВОЗРАСТ И РЕГИОН СКРИНИНГА	НЕСКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ ЗА ГОД, ВОЗРАСТ, РЕГИОН СКРИНИНГА И СЭС
Доля первичных соскобов, классифицированных в качестве ПНД					
SurePath	1,23 (1,21–1,24)	0,99 (0,97–1,01)	0,99 (0,97–1,00)	0,97 (0,95–0,98)	0,96 (0,94–0,97)
ThinPrep	1,40 (1,39–1,42)	1,05 (1,03–1,07)	1,05 (1,03–1,06)	1,02 (1,00–1,04)	1,02 (1,01–1,04)
ППЗ первичного ПНД соскоба для результатов гистологического исследования <i>a</i>					
ЦИН I					
SurePath	1,37 (1,30–1,43)	1,23 (1,17–1,31)	1,23 (1,16–1,30)	1,26 (1,19–1,34)	1,26 (1,18–1,34)
ThinPrep	1,16 (1,11–1,21)	1,03 (0,97–1,09)	1,02 (0,96–1,08)	1,04 (0,97–1,10)	1,03 (0,97–1,10)
ЦИН II					
SurePath	1,29 (1,22–1,36)	1,17 (1,10–1,25)	1,15 (1,07–1,23)	1,17 (1,09–1,26)	1,16 (1,08–1,25)
ThinPrep	1,18 (1,12–1,24)	1,07 (0,99–1,14)	1,04 (0,97–1,12)	1,04 (0,97–1,12)	1,04 (0,97–1,12)
ЦИН III					
SurePath	0,94 (0,89–1,00)	0,99 (0,92–1,06)	0,95 (0,89–1,02)	0,94 (0,88–1,02)	0,95 (0,88–1,02)
ThinPrep	0,87 (0,82–0,92)	0,93 (0,87–1,00)	0,91 (0,84–0,98)	0,87 (0,81–0,94)	0,87 (0,81–0,94)
Рак шейки матки					
SurePath	0,70 (0,51–0,95)	0,76 (0,52–1,11)	0,76 (0,53–1,11)	0,74 (0,60–0,91)	0,74 (0,49–1,12)
ThinPrep	0,58 (0,43–0,77)	0,65 (0,43–0,96)	0,64 (0,43–0,96)	0,62 (0,50–0,77)	0,62 (0,41–0,92)
Доля первичных соскобов, классифицированных как [ПНД и оказывающих влияние на выявление следующих результатов гистологического исследования <i>b</i>					
ЦИН I					
SurePath	1,62 (1,55–1,69)	1,20 (1,14–1,27)	1,20 (1,14–1,27)	1,22 (1,15–1,29)	1,20 (1,13–1,27)
ThinPrep	1,60 (1,53–1,67)	1,07 (1,01–1,13)	1,07 (1,01–1,14)	1,05 (0,99–1,12)	1,06 (0,99–1,12)
ЦИН II					
SurePath	1,55 (1,47–1,64)	1,15 (1,08–1,22)	1,15 (1,08–1,22)	1,16 (1,09–1,24)	1,14 (1,07–1,22)
ThinPrep	1,63 (1,55–1,71)	1,11 (1,04–1,18)	1,11 (1,04–1,19)	1,07 (1,00–1,15)	1,08 (1,00–1,15)
ЦИН III					
SurePath	1,16 (1,10–1,22)	0,97 (0,91–1,04)	0,98 (0,92–1,05)	0,99 (0,93–1,07)	0,99 (0,92–1,06)
ThinPrep	1,22 (1,16–1,28)	0,98 (0,91–1,05)	0,99 (0,92–1,06)	0,93 (0,87–1,00)	0,93 (0,87–1,00)

Рак шейки матки					
SurePath	0,85 (0,63–1,16)	0,75 (0,52–1,09)	0,75 (0,52–1,09)	<u>0,77 (0,63–0,95)</u>	0,77 (0,51–1,15)
ThinPrep	0,81 (0,60–1,08)	0,68 (0,46–1,01)	0,68 (0,46–1,01)	<u>0,66 (0,53–0,81)</u>	0,66 (0,43–1,00)
Доля первичных соскобов, классифицированных в качестве [ПНД					
SurePath	<u>1,21 (1,18–1,24)</u>	<u>1,06 (1,03–1,09)</u>	<u>1,07 (1,04–1,10)</u>	<u>1,15 (1,11–1,18)</u>	<u>1,12 (1,09–1,16)</u>
ThinPrep	1,11 (1,09–1,14)	<u>0,93 (0,90–0,96)</u>	<u>0,93 (0,90–0,96)</u>	<u>0,95 (0,92–0,99)</u>	0,96 (0,93–0,99)
ППЗ первичного ПНД соскоба для результатов гистологического исследования <i>a</i>					
ЦИН I					
SurePath	1,03 (0,95–1,12)	0,94 (0,85–1,05)	0,93 (0,84–1,04)	0,92 (0,83–1,03)	0,92 (0,83–1,03)
ThinPrep	0,98 (0,90–1,06)	<u>0,87 (0,77–0,97)</u>	<u>0,87 (0,78–0,98)</u>	<u>0,86 (0,77–0,97)</u>	<u>0,86 (0,77–0,97)</u>
ЦИН II					
SurePath	<u>1,14 (1,07–1,21)</u>	1,04 (0,96–1,12)	1,04 (0,97–1,13)	1,06 (0,98–1,15)	1,06 (0,98–1,15)
ThinPrep	<u>1,23 (1,16–1,30)</u>	<u>1,09 (1,00–1,18)</u>	1,08 (1,00–1,17)	1,08 (0,99–1,18)	1,08 (0,99–1,17)
ЦИН III					
SurePath	0,99 (0,94–1,03)	0,97 (0,92–1,03)	0,99 (0,94–1,05)	0,97 (0,91–1,03)	0,97 (0,91–1,03)
ThinPrep	<u>1,13 (1,08–1,19)</u>	<u>1,12 (1,05–1,19)</u>	<u>1,09 (1,03–1,17)</u>	1,06 (0,99–1,13)	1,06 (0,99–1,13)
Рак шейки матки					
SurePath	0,96 (0,85–1,08)	0,99 (0,86–1,15)	0,98 (0,85–1,13)	0,93 (0,80–1,09)	0,94 (0,80–1,10)
ThinPrep	0,95 (0,84–1,06)	0,99 (0,85–1,16)	1,00 (0,85–1,17)	0,98 (0,83–1,15)	0,98 (0,83–1,15)
Доля первичных соскобов, классифицированных как [ПНД и оказывающих влияние на выявление следующих результатов гистологического исследования с ЦИН I					
SurePath	<u>1,25 (1,15–1,35)</u>	1,01 (0,91–1,11)	1,01 (0,91–1,11)	1,07 (0,96–1,19)	1,05 (0,94–1,16)
ThinPrep	<u>1,09 (1,01–1,18)</u>	<u>0,81 (0,73–0,90)</u>	<u>0,82 (0,73–0,91)</u>	<u>0,82 (0,74–0,92)</u>	<u>0,83 (0,74–0,92)</u>
ЦИН II					
SurePath	<u>1,35 (1,27–1,43)</u>	<u>1,10 (1,02–1,18)</u>	<u>1,10 (1,02–1,18)</u>	<u>1,20 (1,11–1,29)</u>	<u>1,17 (1,09–1,27)</u>
ThinPrep	<u>1,32 (1,25–1,39)</u>	0,99 (0,92–1,07)	1,00 (0,93–1,08)	1,02 (0,94–1,10)	1,02 (0,94–1,10)
ЦИН III					
SurePath	<u>1,20 (1,16–1,24)</u>	<u>1,05 (1,01–1,09)</u>	<u>1,05 (1,01–1,09)</u>	<u>1,12 (1,08–1,17)</u>	<u>1,10 (1,06–1,15)</u>
ThinPrep	<u>1,17 (1,14–1,21)</u>	0,97 (0,93–1,01)	0,98 (0,94–1,02)	1,00 (0,95–1,04)	1,00 (0,96–1,04)
Рак шейки матки					
SurePath	<u>1,16 (1,03–1,31)</u>	1,05 (0,91–1,21)	1,05 (0,91–1,21)	1,08 (0,93–1,26)	1,07 (0,91–1,24)
ThinPrep	1,05 (0,94–1,18)	0,92 (0,79–1,08)	0,92 (0,79–1,07)	0,93 (0,79–1,09)	0,93 (0,79–1,09)
Результаты общего гистологического исследования					
ЦИН I					
SurePath	<u>1,50 (1,45–1,56)</u>	<u>1,13 (1,08–1,19)</u>	<u>1,13 (1,08–1,19)</u>	<u>1,16 (1,10–1,21)</u>	<u>1,14 (1,08–1,20)</u>
ThinPrep	<u>1,46 (1,40–1,51)</u>	0,99 (0,94–1,04)	0,99 (0,95–1,05)	0,98 (0,93–1,03)	0,98 (0,93–1,04)
ЦИН II					
SurePath	<u>1,44 (1,39–1,50)</u>	<u>1,11 (1,06–1,16)</u>	<u>1,11 (1,06–1,16)</u>	<u>1,16 (1,11–1,22)</u>	<u>1,14 (1,09–1,20)</u>
ThinPrep	<u>1,47 (1,42–1,53)</u>	1,05 (1,00–1,10)	<u>1,05 (1,00–1,11)</u>	1,04 (0,99–1,10)	1,04 (0,99–1,10)
ЦИН III					
SurePath	<u>1,18 (1,15–1,21)</u>	1,02 (0,98–1,05)	1,02 (0,99–1,06)	<u>1,08 (1,04–1,12)</u>	<u>1,06 (1,02–1,10)</u>
ThinPrep	<u>1,18 (1,15–1,21)</u>	0,97 (0,93–1,00)	0,98 (0,94–1,01)	0,97 (0,94–1,01)	0,98 (0,94–1,01)
Рак шейки матки					
SurePath	1,08 (0,97–1,21)	0,98 (0,86–1,11)	0,97 (0,85–1,11)	1,01 (0,87–1,16)	0,99 (0,86–1,14)
ThinPrep	1,00 (0,90–1,11)	0,87 (0,76–1,01)	0,87 (0,75–1,00)	0,87 (0,75–1,01)	0,87 (0,75–1,01)
ЦИН II?					
SurePath	<u>1,25 (1,22–1,28)</u>	<u>1,04 (1,02–1,07)</u>	<u>1,05 (1,02–1,08)</u>	<u>1,10 (1,07–1,13)</u>	<u>1,08 (1,05–1,12)</u>
ThinPrep	<u>1,26 (1,23–1,29)</u>	0,99 (0,96–1,02)	1,00 (0,97–1,03)	0,99 (0,96–1,02)	0,99 (0,96–1,02)

Эффективность системы SurePath по сравнению с традиционным методом цитологического исследования с учетом искажающих факторов

При сопоставлении SurePath с традиционным методом цитологического исследования, применяемого в качестве основного метода первичного исследования, получено на 4% меньше результатов, классифицированных как ПНД [КН 0,96 (доверительный интервал (ДИ) 95% 0,94–0,97)], при этом в результате анализа ПНД соскобов чаще ставили диагноз ЦИН I [КН 1,26 (ДИ 95% 1,18–1,34)] или ЦИН II [КН 1,16 (ДИ 95% 1,08–1,25)]. В комбинации это составляет увеличение на 20% [КН 1,20 (ДИ 95% 1,13–1,27)] и 14% [КН 1,14 (ДИ 95% 1,07–1,22)] в части первичных соскобов, классифицированных как ПНД, что приводит к выявлению поражений, вызванных ЦИН I или ЦИН II (табл. 2, нескорректированные результаты приведены в табл. 3).

Уровень первичных мазков, классифицированных как [ПНД, увеличился на 12% [КН 1,12 (ДИ 95% 1,09–1,16)], при этом в результате анализа данного количества первичных мазков, классифицированных как [ПНД, было поставлено сходное количество диагнозов ЦИН I, ЦИН II, ЦИН III, а также рак шейки матки. В итоге доля первичных соскобов, классифицированных как [ПНД, в результате анализа которых были выявлены поражения, вызванные ЦИН II или ЦИН III, увеличилась на 17% [КН 1,17 (ДИ 95% 1,09–1,27)] и 10% [КН 1,10 (ДИ 95% 1,06–1,15)].

В общем и целом, уровень выявления ЦИН I и ЦИН II, а также ЦИН III увеличился на 14% [КН 1,14 (ДИ 95% 1,08–1,20)], 14% [КН 1,14 (ДИ 95% 1,09–1,20)], и 6% [КН 1,06 (ДИ 95% 1,02–1,10)], соответственно, при использовании системы SurePath по сравнению с применением традици-

онного метода цитологического исследования, используемого в качестве основного метода первичного исследования. Уровень выявления рака шейки матки оказался неоднозначным для обоих методов исследования [КН 0,99 (ДИ 95% 0,86–1,14)]. Уровень выявления ЦИН II увеличился на 8% [КН 1,08 (ДИ 95% 1,05–1,12)].

При использовании ThinPrep по сравнению с традиционным методом цитологического исследования, уровень первичных мазков, классифицированных как ПНД, увеличился на 2% [КН 1,02 (ДИ 95% 1,01–1,04)], при этом в результате анализа первичных мазков, классифицированных как ПНД, в дальнейшем реже ставили диагноз ЦИН III [КН 0,87 (ДИ 95% 0,81–0,94)] или рак шейки матки [КН 0,62 (ДИ 95% 0,41–0,92)]. В комбинации это привело к малосущественному увеличению на 8% [КН 1,08 (ДИ 95% 1,00–1,15)] в части первичных мазков, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН II. Доля первичных соскобов, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН I, незначительно увеличилась [КН 1,06 (ДИ 95% 0,99–1,12)], при этом доля мазков, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН I или рак шейки матки, незначительно уменьшилась [КН 0,93 (ДИ 95% 0,87–1,00) и 0,66 (ДИ 95% 0,43–1,00), соответственно] (табл. 2, нескорректированные значения приведены в табл. 3).

Уровень первичных мазков, классифицированных как [ПНД, снизилась на 4% [КН 0,96 (ДИ 95% 0,93–0,99)]. Первичные мазки, классифицированные как [ПНД, реже приводили к постановке диагноза ЦИН II [КН 0,86 (ДИ 95%

Приведены коэффициенты неравенства с доверительным интервалом 95%. В данной таблице описано влияние корректировки на искажающие факторы.

Подчеркнуто = значимо. Значение p , превышающее $\backslash 0.05$, было признано статистически значимым.

СЭС социально-экономический статус, ПНД пограничный/незначительно дискариотичный ППЗ положительная прогностическая значимость.

a Это может быть истолковано как: Приводят ли более часто ПНД или [ПНД соскобы к следующим результатам гистологических исследований при использовании SurePath или ThinPrep по сравнению с традиционными методами цитологического исследования.

b Результаты гистологического исследования подтверждены посредством сортировки.

c Результаты гистологического исследования подтверждены посредством прямой кольпоскопии.

0,77–0,97)], при этом несущественно увеличилось количество диагнозов ЦИН II и ЦИН III [КН 1,08 (ДИ 95% 0,99–1,17) и 1,06 (ДИ 95% 0,99–1,13), соответственно]. В итоге доля первичных мазков, классифицированных как [ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН I, снизилась на 17% [КН 0,83 (ДИ 95% 0,74–0,92)].

В общем и целом, применение системы ThinPrep в качестве основного метода исследования не оказало существенного влияния на уровень выявления ЦИН I (КН 0,98 (ДИ 95% 0,93–1,04)], ЦИН II [КН 1,04 (ДИ 95% 0,99–1,10)], ЦИН III [КН 0,98 (ДИ 95% 0,94–1,01)] (табл. 2), или ЦИН II [КН 0,99 (ДИ 95% 0,96–1,02)]. Уровень выявления рака шейки матки стал несущественно ниже [КН 0,87 (ДИ 95% 0,75–1,01)].

Обсуждение

Использование SurePath по сравнению со стандартным методом цитологического исследования, используемого в качестве основного метода, привело к повышению на 12% уровня первичных мазков, классифицированных как [ПНД. Уровень первичных мазков, классифицированных как ПНД, снизился на 4%, у женщин с первичными ПНД мазками чаще диагностировали ЦИН I или II. В комбинации это привело к увеличению количества первичных мазков, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН I или ЦИН II, а также увеличению доли первичных мазков, классифицированных как ПНД, в результате анализа которых было выявлено поражение, вызванное ЦИН II или ЦИН III. В совокупности уровень выявления ЦИН II увеличился на 8%, наряду с увеличением уровня выявления ЦИН I на 14%. Уровень выявления рака шейки матки остался прежним. Сравнение применения ThinPrep и традиционных методов цитологических исследований не привело к получению таких результатов, при этом чувствительность для определения рака шейки матки может быть ниже.

С учетом различий в ходе подготовки двух методов ЖЦ, возможно, что чувствительность для определения ЦИН II у данных двух методов

также различается. Например, было доказано, что количество собранных клеток выше, когда устройство для сбора было помещено в стабилизирующий раствор [30, 31], что означает, что в случае соблюдения протокола количество собранных клеток больше при использовании метода SurePath (т. е. помещении инструмента для сбора клеток в специальный раствор), чем при применении метода (т. е. утилизации инструмента для сбора клеток). Таким образом, вероятность переноса аномальных клеток с образца клеток (в случае наличия) на предметное стекло предположительно выше в случае применения метода SurePath. Исследование Рэска и соавт. (Rask et al.) [16] подтверждает данное предположение, так как авторы установили, что замена традиционных методов цитологических исследований на SurePath привела к значительному увеличению (на 31%) выявления цитологических аномалий у женщин в возрасте от 23 до 29 лет, при этом замена традиционных методов цитологических исследований на ThinPrep привела к несущественному снижению на 11% [16].

Наше исследование показало, что уровень выявления ЦИН II сходен для ThinPrep и традиционных методов цитологического исследования, что сопоставимо с результатами ранее проведенных исследований. Например, установленный уровень выявления ЦИН II, равный 0,99 (ДИ 95% 0,96–1,02), соответствует общей относительной чувствительности ЦИН II в 1,03 (0,97–1,09), указанной в мета-анализе Арбин и соавт. (Arbyn et al.) (т. е. наша точечная оценка находится в доверительном интервале 95%) [18].

Однако такой диапазон основан на семи научных работах, посвященных сопоставлению ЖЦ и традиционных методов цитологического исследования, два из которых не использовали ThinPrep в качестве метода ЖЦ. В случае рассмотрения только исследований, посвященных ThinPrep, мы обнаружили и рассчитали (на основании данных, приведенных в исследовании) диапазон выявления ЦИН II, равный 1,17 (ДИ 95% 0,87–1,56) [22], 0,97 (ДИ 95% 0,61–1,55) [20], 0,95 (ДИ 95% 0,62–1,48) [5], и 1,09 (ДИ 95% 0,80–1,48) [21], что сопоставимо с диапазоном выявления, установленном в рамках настоящего исследования. Диапазон выявления ЦИН II в рамках пятого исследования, посвященного

ThinPrep, не был ни приведен, ни рассчитан [11]. Кроме того, самое крупное рандомизированное контролируемое исследование на настоящий момент включило в себя 90 000 участников. В рамках данного исследования был установлен диапазон выявления ЦИН I равный 1,1 (ДИ 95% 0,84–1,20) [2], что также соответствует нашим данным. При рассмотрении исследований, посвященных сопоставлению SurePath с традиционными методами цитологических исследований, только одно ранее проведенное исследование соответствовало нашим критериям (т. е. содержало информацию о диапазоне выявления CIN II, или данные, необходимые для его расчета, с учетом предельного значения атипичных клеток неясного значения или ПНД) [23]. Опять же данные, приведенные в настоящем исследовании [т. е., уровень выявления ЦИН II 1,01 (ДИ 95% 0,76–1,33)] соответствовали полученным нами данным [т. е., уровень 1,08 (ДИ 95% 1,05–1,12)] (т. е., наша точка оценки находится в указанном ДИ 95%).

Ожидается, что начиная с 2016 г. первичное цитологическое исследование будет заменено на первичный скрининг на ВПЧ в рамках голландской программы скрининга рака шейки матки. В случае наличия высокого риска ВПЧ, проводится рефлексивное цитологическое тестирование на основании того же образца с последующим сортировочным тестированием через 6 месяцев, в случае отсутствия аномалий согласно результатам рефлексивного цитологического исследования. Если один из данных мазков классифицирован как ПНД, женщине рекомендуют обратиться к гинекологу для проведения кольпоскопии, в противном случае ей рекомендуется пройти стандартное скрининговое обследование. Возможность распространения полученных нами результатов с первичного скрининга на остальную часть популяции зависит от эффективности цитологических исследований (а) на остатках жидкости после первичного тестирования ВПЧ у женщин с положительным результатом на ВПЧ (в случае рефлексивного тестирования) и (b) прямо собранных материалах у женщин, у которых ранее был диагностирован ВПЧ (в случае тестирования через 6 месяцев). Несмотря на то, что информация о наличии ВПЧ оказывает влияние

на понимание цитологических мазков [32, 33], мы предполагаем, что данное влияние сходно для трех типов цитологических исследований. Если это так, мы ожидаем, что различия в чувствительности методов Surepath, ThinPrep и традиционных методов цитологических исследований в остальной популяции будут равны различиям для популяции первичного скрининга. Однако данное предположение еще не было исследовано. В дополнение к этому, так как традиционные методы цитологических исследований не позволяют проводить исследования остающейся жидкости после первичного исследования ВПЧ [3, 18], полученные нами результаты в ходе сравнения SurePath и ThinPrep, а также традиционных методов цитологии не распространяются на рефлексивное тестирование. Так как в своей научной работе Кузик и соавт. (Cuzick et al.) [34] предполагают, что эффективность исследований на ВПЧ зависит от типа используемого исследования ЖЦ. Также возможно, что эффективность исследований ЖЦ на жидкости, остающейся после исследования ВПЧ, зависит от типа применяемого исследования ВПЧ. Таким образом, для определения комбинации первичных исследований ЖЦ и вторичных рефлексивных исследований ЖЦ с наибольшей чувствительностью к ЦИН II требуется дополнительное исследование.

Мы первыми сравнили уровни выявления ЦИН и рака шейки матки в случае применения Surepath, ThinPrep и традиционных методов цитологического исследования. Кроме того, мы включили в настоящее исследование более 6 миллионов первичных мазков и показали влияние на практике вместо строго контролируемой обстановки.

В то же самое время, недостаток более контролируемой обстановки является одним из ограничений нашего исследования. Так как ThinPrep и SurePath были использованы у разных женщин, различия демографических факторов неизбежны. Несмотря на то, что нам удалось скорректировать такие искажающие факторы, как возраст, регион скрининга, СЭС и календарный период, нам не удалось скорректировать иные потенциальные искажающие факторы, такие как история скрининга или соблюдение предписаний. Оба данных фактора могут оказать влияние на оценку в случае их распределения

между типами цитологических исследований. В дополнение к этому, отсутствуют данные о сопоставлении результатов цитологического исследования и исследования на ВПЧ. Ввиду вероятности сопутствующего исследования, возможно, применение исследования на ВПЧ связано с применением первичного исследования на ЖЦ. Так как известно, что в случае совместного исследования на ВПЧ выявляется больше поражений, вызванных ЦИН I и ЦИН II [35], вероятно, что повышенная чувствительность SurePath, с точки зрения выявления ЦИН I и ЦИН II, частично вызвана одновременным применением исследования на ВПЧ. Однако совокупное повышение уровня выявления ЦИН III при сопоставлении SurePath с традиционными методами цитологических исследований и в большинстве случаев также увеличение уровня выявления ЦИН II вызвано увеличением количества первичных мазков, классифицированных как [ПНД. Таким образом, мы все еще полагаем, что применение SurePath приводит к повышению уровня выявления ЦИН II, несмотря на сопутствующее менее значительное увеличение уровня выявления ЦИН I по сравнению с ожидаемым. Кроме того, мы не располагали индивидуальными данными о типе примененного первичного исследования. Таким образом, мы совместили дату первичного мазка и квартал, в течение которого лабораторией было проведено исследование ЖЦ для определения типа примененного цитологического исследования. Это означает, что первичные скрининговые мазки, взятые в ходе данного квартала, могли быть некорректно классифицированы, что приводит к незначительно более низким результатам. Другим недостатком исследования была неспособность скорректировать ошибки автоматического ввода данных, однако такие ошибки были установлены лишь в нескольких голландских лабораториях. Так как результаты исследования в отношении влияния автоматического скрининга являются разнородными, неизвестно, каким образом это влияет на наши расчетные оценки. Если автоматический ввод данных не оказывает влияния на чувствительность к ЦИН II, как проиллюстрировано в научной работе Ключа, Палмера и соавт. (Klug, Palmer et al.) [36, 37], наши расчетные оценки не сбалансированы. В случае, если автоматический

сбор данных приводит к снижению чувствительности к ЦИН II, как было проиллюстрировано в исследовании MAVARIC [38], мы могли недооценить влияние применения SurePath и ThinPrep на уровень выявления ЦИН II. Если это приводит к повышению чувствительности, мы переоценили такое влияние. В конечном итоге нами нескорректировано возможное влияние накопленного опыта, так как цель нашего исследования заключалась в изучении влияния применения SurePath и ThinPrep в стандартной практике, что также включает в себя возможное влияние накопленного опыта.

Полученные нами результаты указывают на то, что широкое применение SurePath в качестве первичного метода исследования приводит к повышению вероятности выявления поражений, вызванных ЦИН I и ЦИН II. Так как только незначительная доля поражений, вызванных ЦИН I, развивается в рак, повышенный уровень выявления ЦИН I зачастую связан с гипердиагностикой. В отличие от этого поражения, вызванные ЦИН II, связаны со значительным риском развития рака, и потому чаще считаются клинически значимыми. Однако вопрос о том, соответствует ли в действительности повышенная вероятность поражений, вызванных ЦИН II, повышенной чувствительности к прогрессирующим поражениям, требует дополнительного изучения.

Если это действительно так, применение системы SurePath в надлежащее время приведет к снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки, таким образом увеличивая количество преимуществ для сохранения здоровья в рамках программы скрининга. Если нет, это приведет только к увеличению бремени и ущерба, вызванного гипердиагностикой (и лечением) регрессивных поражений. Широкое использование ThinPrep в качестве метода первичного исследования не привело к изменению уровня выявления ЦИН II, однако уровень выявления рака шейки матки был несущественно ниже. Неизвестно, подразумевают ли эти результаты снижение чувствительности к прогрессирующим поражениям, вызванным ЦИН II. Для подтверждения того, является ли уровень выявления прогрессирующих поражений, вызванных ЦИН II, выше в случае применения любых систем

ЖЦ, чем в случае применения традиционных методов цитологических исследований, необходимо сопоставить уровень выявления интервального рака.

Признательность

Авторы хотели бы поблагодарить С. Лумэна за рекомендации по применению методов статистического анализа, «Ар-Си-Пи» за помощь со сбором данных и Л. И. Оувербик за объединение данных, полученных из лабораторий, с базой данных PALEVA.

Вклад авторов «Кей-Ар», «М-ви-Би» и «Ай-Эм-Си-Эм-Ди-Кей» разработали данное исследование. «Кей-Ар» выполнила анализы и написала скрипт. «Ай-Эм-Си-Эм-Ди-Кей» осуществляла контроль проведения исследования. «Кей-Ар», «Си-ПИ», «Эс-Кей-Эн», «Эс-Эм-Эм», «Эм-ви-Би», «Эф-Джей-ви-Кей», «М-ви-Би» и «Ай-Эм-Си-Эм-Ди-Кей» истолковали результаты, произвели критический анализ настоящей работы, а также утвердили окончательную версию.

Финансирование

Настоящее исследование проведено на средства, предоставленные Голландским национальным институтом здравоохранения и окружающей среды (007/12 V&Z NvdV/EM). Так как это некоммерческая организация, источник финансирования не связан с разработкой дизайна исследования, сбором, анализом, токенированием данных, написанием отчета или принятием решения о публикации исследования.

Соблюдение этических стандартов

«Кей-Ар» была приглашена компанией «Бектон-Дикинсон» для презентации научной работы на Европейском конгрессе цитологии в Женеве, несмотря на отсутствие заработной платы, компенсации или премии.

Одобрение этического комитета

Информация об утверждении этическим комитетом отсутствует, так как наше исследо-

вание не задействовало людей или животных, медицинские записи не были использованы.

Открытый доступ

Настоящая статья распространяется в соответствии с условиями Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), предоставляющей право на неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии указания авторов и источника, указания ссылки на лицензию Creative Commons, а также произведенных изменений. ■

Литература

1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J (2012) Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 30 (Suppl 5):F88–F99.
2. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M (2009) Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 302:1757–1764.
3. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM (2006) Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 367:122–132.
4. Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A (2007) Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with con-

- ventional cytology: prospective study. *BMJ* 335:31.
5. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr (2006) Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 118:957–962.
 6. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG (2003) Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 99: 263–271.
 7. Colgan TJ, McLachlin CM, Cotterchio M, Howlett R, Seidenfeld AM, Mai VM (2004) Results of the implementation of liquid-based cytology-SurePath in the ontario screening program. *Cancer* 102: 362–367.
 8. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D (2004) Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer* 102: 269–279.
 9. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LF, Bulten J (2008) Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 112: 1327–1334.
 10. Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC (2009) Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 112: 572–576.
 11. Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC (1996) Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 40: 1136–1142.
 12. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW (2003) Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. *Cancer* 99: 331–335.
 13. Sass MA (2004) Use of a liquid-based, thin-layer Pap test in a community hospital. Impact on cytology performance and productivity. *Acta Cytol* 48: 17–22.
 14. Cox JT (2009) History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol* 45 (Suppl 1): S3–S12.
 15. Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M (2012) Cervical screening in England: the past, present, and future. *Cancer Cyto-pathol* 120: 87–96.
 16. Rask J, Lynge E, Franzmann M, Hansen B, Hjortebjerg A, Rygaard C, Schledermann D, Wahlin A, Rebolj M (2014) Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *Int J Cancer* 134: 2168–2179.
 17. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc.html> [cited 2014-09-02].
 18. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J (2008) Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111: 167–177.
 19. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU (2011) Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 155(687–97): W214–W215.
 20. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, Labbe S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P (2003) French society of clinical cytology study G. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 326: 733.
 21. Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC (2005) The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG* 112: 1542–1546.
 22. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, DallaPalma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M (2007) Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 335: 28.
 23. Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead M, Neal H, Wells JE, Peddie D (2008) A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG* 115: 1375–1381.
 24. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, Blauwgeers H, van de Pol A, van Krieken JH, Meijer GA.

- (2007) Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol* 29: 19–24.
25. Knol FA (1998) Van hoog naar laag; van laag naar hoog: de sociaal-ruimtelijke ontwikkeling van wijken tussen 1971–1995. *Social Cultureel Planbureau, Zeeland* (in Dutch).
 26. Zhao FH, Hu SY, Bian JJ, Liu B, Peck RB, Bao YP, Pan QJ, Frappart L, Sellors J, Qiao YL (2011) Comparison of ThinPrep and SurePath liquid-based cytology and subsequent human papillomavirus DNA testing in China. *Cancer Cytopathol* 119: 387–394.
 27. Rozemeijer K, van Kemenade FJ, Penning C, Matthijsse SM, Naber SK, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, de Kok IM (2015) Exploring the trend of increased cervical intraepithelial neoplasia detection rates in the Netherlands. *J Med Screen* 22(3): 144–150.
 28. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K (2011) Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 155 (698–705): W216.
 29. Zhang J, Yu KF (1998) What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 280: 1690–1691.
 30. Umana A, Dunsmore H, Herbert A, Jokhan A, Kubba A (2013) Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep(R) broom when used for cervical cytology? *Cytopathol-ogy* 24: 228–234.
 31. Bigras G, Rieder MA, Lamercy JM, Kunz B, Chatelain JP, Reymond O, Cornaz D (2003) Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Genit Tract Dis* 7: 168–174.
 32. Benoy IH, Vanden Broeck D, Ruymbeke MJ, Sahebali S, Arbyn M, Bogers JJ, Temmerman M, Depuydt CE (2011) Prior knowledge of HPV status improves detection of CIN2? by cytology screening. *Am J Obstet Gynecol* 205(6): 569. e1–577. e1.
 33. Moriarty AT, Nayar R, Arnold T, Gearries L, Renshaw A, Thomas N, Souers R (2014) The Tahoe study: bias in the interpretation of Papanicolaou test results when human papillomavirus status is known. *Arch Pathol Lab Med* 138(9): 1182–1185.
 34. Cuzick J, Ahmad A, Costa M, Lyons D, Wright C, Ho L, Terry G, Austin J, Ashdown-Barr L, Cadman L, Szarewski AA (2013) Comparison of the performance of different HPV tests in Thin-Prep vs SurePath. В: публикации, представленной на Eurogin, Флоренция, Италия.
 35. Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJ, van Kemenade FJ, Vedder JE, van der Linden H, van Ballegooijen M, Bekkers RL, Bulten J (2014) Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. *Cancer Causes Control* 25: 1141–1149.
 36. Palmer TJ, Nicoll SM, McKean ME, Park AJ, Bishop D, Baker L, Imrie JE (2013) Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep((R)) imaging system: the Scottish experience. *Cytopathology* 24: 235–245.
 37. Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W, Malter A, Konig J, Spieth S, Brinkmann-Smetanay F, Kommos F, Weyer V, Ikenberg H (2013) A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer* 132: 2849–2857.
 38. Kitchener HC, Blanks R, Dunn G, Gunn L, Desai M, Albrow R, Mather J, Rana DN, Cubie H, Moore C, Legood R, Gray A, Moss S (2011) Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12: 56–64.

ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ГИПОТОНИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБЕТОЦИНА

М. А. КУРЦЕР, *член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова;*
Ю. Ю. КУТАКОВА, *к. м. н., главный врач ГК «Мать и дитя»;*
Е. И. СПИРИДОНОВА, *к. м. н., главный врач Клинического госпиталя «Лапино»;*
А. Л. ЧЕРЕПНИНА, *к. м. н., врач акушер-гинеколог организационно-методического отдела ГК «Мать и дитя»;*
С. П. БАЛИЦКИЙ, *врач акушер-гинеколог Перинатального медицинского центра ГК «Мать и дитя».*

Реферат

Цель исследования

Оценка эффективности препарата карбетоцин для профилактики ПРК при самопроизвольных родах.

Материал и метод

За период с июля 2013 г. по сентябрь 2014 г. в акушерских стационарах ГК «Мать и дитя» с целью профилактики послеродового кровотечения при самопроизвольных родах у пациенток высокого риска 229 роженицам вводился карбетоцин. В группу сравнения были включены 200 пациенток, у которых с этой же целью применялся окситоцин. Показанием для применения вышеуказанных препаратов явилось наличие хотя бы одного фактора риска по кровотечению. Роженицы обеих групп были сопоставимы по возрасту, паритету, весо-ростовым характеристикам. Все беременности были одноплодными,

срок гестации составил более 36 недель.

В исследование не были включены пациентки с рубцом на матке, многоплодной беременностью, низкой плацентацией, нарушениями свертывающей системы крови, гестозом, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $34 \pm 5,5$ лет. Большую долю родильниц составили повторнородящие – 63,4% (272). Продолжительность послеродового периода у пациенток обеих групп была одинаковой и составила в среднем $12,3 \pm 6,5$ минут. Доля пациенток с физиологической кровопотерей была больше в 1 группе – 93,9% (215) против 90,5% (181), средний объем кровопотери у таких пациенток составил $344,6 \pm 79,5$ мл и $363,6 \pm 72,3$ мл соответственно. У 12 (5,2%) пациенток основной группы, и у 16 (8,0%) пациенток контрольной группы объем кровопотери составил более 0,5% от массы тела (но не более

1 л), в среднем $678,8 \pm 106,5$ и $695,3 \pm 127,5$ мл в 1 и 2 группе соответственно. Кровотечение развилось в раннем послеродовом периоде в среднем через 25 ± 13 минут после выделения последа и потребовало проведения наружного массажа матки, введения дополнительной дозы окситоцина в течение 2–3 часов у всех пациенток с кровотечением; ручного обследования матки и наружно-внутренней компрессии матки на кулаке у 12 пациенток (5,2%) основной группы и 16 рожениц (8,0%) 2 группы. Кровопотеря более 1 л произошла у двух (0,9%) рожениц 1 группы (кровопотеря 1000 мл и 1200 мл) и у трех (1,5%) из 2 группы (кровопотеря от 1100 до 1500 мл). При анализе побочных реакций, связанных с применением карбетоцина и окситоцина выявлено, что доля вышеуказанных осложнений была выше у рожениц после введения окситоцина – 22,0% (44 пациентки). После использования карбетоцина реакции возникли у 17,0% (40 пациенток).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность как карбетоцина, так и окситоцина для профилактики акушерских кровотечений у пациенток высокого риска. Отличительной особенностью карбетоцина является быстрота и пролонгированность действия после однократного применения.

Ключевые слова: акушерское кровотечение, профилактика кровотечения, карбетоцин, пабал, окситоцин.

Наиболее частым осложнением во время родов являются акушерские кровотечения, частота которых составляет по данным зарубежных и отечественных авторов от 1 до 5% [1]. Акушерские кровотечения занимают одно из первых мест в структуре материнской заболеваемости и смертности во многих странах мира. На последовый и ранний послеродовый период приходится наибольшее число акушерских кровотечений. Наиболее частой причиной кровотечения в послеродовом периоде является гипотония матки. Среди факторов, приводящих к атонии матки, наиболее частыми являются: перерастяжение матки вследствие многоплодной беременности, многоводия, больших размеров

плода; внутриматочная инфекция; длительные роды, родовозбуждение или активации родовой деятельности; наличие частей последа в матке; аномальное прикрепление плаценты. Нередко атония матки возникает у рожениц без выявленных факторов риска. Помимо этого необходимо помнить о том, что иногда происходит снижение сократительной активности не всей матки, а только ее участков. Хорошо сократившееся дно матки может сочетаться с атонией нижнего маточного сегмента.

В опубликованном систематическом обзоре (2012 г.) по результатам проведенных семи исследований у 8247 пациенток показана эффективность активной тактики ведения третьего периода родов для профилактики гипотонических кровотечений у рожениц с высокими факторами риска [2]. Основная роль в активной тактике ведения третьего периода родов отводится утеротоникам, однако остается дискуссионным вопрос о выборе препарата. В нашей стране и за рубежом в качестве утеротоника используются синтетические аналоги окситоцина, алкалоиды спорыньи (эргометрин), простагландины. Наиболее широко используется окситоцин. Существенным минусом этого препарата является быстрый период полувыведения, что требует постоянного его введения. Применение метилэргометрина и простагландинов достаточно эффективно в качестве средств профилактики кровотечений в акушерстве, но их использование связано с высокой частотой побочных эффектов у пациенток: гипотония, тахикардия, увеличение сердечного выброса, ишемия миокарда, гиперемия, тошнота, рвота [2, 3].

Карбетоцин является длительно действующим аналогом окситоцина, имеет аналогичные с натуральным окситоцином фармакологические свойства. Связываясь с рецепторами гладкой мускулатуры матки, вызывает ритмичные сокращения, повышая частоту сокращений и тонус матки. Потенциальным преимуществом карбетоцина перед окситоцином является его большая продолжительность действия. Одной дозы карбетоцина 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, что можно сравнить с введением окситоцина, действующего в течение нескольких часов.

Как показали исследования D. J. Hunter и соавт. (1992 г.), после однократного введения карбетоцина в дозе 8–30 мкг (болюсно, внутривенно) или 10–70 мкг (внутримышечно) вызывают тетанические сокращения матки, после чего наступают ритмические сокращения в течение 60 минут при внутривенном введении и в течение 120 минут при внутримышечном введении препарата.

В ряде работ показано, что применение карбетоцина в дозировке от 75 до 125 мкг для профилактики послеродовых кровотечений (ПРК) сопровождалось меньшей частотой послеродовых кровотечений, использования дополнительных утеротоников (у пациентов после КС), меньшим

Материалы и методы

За период с июля 2013 г. по сентябрь 2014 г. в акушерских стационарах ГК «Мать и дитя» (Перинатальный медицинский центр, Клинический госпиталь «Лапино») с целью профилактики послеродового кровотечения при самопроизвольных родах у пациенток высокого риска 229 роженицам вводился карбетоцин. В группу сравнения были включены 200 пациенток, у которых с этой же целью применялся окситоцин. Показанием для применения вышеуказанных препаратов явилось наличие хотя бы одного фактора риска по кровоте-

ОДНОЙ ДОЗЫ КАРБЕТОЦИНА 100 МКГ ДОСТАТОЧНО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ СОХРАНИЛИСЬ АДЕКВАТНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ МАТКИ, ЧТО МОЖНО СРАВНИТЬ С ВВЕДЕНИЕМ ОКСИТОЦИНА, ДЕЙСТВУЮЩЕГО В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ЧАСОВ.

объемом кровопотери (после КС) и более низкой частотой побочных эффектов (при самопроизвольных и оперативных родах) [5]. Однако есть работы, в которых показана эффективность более низкой дозировки [6]. Спектр токсичности карбетоцина подобен окситоцину.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности препарата карбетоцин для профилактики ПРК при самопроизвольных родах.

чению: высокий паритет, перерастяжение матки, значительное число внутриматочных вмешательств в анамнезе, внутриматочные инфекции, нарушение родовой деятельности, длительная родоактивация окситоцином (более 6 часов), ПРК в анамнезе.

Роженицы обеих групп были сопоставимы по возрасту, паритету, весо-ростовым характеристикам. Все беременности были одноплод-

Таблица 1. Факторы риска развития послеродового кровотечения у обследованных пациенток

ФАКТОР РИСКА ПРК	n	%
Крупный плод	143	29,9
Высокий паритет	129	27,0
Многоводие	51	10,7
Аномалии родовой деятельности	61	12,8
ПРК в анамнезе	56	11,7
Длительные роды, родоактивация, родовозбуждение	38	7,9
Всего	478	100

ными, срок гестации составил более 36 недель.

В исследование не были включены пациентки с рубцом на матке, многоплодной беременностью, низкой плацентацией, нарушениями свертывающей системы крови, гестозом, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями.

При анализе структуры факторов риска акушерских кровотечений выявлено, что наибольшую долю составили большие размеры плода 29,9%. Далее по частоте следовали высокий паритет – 27,0% и многоводие – 51 (10,7%). Данные о частоте аномалий родовой деятельности, длительного второго периода родов и ПРК

натрия в течение 30–60 минут.

В обеих группах наблюдения нами был изучен объем кровопотери, частота послеродовых кровотечений (кровопотеря, превышающая 0,5% от массы тела), проведения ручного обследования матки и наружно-внутренней компрессии матки на кулаке, частота трансфузии компонентов крови.

Объем кровопотери рассчитывался гравиметрическим методом. Помимо этого нами изучена частота побочных реакций, связанных с применением карбетоцина и окситоцина, возникших в течение часа после введения препаратов.

ПРИ АНАЛИЗЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ КАРБЕТОЦИНА И ОКСИТОЦИНА, ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ДОЛЯ ВЫШЕУКАЗАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БЫЛА ВЫШЕ У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСИТОЦИНА.

в анамнезе у наблюдаемых пациенток представлены в таблице 1.

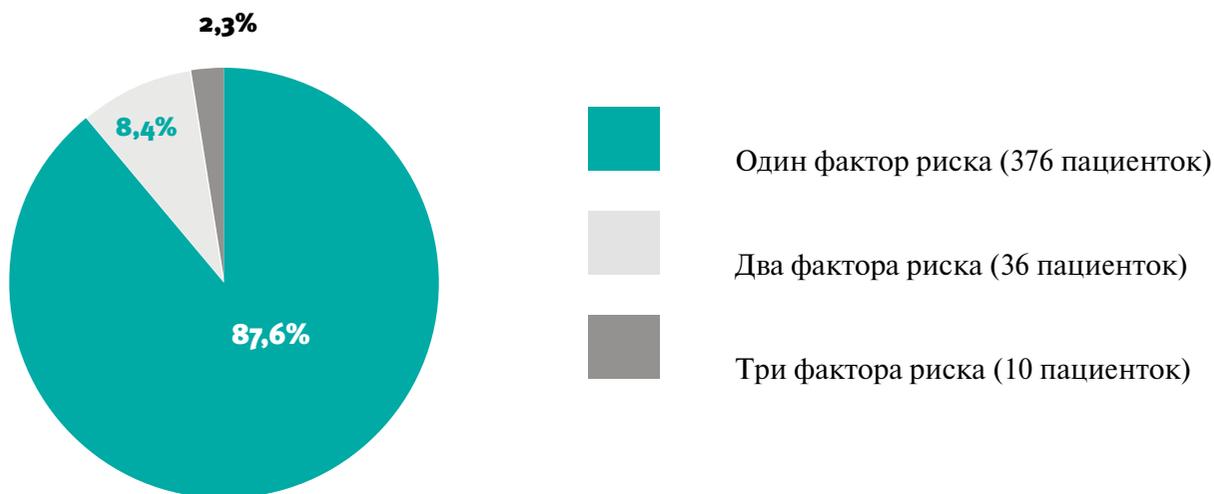
У 376 рожениц (87,6%) был выявлен один фактор риска, два фактора риска – у 36 (8,4%), три фактора – у 10 (2,3%) (рис.1).

Карбетоцин вводился сразу после выделения последа в дозировке 100 мкг однократно болюсно и внутримышечно. Окситоцин вводился внутривенно 10 ЕД в 400 мл 0,9 % раствора хлорида

Результаты

Возраст обследованных варьировался от 21 до 40 лет и в среднем составил $34 \pm 5,5$ лет. Из гинекологических заболеваний у 27 (6,3%) пациенток был неспецифический кольпит, по поводу которого проводилось лечение во время беременности, у 17 (4,0%) была миома матки малых размеров. В анамнезе у 120 (28,0%) женщин были

Рисунок 1. Распределение родильниц по количеству факторов риска



артифициальные аборты, причем у 21 (4,9%) беременных было 4 и более абортов, кровотечение в раннем послеродовом периоде – у 22 (5,1%) женщин. Сопутствующих тяжелых хронических соматических заболеваний, осложняющих течение беременности, выявлено не было.

Среди обследованных большую долю составили повторнородящие – 63,4% (272 пациентки). Вторые роды предстояли 154 (35,9%), третьи – 87 (20,3%), четвертые и более роды – 31 (7,2%).

Продолжительность последового периода у пациенток обеих групп была одинаковой и составила в среднем $12,3 \pm 6,5$ минут.

При оценке кровопотери выявлено, что доля пациенток с физиологической кровопотерей (менее 0,5% от массы тела) была больше в 1 группе – 93,9% (215) против 90,5% (181). При этом средний объем кровопотери у таких пациенток составил $344,6 \pm 79,5$ мл и $363,6 \pm 72,3$ мл соответственно. У 12 (5,2%) пациенток основной группы и у 16 (8,0%) пациенток контрольной группы объем кровопотери составил более 0,5% от массы тела (но не более 1 л), в среднем $678,8 \pm 106,5$ и $695,3 \pm 127,5$ мл в 1 и 2 группе соответственно. Кровотечение развилось в раннем послеродовом периоде в среднем через 25 ± 13 минут после выделения последа. Кровотечение потребовало проведения наружного массажа матки, введения дополнительной дозы окси-

тоцина (одномоментно 5 ЕД внутримышечно и поддерживающая доза 10 ЕД в 500 мл физиологического раствора внутривенно) в течение 2–3 часов у всех пациенток с кровотечением; ручного обследования матки и наружно-внутренней компрессии матки на кулаке у 12 (5,2%) пациенток основной группы и 16 (8,0%) родильниц 2 группы.

Кровопотеря более 1 л произошла у 2 (0,9%) рожениц 1 группы (кровопотеря 1000 мл и 1200 мл) и у 3 (1,5%) из 2 группы (кровопотеря от 1100 до 1500 мл). Все пациентки были повторнородящими, у одной из них в анамнезе были неоднократные внутриматочные вмешательства по поводу медицинских абортов, у двух родильниц длительность родов составила более 18 часов, проводилась родоактивация окситоцином.

Одновременно с введением утеротонических препаратов пациенткам с кровопотерей более 1 литра произведено прошивание нисходящих ветвей маточных артерий, проводилась инфузионная терапия, вводилась свежемороженая плазма из расчета 10 мл/кг массы тела. Гемодинамические показатели и показатели крови (гемоглобин, гематокрит, показатели свертывающей системы крови) у всех пациенток в течение последового и раннего послеродового периодов были в пределах нормы.

При анализе побочных реакций, связанных с

Таблица 2. Побочные реакции, возникшие при применении карбетоцина и окситоцина у наблюдаемых родильниц

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	КАРБЕТОЦИН n = 229	ОКСИТОЦИН n = 200
Головные боли	12 (5,1%)	16 (8,2%)
Головокружение	10 (4,3%)	12 (5,8%)
Озноб	8 (3,7%)	10 (5,2%)
Тошнота	8 (3,3%)	9 (4,3%)
Рвота	0	6 (3,2%)
Гемодинамические нарушения	8 (3,3%)	5 (2,3%)
Итого	45	58

применением карбетоцина и окситоцина, выявлено, что доля вышеуказанных осложнений была выше у рожениц после введения окситоцина – 22,0% (44 пациентки). После использования карбетоцина реакции возникли у 17,0% (40 пациенток). Основную долю пациенток, у которых отмечены побочные реакции, составили роженицы с одним осложнением – 35 из 40 (87,5%) в 1 группе и 33 из 44 (75,0%) во 2 группе. После применения карбетоцина побочных реакций не отмечено, тогда как на фоне введения окситоцина таких пациенток было трое.

Введение карбетоцина сопровождалось меньшей частотой всех побочных реакций по сравнению с использованием окситоцина: головные боли, головокружение, озноб, тошнота, рвота, гемодинамические нарушения (гипертензия, гипотензия). Наиболее часто в обеих группах отмечены головные боли – у 5,1% и 8,2% в 1 и во 2 группе соответственно. Следующим по частоте следует головокружение – 4,3% и 5,8%, далее озноб – 3,7% и 5,2% соответственно.

Следует отметить, что вышеперечисленные реакции могут быть клиническими признаками кровотечения, поэтому не смотря на полученные результаты о частоте побочных эффектов, возникших после применения вышеуказанных препаратов, мы не можем достоверно утверждать о том, что возникшие реакции были связаны с введением препаратов, а не были вызваны возникшим кровотечением.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую эффективность как карбетоцина, так и окситоцина для профилактики акушерских кровотечений у пациенток высокого риска. Однако доля пациенток с физиологической кровопотерей была выше в группе рожениц, у которых применялся карбетотин, в то время как в группе пациенток, у которых использовался окситотин, частота кровопотери более 0,5% от массы тела и кровотечения более 1 литра была выше, хотя различия были статистически недостоверны. Отличительной особенностью карбетоцина является быстрота и пролонгированность действия после однократного применения. ■

Литература

1. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. *The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg.* 2010; 110(5): 1368.
2. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. *Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
3. Stephens LC, Bruessel T. *Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. Anaesth Intensive Care.* 2012 Mar; 40 (2): 247–52.
4. Hunter D. J., Schulz P., Wassenaar W. *Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52(1): 60–7.
5. Su LL, Chong YS, Samuel M. *Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD005457.
6. Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. *Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. Can J Anaesth.* 2013 Nov; 60 (11): 1054–1060. Epub 2013 Sep 25.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. Л. УНАНЯН, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;
Е. А. КОГАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;
И. С. СИДОРОВА, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;
А. Э. КАДЫРОВА, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;
Д. В. БАБУРИН, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Ключевые слова: шейка матки, ВПЧ, метилирование, ацетилирование.

Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются актуальной проблемой современной медицины в целом и акушерства и гинекологии в частности, прежде всего, ввиду высокой частоты встречаемости и возможности развития рака шейки матки (РШМ) [1–14].

Значительное место в структуре патологии шейки матки (ШМ), ассоциированной с ВПЧ, занимают цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), которые нередко приводят к развитию РШМ. Особую значимость приобретают вопросы механизмов канцерогенеза РШМ у больных репродуктивного возраста с учетом предстоящей реализации детородной функции [6, 10, 13].

Существующая в настоящее время тактика

ведения и лечения при выявлении CIN различна – от наблюдения с применением ВПЧ-тестирования и цитологического контроля до эксцизии, в ряде случаев носящей повторный характер, и даже гистерэктомии [7, 11]. В то же время причина столь разной тактики ведения не всегда однозначна и нуждается в патогенетическом обосновании с целью выявления наиболее эффективных подходов к лечению женщин репродуктивного возраста.

Важно отметить, что именно сочетанное использование данных клиники, морфологического анализа и результатов молекулярно-биологических исследований наиболее перспективно в выявлении максимально обоснованных и наиболее ранних прогностических маркеров злокачественной патологии, что вынуждает осуществлять дополнительный поиск патогенетических маркеров прогрессирования предраковых процессов ШМ.

В последнее время все более очевидным становится то, что в процессе канцерогенеза чрезвычайно важную роль играют эпигенетические изменения [15–37]. Одним из основных эпигенетических событий, необходимых для развития опухоли, является ацетилирование гистонов и метилирование генов-супрессоров опухолевого роста, которые представляют собой наиболее ранние события в процессе канцерогенеза [6, 12]. Однако выявление их особенностей в генезе прогрессирования патологических процессов ШМ требуют дальнейших исследований ввиду недостаточного количества работ в данном направлении.

возраст, морфологически верифицированные случаи патологических процессов ШМ, ассоциированных с ВПЧ, выявленный ВПЧ ВР, наличие парафиновых блоков у женщин с ранее проведенной биопсией или эксцизией ШМ.

Критерии исключения – беременность и лактация, применение вакцины против ВПЧ, тяжелая соматическая отягощенность больных (почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточности), морфологически верифицированные злокачественные образования (кроме РШМ).

Исследование проводилось у пациенток, находившихся как на амбулаторном, так и

НАМИ БЫЛО ПРОВЕДЕНО ИССЛЕДОВАНИЕ, ЦЕЛЮЮ КОТОРОГО ЯВИЛОСЬ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

В связи с чем нами было проведено исследование, целью которого явилось определение клинического значения эпигенетических маркеров у пациенток репродуктивного возраста при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 (зав. кафедрой – д. м. н., профессор А. И. Ищенко) ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Был проведен проспективный и ретроспективный анализ 185 пациенток репродуктивного возраста с заболеваниями ШМ, возраст обследованных женщин колебался в пределах 25–44 лет.

Ретроспективно все пациентки были разделены на пять групп в зависимости от морфологического типа патологического процесса ШМ:

1 группа – пациентки с доброкачественными процессами, ассоциированными с ВПЧ (n = 32);
2 группа – женщины с CIN I (n = 43);
3 группа – пациентки с CIN II (n = 46);
4 группа – женщины с CIN III (n = 42);
5 группа – пациентки с инвазивным плоскоклеточным РШМ (I стадия; n = 22). Пациентки с аденокарциномой ШМ в исследовании не встречались.

Критерии включения – репродуктивный

стационарном этапе обследования и лечения. Всем 185 обследованным пациенткам проводили общее клинико-лабораторное исследование.

Количественное определение ВПЧ осуществляли на аппарате Cobas 4800 (Roche Molecular Systems, США). Вирусная нагрузка менее 105 геномных эквивалентов ВПЧ-ВР в соскобе (Snijders, 2003) считалась клинически малозначимой, а при более 105 геномных эквивалентов – клинически значимой нагрузкой, ассоциированной с персистенцией ВПЧ (в течение более одного года) и высоким риском развитием CIN III и инвазивного РШМ.

Для оценки состояния ШМ применяли традиционный и жидкостной методы цитологического исследования (классификация Bethesda system).

Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции, и иммуногистохимические методы изучения биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством заведующего кафедрой патологической анатомии Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, д. м. н., профессора Е. А. Коган.

Проведенное иммуногистохимическое исследование (ИГХ) было выполнено на опера-

ционном и биопсийном материалах. В качестве первичных специфических антител использовались антитела к Ki-67 (ДАКО) – маркер пролиферации; p-53 (ДАКО) – ген-супрессор опухолевого роста; ДНК-метилтрансферазе (DNMT1, DNMT 2, Sigma, USA), гистондеацетилазе (HDAC I, HDAC II; Sigma, USA). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применялся стрептавидиновый комплекс (LSAB KIT (ДАКО)). Результаты ИГХ реакций для p-53, DNMT1, DNMT 2, HDAC I, HDAC II оценивались в баллах полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток. Оценка экспрессии Ki-67 проводилась

ционного анализа Пирсона нами была выявлена прямая умеренная зависимость между возрастом и степенью прогрессирования патологии ШМ ($r = 0,3485$, $p < 0,0001$), что свидетельствует о тенденции к повышению частоты патологии ШМ с увеличением возраста. Возрастной промежуток 40–44 был выбран в качестве значимого фактора риска прогрессирования патологического процесса ШМ в связи с максимально высоким относительным риском (ОР) по сравнению с другими аналогичными показателями, а также с учетом того, что нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) выше 1, что соответствует ($p < 0,05$).

НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛ ПРОВЕДЕН ДЕТАЛЬНЫЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ.

путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток.

Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывалась по формуле

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + \dots$

X_1 – значения независимых переменных;

b_1 – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;

a – некоторая константа.

В полученной в результате построения уравнения бинарной логистической регрессии рассчитывали прогноз (низкий риск – $p < 0,5$, высокий риск – $p > 0,5$) прогрессирования патологического процесса ШМ, ассоциированного с ВПЧ.

На первом этапе исследования был проведен детальный сравнительный анализ клинико-анамнестических и диагностических показателей в сформированных группах больных.

Средний возраст обследованных пациенток составил $38,4 \pm 1,4$ лет. С помощью корреля-

ционного анализа Спирмена нами была выявлена умеренная зависимость между степенью прогрессирования патологии ШМ и наличием отягощенной наследственности (рак органов репродуктивной системы) ($r = 0,5679$, $p < 0,0001$), а также рака других локализаций, что с учетом определения ОР позволило отнести данные факторы наследственной отягощенности онкологическими заболеваниями в качестве статистически значимых факторов риска злокачественной трансформации и прогрессирования патологического процесса ШМ.

При исследовании репродуктивного анамнеза обращает на себя внимание тот факт, что количество родов и абортостатистически значимо не различалось между группами, однако выявлено значительное преобладание постабортных и послеродовых травматических повреждений ШМ у женщин с CIN III и инвазивным раком ШМ (83,3% и 90,9 % соответственно) по сравнению с пациентками первых трех групп ($p < 0,05$). Травматические повреждения ШМ (послеродовые, постабортные и др.) в прогрессировании патологии ШМ были определены в качестве значимого фактора риска на основании расчета ОР и ДИ.

С помощью корреляционного анализа Пир-

сона нами была выявлена прямая умеренная зависимость между длительностью табакокурения и степенью прогрессирования патологии ШМ ($r = 0,4176, p < 0,0001$), что свидетельствует о тенденции к увеличению частоты патологии ШМ при длительном курении. В качестве фактора прогрессирования патологии ШМ было выбрано табакокурение более 7 лет в связи с максимально высоким ОР по сравнению с другими аналогичными показателями, а также с учетом того, что нижняя граница 95% ДИ выше 1, что свидетельствует о статистической значимости данного фактора.

Заслуживают внимания данные о перене-

барьерной контрацепции) и количества половых партнеров более 7 (с момента начала половой жизни) у женщин 4 и 5 групп по сравнению с аналогичными показателями у пациенток 1, 2 и 3 групп. Расчет ОР фактора количества половых партнеров более 7 (с момента начала половой жизни) и начала половой жизни до 18 лет (без применения барьерной контрацепции) позволил выделить данный фактор в качестве статистически значимого критерия в прогрессировании патологии ШМ.

Анализ клинической картины у больных с патологическими процессами ШМ свидетельствует, что клиническая симптоматика у паци-

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ШМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ, ЧТО КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА У ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШМ, КАК ПРАВИЛО, БЫВАЕТ ОБУСЛОВЛЕНА НАЛИЧИЕМ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ (ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ).

сенных инфекциях у обследованных больных. Выявлено наиболее значимое возрастание частоты микст-инфекций (сочетание трех и более) в группах сравнения (от 1 к 5) у обследованных больных (3,1%, 9,3%, 19,6%, 45,2% и 72,7% соответственно) ($p < 0,05$), а также рецидивирующего бактериального вагиноза в этих же группах сравнения (9,4%, 18,6%, 39,1%, 71,4% и 86,4% соответственно) ($p < 0,05$). Факторы микст-инфекции (сочетание трех и более) и рецидивирующего бактериального вагиноза в связи с максимально высокими ОР и показателем ДИ выше 1 были оценены как статистически значимые.

В исследовании была выявлена высокая частота хронического цервицита у женщин с CIN II, CIN III и плоскоклеточным РШМ (58,7%, 59,5% и 86,4% соответственно) ($p < 0,05$) относительно данного состояния в группах сравнения, что наряду с показателями ОР и ДИ позволило выделить хронический цервицит в качестве фактора риска прогрессирования патологии ШМ.

При анализе особенностей сексуальной жизни и контрацепции у обследованных женщин обращает на себя внимание статистически значимые показатели раннего начала половой жизни (до 18 лет, без применения

эпидемиологическими процессами ШМ, как правило, бывает обусловлена наличием сочетанной патологии матки (эндо- и миометрия). Сочетание миомы матки с аденомиозом и/или гиперпластическим процессом эндометрия у пациенток с CIN III (47,6%) и РШМ (59,1%) ($p < 0,05$) встречалось значительно чаще по сравнению с частотой встречаемости сочетанной патологии матки у женщин групп сравнения. Данный факт, по-видимому, обусловлен взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия на состояние ШМ, которое реализуется через механизмы межклеточных взаимодействий факторов роста.

В нашем исследовании выявлена персистенция ВПЧ-ВР у 80 женщин (43,2%), вирусная нагрузка ВПЧ-ВР более 105 геномных эквивалентов у 83 женщин (44,9%), а также одновременное сочетание двух и более типов ВПЧ-ВР инфекции у 96 женщин (51,9%). Анализ инфицированности ВПЧ и расчета ОР позволил определить в качестве значимых факторов прогрессирования неопластического процесса персистенцию ВПЧ-ВР, вирусную нагрузку ВПЧ-ВР более 105 геномных эквивалентов, а также одновременное сочетание двух и более типов ВПЧ-ВР.

Морфологически верифицированный CIN

в анамнезе (данный факт регистрировали при запросе парафиновых блоков и пересмотре «стеклол» препарата) явился статистически значимым фактором в отношении возможного прогрессирования патологического процесса ШМ в 4 и 5 группах (28,6% и 31,8% соответственно) по сравнению с тремя остальными группами.

Таким образом, полученные результаты клиничко-анамнестических и диагностических особенностей в исследуемых группах больных позволили выявить наиболее клинически и статистически значимые факторы риска прогрессирования патологического процесса,

онкологическими заболеваниями;

- сочетание миомы матки с аденомиозом и/или гиперпластическим процессом эндометрия;
- табакокурение.

Для дальнейшего усовершенствования подхода к формированию групп повышенного онкологического риска нами был проведен следующий этап исследования, направленный на выявление патогенетических факторов риска развития РШМ путем детального анализа молекулярно-биологических особенностей ацетилирования и метилирования с вышеуказанными клиническими факторами риска при патоло-

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ПОЗВОЛИЛИ ВЫЯВИТЬ НАИБОЛЕЕ КЛИНИЧЕСКИ И СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВПЧ, И РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ.

ассоциированного с ВПЧ, и риска развития злокачественной трансформации шейки матки.

Ими являются (по степени значимости):

- вирусная нагрузка ВПЧ высокого онкогенного риска более 105 геномных эквивалентов;
- персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска;
- ранее морфологически верифицированная CIN;
- микст-инфекции, передаваемые половым путем (три и более);
- рецидивирующий бактериальный вагиноз;
- травматические повреждения шейки матки (послеродовые, постабортные);
- возраст более 40 лет;
- раннее начало регулярной половой жизни (до 18 лет) без применения барьерных методов контрацепции;
- более 7 половых партнеров (с момента сексуального дебюта);
- одновременное сочетание двух и более типов ВПЧ высокого онкогенного риска;
- хронический цервицит;
- наследственная отягощенность раком органов репродуктивной системы;
- наследственная отягощенность общими

гических процессах ШМ, ассоциированных с ПВИ.

В настоящее время в разгадке причин возникновения и прогрессирования опухолевого процесса важное место принадлежит эпигенетическим изменениям. Эпигенетические технологии относятся к важнейшим инновациям, способным в ближайшей перспективе достичь значительных успехов в борьбе с раком путем создания новых высокоселективных методов молекулярной диагностики и терапии [25, 26].

Согласно мнению многих современных исследователей, роль эпигенетики в профилактике и лечении рака значительно весомее, чем роль и значение генетики [34, 36, 37]. В том числе и потому, что ферменты, обеспечивающие эпигенетические изменения, являются перспективными мишенями для противоопухолевой таргетной терапии, особенно с учетом обратимости эпигенетических нарушений. К основным эпигенетическим процессам относятся ацетилирование гистонов и метилирование ДНК [24, 27–32].

Ацетилирование гистонов является одной из важных звеньев эпигенетики, представляющее собой перспективное направление как в отношении прогнозирования опухолевого процесса,

так и создания противоопухолевых препаратов для лечения различных видов злокачественной патологии, в связи с чем ее роль в патогенезе развития РШМ вызывает большой интерес [19, 22].

Гистондеацетилазы (HDACs) – ферменты, способствующие удалению ацетильной группы гистонов, т. е. деацетелированию [Li X, 2012; Micelli C, 2012, Haberland M, 2009]. Гистондеацетилазы I и II класса (HDAC I, HDAC II) относятся к классическим, которые располагаются в ядре клетки и катализируют ряд негистоновых субстратов, включая транскрипционные факторы [24, 33, 35].

CIN II и при CIN III более выражены, чем при CIN I и метаплазии. Определение показателей ацетилирования в цервикальных мазках, несомненно, вносит существенный вклад в перспективу использования эпигенетических маркеров в скрининге РШМ.

Другим значимым эпигенетическим событием является процесс метилирования ДНК, который реализуется за счет активности ферментов ДНК-метилтрансфераз: DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b [17, 20, 30, 31]. Представляет собой особый интерес тот факт, что DNMT1 является белком, ассоциированным с гистондеацетилазами HDAC1 и HDAC2, с

ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫЕ ПОДТВЕРДИЛИ ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ РЕАКЦИИ ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ НА СРЫВ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ.

С целью выявления особенностей процесса ацетилирования при заболеваниях шейки матки нами была проведена оценка уровней экспрессий гистондеацетилазы HDAC I и гистондеацетилазы HDAC II в ткани шейки матки при CIN I, CIN II, CIN III и инвазивном раке. Максимальные уровни экспрессий HDAC I и HDAC II отмечались в 4 и 5 группах (по сравнению с первыми тремя группами), составляя соответственно: в 4 группе HDAC I – 3,53, а HDAC II – 1,42; в 5 группе HDAC I – 1,42, а HDAC II – 3,83. Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии реакции деацетилирования на стадии развития РШМ, ассоциированного с ВПЧ, при котором происходит срыв компенсаторно-приспособительных процессов, в ходе которого теряется защита и контроль над клеточным циклом и, как следствие, происходит прогрессирование предракового процесса.

С результатами нашего исследования согласуются данные Anton M. Horký S. Kuchtícková M. [24, 33, 35], которые провели оценку роли ацетилирования гистонов в прогрессировании неопластического процесса ШМ, но в цервикальных мазках. Авторы обнаружили, что положительные реакции к фосфорилированным и ацетилированным формам гистона H3 при

фактором репликации PCNA, белком гена-супрессора опухолевого роста Rb и др. [17, 20]. DNMT2 осуществляет процесс метилирования ТРНК [31, 32].

С целью изучения молекулярно-биологических особенностей процесса метилирования при патологических процессах ШМ были оценены уровни экспрессии ДНК-метилтрансферазы DNMT1 и ДНК-метилтрансферазы DNMT2 в ткани ШМ у исследуемых групп больных. Наибольшие показатели экспрессий DNMT1 и DNMT2 отмечались в 4 и 5 группах (по сравнению с первыми тремя группами), составляя соответственно в 4 группе DNMT1 – 5,51, а DNMT2 – 5,50; в 5 группе DNMT1 – 3,63, а DNMT2 – 3,61. Полученные данные подтвердили возможное влияние реакции деметилирования на срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, необходимых для поддержания нормальной жизнедеятельности клеток и их противоопухолевой защиты, без которого может произойти поломка на любом этапе клеточного цикла с последующим возникновением и прогрессированием предракового процесса.

Важным критерием оценки пролиферативной активности при заболеваниях ШМ является определение уровней экспрессий Ki-67 и

p-53, в связи с чем нами были исследованы иммуногистохимические показатели, отражающие степень экспрессии указанных генов в ткани шейки матки у всех больных обследованных групп. Белок *p*-53 является продуктом гена-супрессора опухолевого роста и экспрессируется во всех клетках организма. При повреждении генетического аппарата белок *p*-53 активируется, что выражается в остановке клеточного цикла и репликации ДНК [16]. Поскольку интенсивность опухолевого роста определяется объемом пролиферирующего клеточного пула, то определение маркера пролиферации Ki-67 в ткани отражает наличие нарушения контроля над клеточным делением. Высокие уровни экспрессий Ki-67 и *p*-53 отмечались в 4 и 5 группах (по сравнению с первыми тремя группами), составляя соответственно в 4 группе Ki-67 – 86,1, а *p*-53 – 8,2; в 5 группе Ki-67 – 77,2, а *p*-53 – 3,61. В связи с полученными нами результатами, заслуживают внимания данные ряда других исследований, показывающих *p*-53-зависимое индуцирование апоптоза ингибиторами HDAC [16], что может свидетельствовать о наличии *p*-53-зависимого варианта регуляции процесса апоптоза.

С помощью корреляционного анализа Пирсона нами была выявлена прямая сильная зависимость между HDAC I ($r = 0,7024, p < 0,0001$), HDAC II ($r = 0,7123, p < 0,0001$), DNMT1 ($r = 0,7360, p < 0,0001$), DNMT2 ($r = 0,7494, p < 0,0001$), Ki-67 ($r = 0,8643, p < 0,0001$), *p*-53 ($r = 0,8643, p < 0,0001$) и степенью прогрессирования патологии ШМ.

Полученные результаты исследования в целом согласуются с рядом других работ, свидетельствующих о тесной взаимосвязи процессов ацетилирования, метилирования и пролиферации. RP Danam, SR Howell и TP Brent [23] удалось выявить в клеточных линиях, что в эпигенетическое регулирование экспрессии гена-супрессора O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) вовлечено ацетилирование гистонов и метилирование CpG-связанных белков. В исследованиях D Liu, P Zhou [30] было выявлено влияние комплекса HDAC1/DNMT при раке шейки матки на подавление Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4), представляющее собой важный эмбрио-

нальный транскрипционный фактор, рассматриваемый как признак опухолевых стволовых клеток (cancer stem cells) и недифференцированного рака.

Далее для оценки риска прогрессирования (прогнозирования) злокачественной трансформации (переход в CIN 3 и инвазивный плоскоклеточный рак) нами был проведен многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия) полученных клинико-молекулярных показателей, в связи с чем была построена значимая модель (Хи-квадрат = 92,620, $p < 0,00001$) для оценки факторов риска.

Коэффициенты уравнения наиболее значимых клинических прогностических факторов прогрессии, высчитанных на основании расчета формулы бинарной логистической регрессии были использованы в оценке риска прогрессирования злокачественной трансформации.

В итоге была получена формула

$$Z = -42,107 + 2,401 * X1 + 2,314 * X2 + 2,195 * X3 + 1,386 * X4 + 1,371 * X5 + 1,342 * X6 + 1,328 * X7 + 1,304 * X8 + 1,298 * X9 + 1,275 * X10 + 1,238 * X11 + 1,168 * X12 + 1,029 * X13 + 0,485 * X14 + 0,837 * X15 + 0,82 * X16 + 1,435 * X17 + 1,504 * X18 + 1,406 * X19 + 1,437 * X20 + 1,204 * X21 + 1,137 * X22,$$

где * – умножение;

3,714 – натуральный логарифм;

$X1$ – диагноз, соответствующий доброкачественным процессам (0);

$CIN I$ – 1;

$CIN II$ – 2;

$CIN III$ – 3;

$X2$ – вирусная нагрузка ВПЧ-ВП более 105 геномных эквивалентов – выше;

$X3$ – персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска;

$X4$ – морфологически верифицированный CIN в анамнезе;

$X5$ – ИППП микст-инфекции (3 и более);

$X6$ – рецидивирующий бактериальный вагиноз;

$X7$ – травматические повреждения ШМ (послеродовые, постабортные и др.);

$X8$ – возраст от 40 лет;

$X9$ – раннее начало регулярной половой жизни (до 18 лет) без применения барьерных методов контрацепции;

X 10 – более 7 половых партнеров (с момента сексуального дебюта);

X 11 – одновременное сочетание двух и более типов ВПЧ высокого онкогенного риска инфекции;

X 12 – хронический цервицит;

X 13 – рак органов репродуктивной системы: наследственность;

X 14 – наследственная отягощенность по другим онкологическим заболеваниям;

X 15 – сочетание миомы матки с аденомозом и/или гиперпластическим процессом эндометрия;

X 16 – табакокурение (в течение более чем 7 лет и не менее 5 штук в день);

X 17 – HDAC I;

X 18 – HDAC II;

X 19 – DNMT1;

X 20 – DNMT2;

X 21 – Ki-67;

X 22 – p-53.

Для облегчения расчета оценки риска на основании вышеприведенной формулы была создана компьютерная программа автоматического вычисления.

Расчетный прогноз вероятности – значение более 0,5 означает высокую вероятность злокачественной трансформации (переход в CIN 3 и инвазивный плоскоклеточный рак), а значение менее 0,5 означает низкую вероятность злокачественной трансформации. После получения окончательной модели прогноза прогрессирования злокачественной трансформации (переход в CIN 3 и инвазивный плоскоклеточный рак) нами была проверена работа модели на всех пациентках.

В результате построения модели прогнозирования злокачественной трансформации были получены следующие результаты: точность – 97,84%; чувствительность модели составила 90,91%; специфичность – 98,77%; положительное прогностическое значение – 90,9%; отрицательное прогностическое значение – 98,8%.

Результаты наших исследований могут внести определенный вклад в решение вопросов, связанных с тактикой ведения и лечения у больных с CIN I, а также в случаях CIN I-III в крае резекции. В частности, при выявлении

высокого риска при CIN I следует рассмотреть возможность проведения эксцизии ШМ, а при обнаруженном низком риске допустима тактика дальнейшего наблюдения с применением цитологического контроля и ВПЧ-тестирования с типированием. В случае остаточного CIN в резецированных краях и при определении высокого риска предпочтение следует отдавать повторной эксцизии. При выявленном низком риске рецидивирования процесса у женщин с остаточным CIN в резецированных краях допустима тактика наблюдения.

Таким образом, при определении тактики ведения пациенток с заболеваниями ШМ целесообразно установление степени риска злокачественной трансформации (на основе разработанного нами способа определения риска злокачественной трансформации) для последующего дифференцированного и наиболее обоснованного подхода, что особенно актуально в случаях, при которых существуют крайне различные и не всегда обоснованные подходы к выбору тактики лечения и ведения данной группы больных.

Результаты наших исследований также подтвердили целесообразность и перспективность разработки направления таргетной терапии при неопластическом процессе ШМ, заключающиеся в применении ингибиторов гистондеацетилазы. Согласно мнению многих исследователей, ингибиторы гистоновой ацетилазы (iHDACs) представляют собой новый класс таргетных препаратов против рака, в том числе и рака шейки матки [18, 21, 29].

В заключение следует отметить, что полученные результаты работы создают основу для реализации персонализированной стратегии прогнозирования и профилактики РШМ путем междисциплинарного подхода с использованием данных клиники, морфологических исследований и результатов эпигенетических исследований. ■

Литература

1. Ашрафян, Л. А., Киселев, В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. – М.: Дмитрийд график групп, 2007. – 216 с.
2. Кладова А. Ю., Куевда Д. А., Молочков В. А., Шипулина О. Ю., Киселев В. И., Хлебникова А. Н., Козлова Е. С. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи // Альманах клинической медицины. – 2006. – №. 9. – с. 44–50.
3. Козлова, Е. С., Быков, А. С., Кладова, А. Ю., Куевда, Д. А. Изучение некоторых вирусобактериальных ассоциаций при псориазе // Альманах клинической медицины. – 2007. – №. 15. – с. 194–194.
4. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Тамазян Г. В., Гридчик А. Л. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // Альманах клинической медицины. – 2015. – №. 37. – с. 105–110.
5. Минкина Г. Н., Савичева А. М., Холл К. Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: Научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – 2013. – Том 12, №3. – с. 32–37.
6. Молочков В. А., Киселев В. И., Молочкова Ю. В. // Генитальная папилломавирусная инфекция. // Монография, Москва, 2015, число страниц: 128.
7. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение // М.: Русский врач. – 2004.
8. Молочков А. В., Баграмова Г. Э., Мураков С. В., Майков О. А., Серегина П. Е., Вередченко А. В., Попков С. А. Иммунологические аспекты патогенеза хронических эндоцервицитов на фоне рубцовой деформации шейки матки. // Акушерство и гинекология. 2014, №2, с. 57–59.
9. Прилепская В. Н. Вирус папилломы человека: современный взгляд на проблему // Медицинский вестник. – 2007. – Т. 414. – №. 29. – с. 9–10.
10. Прилепская В. Н., Коган Е. А., Трофимов Д. Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2013. – №9. – с. 90–96.
11. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для врачей. – 2014. Статус Презенс. 830 с.
12. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Власов Р. С., Залетаев Д. В., Киселев В. И., Евтина И. П., Карпов, Д. В., Кадырова А. Э. Клиническое значение аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия и шейки матки. // Журнал «Врач». – 2011. – №1. – с.21–23.
13. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Залетаев А. В., Ша Ша., Жолобова М. Н., Ведерникова Н. В. Роль микросателлитной нестабильности генома при заболеваниях шейки матки у женщин с миомой матки, аденомиозом, гиперплазией эндометрия и с их сочетанием // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. – № 4. – с.13–16.
14. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. – № 6. – с.40–45.
15. Anton M, Horký M, Kuchtícková S, Vojtěšek B, Bláha O. // Immunohistochemical detection of acetylation and phosphorylation of histone H3 in cervical smears. // Ceska Gynekol. 2004 Jan; 69 (1): 3–6.
16. Bandyopadhyay D, Mishra A, Medrano EE. Overexpression of histone deacetylase 1 confers resistance to sodium butyrate-mediated apoptosis in melanoma cells through a p53-mediated pathway. Cancer Res. 2004; 64: 7706–10.
17. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Susumu N, Aoki D // Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. // Epigenomics. 2012 Apr; 4(2) : 147–62. doi: 10.2217/epi.12.13.
18. Borutinskaite VV, Magnusson KE,

1. Navakauskiene R. Histone deacetylase inhibitor BML-210 induces growth inhibition and apoptosis and regulates HDAC and DAPC complex expression levels in cervical cancer cells. // *Mol Biol Rep.* 2012 Dec; 39 (12): 10179–86.
2. Carrer A, Wellen KE. // *Metabolism and epigenetics: a link cancer cells exploit.* // *Curr Opin Biotechnol.* 2014 Nov 29; 34: 23–29.
3. Chalertpet K, Pakdeechaidan W, Patel V, Mutirangura A, Yanatatsaneejit P // *Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein mediates CCNA1 promoter methylation.* // *Cancer Sci.* 2015 Aug 6. doi: 10.1111/cas.12761.
4. Chavez-Blanco A, Segura-Pacheco B, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, Cetina L, Candelaria M, Cantu D, Gonzalez-Fierro A, Garcia-Lopez P, Zambrano P, Perez-Plasencia C, Cabrera G, Trejo-Becerril C, Angeles E, Duenas-Gonzalez A. // *Histone acetylation and histone deacetylase activity of magnesium valproate in tumor and peripheral blood of patients with cervical cancer. A phase I study.* // *Mol Cancer.* 2005 Jul 7; 4 (1): 22.
5. Chen P, Zhao J, Li G. Histone variants in development and diseases. *J Genet Genomics.* 2013; 40: 355–365.
6. Danam RP, Howell SR, Brent TP, Harris LC. // *Epigenetic regulation of O6-methylguanine DNA methyltransferase gene expression by histone acetylation and methyl-CpG binding proteins.* // *Mol Cancer Ther.* 2005 Jan; 4 (1): 61–9.
7. Haery L, Thompson RC, Gilmore TD // *Histone acetyltransferases and histone deacetylases in B- and T-cell development, physiology and malignancy.* // *Genes Cancer.* 2015 May; 6 (5–6): 184–213.
8. Johannsen E, Lambert PF. *Epigenetics of human papillomaviruses.* *Virology.* 2013; 445: 205–212.
9. Kallestad L, Woods E, Christensen K, Gefroh A, Balakrishnan L, Milavetz B. *Transcription and replication result in distinct epigenetic marks following repression of early gene expression.* *Front Genet.* 2013; 4:140.
10. Lei WW, Zhang KH, Pan XC, Wang DM, Hu Y, Yang YN. et al. *Histone deacetylase 1 and 2 differentially regulate apoptosis by opposing effects on extracellular signal-regulated kinase 1/2.* *Cell Death Dis.* 2010; 1: e44.
11. Li X, Li L, Pandey R, Byun JS, Gardner K, Qin Z, Dou Y. *The histone acetyltransferase MOF is a key regulator of the embryonic stem cell core transcriptional network.* *Cell Stem Cell.* 2012; 11: 163–178.
12. Lin Z, Bazzaro M, Wang MC, Chan KC, Peng S, Roden RB. *Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine cervical cancer treatment.* // *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 15; 15 (2): 570–7.
13. Liu D, Zhou P, Zhang L, Gong W, Huang G, Zheng Y, He F. // *HDAC1/DNMT3A-containing complex is associated with suppression of Oct4 in cervical cancer cells.* // *Biochemistry (Mosc).* 2012 Aug; 77 (8): 934–40.
14. Liu N, Zhao LJ, Li XP, Wang JL, Chai GL, Wei LH. // *Histone deacetylase inhibitors inducing human cervical cancer cell apoptosis by decreasing DNA-methyltransferase 3B.* // *Chin Med J (Engl).* 2012 Sep; 125 (18): 3273–8.
15. Lu Q, Ma D, Zhao S. // *DNA methylation changes in cervical cancers.* // *Methods Mol Biol.* 2012; 863: 155–76.
16. Micelli C, Rastelli G // *Histone deacetylases: structural determinants of inhibitor selectivity.* // *Drug Discov Today.* 2015 Jun; 20 (6): 718–35. doi: 10.1016/j.drudis.2015.01.007. Epub 2015 Feb 14.
17. Mirabello L, Schiffman M, Ghosh A, Rodriguez AC, Vasiljevic N, Wentzensen N, Herrero R, Hildesheim A, Wacholder S, Scibior-Bentkowska D, Burk RD, Lorincz AT. *Elevated methylation of HPV16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia.* *Int J Cancer.* 2013; 132: 1412–1422.
18. Song C, Zhu S, Wu C, Kang J. // *Histone deacetylase (HDAC) 10 suppresses cervical cancer metastasis through inhibition of matrix metalloproteinase (MMP) 2 and 9 expression.* // *J Biol Chem.* 2013 Sep 27; 288 (39): 28021–33. doi: 10.1074/jbc.M113.498758. Epub 2013 Jul 29.
19. Wilson GA, Lechner M, Koflerle A, Caren H, Butcher LM, Feber A, Fenton T, Jay A, Boshoff C, Beck S. *Integrated virus-host methylome analysis in head and neck squamous cell carcinoma.* *Epigenetics.* 2013; 8: 953–961.
20. Wollebo HS, Woldemichaele B, Khalili K, Safak M, White MK. *Epigenetic regulation of polyomavirus JC.* *Virol J.* 2013; 10.

МИОМА МАТКИ. НОВОЕ В РЕШЕНИИ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

М. В. ГАВРИЛОВ, к. м. н., заведующий гинекологическим отделением Клинической больницы №1, АО «Группа компаний «Медси»;

Ю. Э. ДОБРОХОТОВА, заслуженный врач РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области медицины, профессор, д. м. н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ;

Л. Н. АМИНОВА, к. м. н., заведующая гинекологическим отделением Клинической больницы №2, АО «Группа компаний «Медси».

Реферат

Распространенность миомы матки среди женщин репродуктивного возраста достигает 25–70%. Однако фактическую распространенность данного вида нозологии в популяции оценить трудно, поскольку нередко заболевание протекает бессимптомно. Наиболее обсуждаемым методом является миомэктомия лапароскопическим доступом. Наряду с признанной эффективностью метода имеется ряд трудностей. В статье представлены литературные данные по основным направлениям, оптимизирующим лапароскопическую миомэктомию на современном этапе развития этого вида хирургического лечения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, лапароскопия, репродуктивное здоровье.

Abstract

The prevalence of uterine fibroids among women of reproductive age reaches 25-70%, but the actual prevalence of this type of nosology in the population is difficult to estimate, because the disease is often asymptomatic. The most discussed method is laparoscopic myomectomy. Along with the recognized efficiency of the method, there are a number of difficulties. The article presents the literature data on the main areas, optimizing laparoscopic myomectomy at the present stage of development of this type of surgical treatment of uterine fibroids.

Keywords: uterus myoma, myomectomy, laparoscopy, reproductive health

В настоящее время проблеме лечения миомы матки (ММ) посвящены многочисленные работы как зарубежных, так и отечественных авторов [2, 7, 12, 15]. Несмотря на огромное количество публикаций, консенсус в выработке алгоритма лечения ММ по-прежнему не достигнут. Актуальность данной темы определена не только клинической картиной заболевания, проявляющейся в виде синдрома хронической тазовой боли, нарушения функции соседних органов и маточных кровотечений, но и значимостью миомы матки в патогенезе невынашивания беременности и бесплодия [2, 3, 7, 14]. Явная тенденция откладывания беременности на более поздний период, наметившаяся в последнее десятилетие, проявилась в выявлении ММ все в большем проценте наблюдений у женщин с бесплодием. На сегодняшний день хирургический способ лечения, заключающийся в удалении миоматозного узла — миомэктоми (МЭ) — рассматривается многими авторами как один из наиболее эффективных [3, 15].

Выполнять подобные операции лапароскопическим доступом позволяет современный уровень развития эндоскопической хирургии. Многочисленные научные работы по МЭ лапароскопическим доступом и многолетний опыт проведения подобных операций позволяют выделить основные преимущества данного метода по сравнению с традиционной хирургией: быстрая послеоперационная реабилитация больных с восстановлением репродуктивной функции, меньшая выраженность болевого синдрома, сокращение времени госпитализации, а также более быстрое восстановление социальной и физической активности [1, 4, 18]. При этом не выявлено существенных отличий в восстановлении фертильной функции (преждевременных родов, кесаревых сечений, разрывов матки, количества аборт и внематочных беременностей) [14].

Если вопрос с хирургией субсерозных узлов не вызывает трудностей (код классификации FIGO: 5, 6, 7), то в отношении миоматозных узлов интрамуральной локализации (код классификации FIGO: 3, 4) единого мнения нет. Среди акушеров-гинекологов дискуссия о применении МЭ у пациенток фертильного возраста по-прежнему не утихает [2, 7, 15]. Предметом

спора является выбор оперативного доступа в связи с качеством наложения шва на дефект стенки матки после энуклеации узла, что является залогом дальнейшего успешного вынашивания и родоразрешения. Результаты изучения частоты осложнений после 2050 выполненных операций лапароскопическим доступом, опубликованные О. Sizzi и соавт. (2007) доказали, что данная операция не сопряжена с повышенным риском осложнений, в том числе связанных с вынашиванием беременности [15]. Анализ имеющихся литературных данных по частоте разрывов матки во время беременности после МЭ лапароскопическим доступом показал, что в подавляющем большинстве наблюдений была нарушена техника операции на этапе ушивания дефекта маточной стенки и неправильного выбора показаний к проведению подобных операций [12, 22]. Преимущества лапароскопической МЭ в сравнении с традиционным доступом неоспоримы. Однако общепризнано, что данная операция является сложной, требующей соответствующего технического обеспечения и отточенных хирургических навыков [15, 18].

На пути оптимизации методов лапароскопической МЭ можно выделить несколько направлений:

- выбор техники наложения шва на дефект стенки матки после энуклеации миоматозного узла лапароскопическим доступом;
- выбор вида применяемой интраоперационно энергии для диссекции тканей;
- использование дополнительных методик, способствующих снижению объема интраоперационной кровопотери.

На степени повреждающего воздействия на ткани миометрия основывается выбор вида хирургической энергии при выполнении МЭ, что крайне важно с точки зрения возможности быстрого адекватного гемостаза с целью минимизации интраоперационной кровопотери и формирования в дальнейшем полноценного рубца [1]. На современном этапе наиболее обсуждаемыми в литературе являются моно- и биполярная электрокоагуляция, ультразвуковой и радиоволновой скальпели. В исследовании Н. С. Ванке (2008) представленный сравнительный анализ воздействия различных видов хирургической энергии доказал очевидное повреждающее

воздействие монополярной коагуляции на края миометрия, что также отмечено в работе А. И. Ищенко (2010) [1, 2]. В то же время биполярная коагуляция, позволяющая достигать хорошего точечного гемостаза, не позволяет ввиду технологических особенностей выполнять линейные разрезы, что ограничивает ее применение при МЭ [4].

Применение ультразвукового скальпеля, по мнению В. И. Краснопольского (2010), обеспечивает создание тонкого надежного струпа практически при отсутствии перифокальной сосудистой реакции. Также использование этого вида энергии имеет ряд дополнительных

синтетическим шовным материалам длительного периода рассасывания. Одними из наиболее популярных на данный момент являются нити, созданные на основе полигликолевой кислоты. Основными преимуществами данного материала, что отмечено в научных работах, являются почти полное отсутствие воспалительной реакции тканей, высокая прочность, что значительно уменьшает риск возникновения спаечного процесса и способствует формированию полноценного рубца на матке [2–4, 12].

Последние годы в клиническую практику внедряется новый тип шовного материала – самофиксирующиеся безузловые нити. Отли-

СРЕДИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ ДИСКУССИЯ О ПРИМЕНЕНИИ МЭ У ПАЦИЕНТОК ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПО-ПРЕЖНЕМУ НЕ УТИХАЕТ. ПРЕДМЕТОМ СПОРА ЯВЛЯЕТСЯ ВЫБОР ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА В СВЯЗИ С КАЧЕСТВОМ НАЛОЖЕНИЯ ШВА НА ДЕФЕКТ СТЕНКИ МАТКИ ПОСЛЕ ЭНУКЛЕАЦИИ УЗЛА.

преимуществ: отсутствие риска поражения электрическим током соседних органов и хорошая визуализация [4]. Работы Р. Litta и соавт. (2010), С. S. Ou и соавт. (2002) показали, что использование ультразвукового скальпеля позволяет сократить время, затраченное на операцию, снизить объем интраоперационной кровопотери, уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде [9, 16].

Большинство исследователей, рассматривая последовательно все виды энергии, имеющиеся на современном этапе, все же отдают предпочтение ультразвуковому скальпелю как наиболее приемлемому методу при выполнении МЭ лапароскопическим доступом [1, 3, 4, 9, 16].

Этап наложения шва на края раны после энуклеации миоматозного узла принято считать наиболее важным этапом при выполнении лапароскопической МЭ. От скорости и качества наложения шва на миометрий зависит качество формирующегося рубца в дальнейшем, объем интраоперационной кровопотери и послеоперационные осложнения. Виды шовного материала и методы ушивания краев стенки матки после энуклеации миоматозного узла варьируются, единых рекомендаций до настоящего времени не сформировано. В современной хирургии предпочтение отдается атравматическим, ареактивным

особенностью данного материала является, ввиду специального строения нити, отсутствие необходимости завязывания узлов. Опубликованное исследование в эксперименте на животных показало сопоставимость нового материала с традиционно используемыми полифиламентными нитями на основе полигликолевой кислоты при формировании рубцовой ткани и образовании спаек при МЭ [10]. Данный шовный материал последние годы стал широко применяться в различных хирургических областях. В том числе появились данные R. Angioli соавт. (2012), которые доказали значимость применения самофиксирующейся нити при МЭ вследствие сокращения времени операции, объема интраоперационной кровопотери [8]. Скорость наложения шва, равномерное затягивание и правильное натяжение нити в шве, по мнению многих авторов, позволяют достичь оптимальных результатов при ушивании дефекта стенки матки за счет быстрого и адекватного гемостаза, а также снижения повреждающего воздействия на миометрий для дальнейшего формирования полноценного рубца на матке [8].

Как говорилось выше, одним из самых частых и серьезных осложнений при выполнении МЭ лапароскопическим доступом является интраоперационное кровотечение. Различные превен-

тивные методики, способствующие снижению кровопотери, широко обсуждаются и внедряются в практику наряду с модификацией методики ушивания дефекта миометрия после энуклеации узла. Так, например, С. J. Wang и соавт. (2007) в своей работе показали снижение объема кровопотери при введении окситоцина во время лапароскопической МЭ. Однако результаты рандомизированного исследования А. Agostini соавт. (2005) не выявили достоверного отличия [19, 20]. Инфильтративное введение 0,25% раствора бупивакаина с 0,5 мл адреналина оказывает положительное влияние на снижение интраоперационной кровопотери [11]. С этой же

нимая эффективность лапароскопической МЭ и ЭМА. Однако стоит обратить внимание, что если ЭМА сопряжена с меньшим процентом осложнений, то вероятность рецидива ММ значимо выше [25].

Помимо ведения эмболов в сосудистое русло, при котором наступает необратимая окклюзия, разработаны методы по созданию временной окклюзии в бассейне маточной артерии непосредственно перед МЭ. Метод временной окклюзии внутренних подвздошных артерий, запатентованный К. С. Пучковым и соавт. (2009), позволяет временно перекрывать кровоток и в маточных артериях, что снижает перфузию в

ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ВНЕДРЯЕТСЯ НОВЫЙ ТИП ШОВНОГО МАТЕРИАЛА – САМОФИКСИРУЮЩИЕСЯ БЕЗУЗЛОВЫЕ НИТИ. СКОРОСТЬ НАЛОЖЕНИЯ ШВА, РАВНОМЕРНОЕ ЗАТЯГИВАНИЕ И ПРАВИЛЬНОЕ НАТЯЖЕНИЕ НИТИ В ШВЕ, ПО МНЕНИЮ МНОГИХ АВТОРОВ, ПОЗВОЛЯЮТ ДОСТИЧЬ ОПТИМАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

целью вводится вазопрессин в низких концентрациях, который помимо снижения кровопотери позволяет уменьшить частоту использования электрокоагуляции, что способствует сохранению окружающего миометрия и снижению вероятности негативного воздействия [15]. Тем не менее, использование вазоконстрикторов не однозначно, т. к. их применение может затруднять визуализацию поврежденных сосудов, что повышает вероятность возникновения поздних кровотечений, формирования гематом послеоперационных швов, а также воздействие на другие органы и системы также остается нежелательным моментом в применении данных препаратов.

Рядом авторов предлагается использовать дополнительные методики, направленные на уменьшение перфузии матки перед непосредственным удалением узлов без введения вазоконстрикторов с целью минимизации интраоперационной кровопотери при выполнении МЭ. В качестве первого этапа перед лапароскопической МЭ предлагают использовать эмболизацию маточных артерий (ЭМА), которая позволяет на бескровном миометрии [7, 21]. Стоит отметить, что ЭМА рассматривается и как альтернативный метод хирургическому лечению. Между тем опубликованы данные I. T. Manyonda и соавт. (2012), где отмечается срав-

миометрии, тем самым позволяя точно определять границу узла, снизить объем интраоперационной кровопотери, способствуя полноценному ушиванию дефекта миометрия с наложением двух- и трехрядных швов [5]. G. Vercellino и соавт. (2012) доказали в своей работе эффективность клиппирования маточных артерий перед выполнением МЭ, что позволяло значимо снизить уровень интраоперационной кровопотери [17].

Как альтернативу мини-лапаротомии при МЭ можно рассматривать метод hand-assisted, или мануально-ассистированную лапароскопию. Целью использования данного метода является повышение эффективности операции лапароскопическим доступом. При этом производится введение руки хирурга в операционное поле посредством маленького разреза и специального устройства для доступа руки, что позволяет не прибегать к высокому внутрибрюшному давлению и дает больший контроль над операцией, адекватные тактильные ощущения, чего нельзя получить через объектив камеры лапароскопа и инструментальной пальпации. Опубликовано несколько статей, описывающих успешное применение данной методики, в которых авторы подчеркивают значимость мануально-ассистированной лапароскопии при удалении узлов больших размеров, множе-

ственных узлов и атипичной локализации [24].

Появление роботизированной лапароскопической хирургической системы Da Vinci в доступной клинической практике позволило к настоящему времени выполнить достаточное количество операций, чтобы провести сравнительную оценку данной техники с традиционной лапароскопией. Проводилось сравнение робот-ассистированной МЭ и МЭ традиционным лапароскопическим доступом в опубликованном J. Pundig и соавт. (2013) мета-анализе, в котором не выявлено принципиальных отличий двух операций, а отмечен более высокий риск переливания крови при робот-ассистированной операции, а также большая экономическая затратность данного метода. Однако авторы отмечают, что речь идет лишь о кратковременном периоде и не рассматривают отдаленные результаты [23].

Таким образом, миомэктомия лапароскопическим доступом нашла свое применение в хирургическом лечении миомы матки. Оптимального метода и алгоритма операции до настоящего времени, к сожалению, не выработано, что требует дальнейшего изучения. Тем не менее, достигнуты значимые результаты, позволяющие минимизировать риск интраоперационных осложнений и достичь тем самым желаемого результата – сохранения репродуктивного здоровья. ■

Литература

1. Ванке Н. С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки: Дис. ... к. м. н.: 14.00.01 / Н. С. Ванке. ГУЗ МОНИИАГ. – М., 2008. – 118 с.
2. Ищенко А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М.: Издательский дом Видар – М, 2010. – 244 с.
3. Кулаков В. И. Эндоскопия в гинекологии / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.
4. Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 320 с.
5. Пат. 2407467 Российская Федерация, МПК А61В017/42. Способ лапароскопической миомэктомии / К. В. Пучков. - № 2009126946/14, заявл. 13.07.2009, опубли. 27.12.2010 Бюл. № 36. – 8с.
6. Сахаутдинова И. В. Альтернативные подходы у функциональной хирургии матки (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д. м. н.: 14.00.01 / И. В. Сахаутдинова. Башк. Гос. Мед. ун-т. – М., 2009. – 183 с.
7. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 176 с.
8. A new type of absorbable barbed suture for use in laparoscopic myomectomy / R. Angioli [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – Vol. 117(3). – P. 220-223.
9. A randomized controlled study comparing harmonic versus electrosurgery in laparoscopic myomectomy / P. Litta [et al.] // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94(5). – P. 1882-1886.
10. Barbed compared with standard suture: effects on cellular composition and proliferation of the healing wound in the ovine uterus / J. I. Einarsson [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. – Vol. 91(5). – P. 613-619.
11. Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial / Zullo F. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104. – p. 243-249.
12. Developments in techniques for laparoscopic myomectomy / A. Rossetti [et al.] // JSLS. –

2007. — Vol.11(1). — P. 34–40.
13. Einarsson J. I. Barbed vs standard suture: randomized single-blinded comparison of adhesion formation and ease of use in an animal model / J. I. Einarsson, A. T. Grazul-Bilska, K. A. Vonnahme // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2011. — Vol. 18(6). — P. 716–719.
14. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal delivery / R. Seracchioli R. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 2663–2668.
15. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy / O. Sizzi [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2007. — Vol. 14(4). — P. 453–462.
16. Laparoscopic myomectomy technique. Use of colpotomy and the harmonic scalpel / C. S. Ou [et al.] // *J Reprod Med.* — 2002. — Vol. 47(10). — P. 849–853.
17. Laparoscopic temporary clipping of uterine artery during laparoscopic myomectomy / G. Vercellino [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* — 2012. — Vol. 286(5). — P. 1181–1186.
18. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain / A. Holzer [et al.] // *Anesth Analg.* — 2006. — Vol. 102(5). — P. 1480–1484.
19. Oxytocin during myomectomy: a randomized study / A. Agostini [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2005. — Vol. 118. — P. 235–238.
20. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss / C.J. Wang [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 184–188.
21. Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy / E. Dumoussset [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* — 2008. — Vol. 31(3). — P. 514–520.
22. Report of 7 uterine rupture cases after laparoscopic myomectomy: update of the literature / G. Pistofidis [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2012. — Vol. 19(6). — P. 762–7.
23. Robotic-Assisted Laparoscopic vs Abdominal and Laparoscopic Myomectomy: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Pundir [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 27: S1553–4650(12)01383–0.
24. Tusheva O. A., Cohen S. L., Einarsson J. I. Hand-assisted approach to laparoscopic myomectomy and hysterectomy // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2013. — Vol. 20(2). — P. 234–237.
25. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life—results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I. T. Manyonda [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* — 2012. — Vol. 35(3). — P. 530–536.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

А. Л. УНАНЯН, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;

И. С. СИДОРОВА, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;

Т. Д. ГУРИЕВ, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Ключевые слова: миома матки, медикаментозная терапия, хирургическое лечение, анемия.

Основными методами лечения больных миомой матки являются медикаментозный и хирургический. Наиболее эффективный подход к лечению – персонализированная тактика с учетом индивидуальных особенностей конкретного клинического наблюдения (1–43).

Выбор тактики и метода лечения пациенток миомой матки зависят от ряда факторов:

- от возраста;
- тяжести клинической картины;
- количества родов и репродуктивных планов;
- количества и локализации миоматозных узлов;
- риска малигнизации и клинико-патогенетического варианта опухоли.

Показаниями к хирургическому лечению

больных миомой матки являются:

- большие размеры миомы матки (более 12 недель);
- субмукозный узел;
- субсерозный узел 0 типа;
- межсвязочное и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы;
- быстрый рост миомы матки (увеличение более чем на 4 недели в течение года);
- рост миомы матки в постменопаузе;
- мено-метрорагии, приводящие к железодефицитной анемии;
- хронические тазовые боли;
- нарушение функций соседних органов;
- бесплодие и привычное невынашивание беременности (при отсутствии других причин);
- экспульсия подслизистого миоматозного узла – показание к экстренной операции;
- дегенеративные изменения в миоме

матки, обусловленные нарушением кровообращения, сопровождающиеся признаками воспаления и симптомами «острого живота» (при условии неэффективности проводимой противовоспалительной терапии) – показание к экстренной операции.

В клинической практике, как правило, основанием для хирургического лечения является сочетание двух и более вышеперечисленных показаний.

Перед гистерэктомией необходимо проведение морфологической оценки состояния эндометрия для исключения злокачественной

– фактор, на фоне которого увеличивается частота интра- и послеоперационных осложнений, в частности, может увеличиваться объем интраоперационной кровопотери, возрастает длительность заживления послеоперационной раны, увеличивается частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В связи с чем проведение антианемической терапии наиболее эффективно на этапе предоперационной подготовки.

При анемии с уровнем гемоглобина менее 80 г/л перед операцией наряду с антианемической терапией следует провести лечение улипристалом ацетатом в течение трех месяцев.

ДЛЯ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИОМЫ МАТКИ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВЕДЕНИЕ КАК ТРАНСВАГИНАЛЬНОГО, ТАК И ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОГО УЗИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА, А В РЯДЕ СЛУЧАЕВ ТАКЖЕ И ГИДРОСОНОГРАФИИ, ОСОБЕННО ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ДЕФОРМАЦИИ МИОМАТОЗНОГО УЗЛА ПОЛОСТИ МАТКИ.

трансформации слизистой оболочки матки.

При мено-метроррагии целесообразно исключение анемии и дефицита железа. Значимыми диагностическими критериями железодефицитной анемии являются:

- цветовой показатель меньше 0,8 (гипохромная анемия);
- среднее содержание Hb в эритроците (MCH) менее 26 пг;
- средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) менее 300 г/л;
- средний объем эритроцита (MCV) менее 79 фл;
- концентрация железа в сыворотке крови менее 12 мкмоль/л;
- процент насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 20%;
- общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) более 85 мкмоль/л;
- содержание ферритина сыворотки (ФС) менее 30 мкг/л (10,14,17).

Определения последних двух критериев являются наиболее признанными лабораторными признаками дефицита железа в организме. Вышеуказанные диагностические показатели следует устанавливать до начала терапии железосодержащими препаратами.

Железодефицитная анемия при миоме матки

Отсутствие менструальных кровотечений во время приема улипристала ацетата дополнительно позволяет достичь нормального уровня гемоглобина к моменту оперативного лечения.

Для топической диагностики миомы матки целесообразно проведение как трансвагинального, так и трансабдоминального УЗИ органов малого таза, а в ряде случаев также и гидросонографии, особенно для оценки степени деформации миоматозного узла полости матки.

При ультразвуковой визуализации более четырех низко расположенных миоматозных узлов (не исключая их забрюшинное расположение) следует дополнительно провести МРТ или КТ для выбора наиболее оптимального оперативного доступа.

С целью уточнения состояния мочевыводящих путей и функции почек у больных с большими размерами миомы матки, межсвязочной и шеечной локализацией миоматозных узлов следует провести экскреторную урографию.

Радикальным способом оперативного лечения больных миомой матки является экстирпация матки. Проведение надвлагалищной ампутации матки допустимо после исключения патологии шейки матки путем проведения цитологического исследования, ВПЧ-тестирования, кольпоскопии и биопсии шейки матки по показаниям.

С учетом взаимопотенцированного пролиферативного потенциала при сочетании миомы матки с аденомиозом более целесообразна экстирпация матки, так как надвлагалищная ампутация может послужить причиной необходимости еще одной операции (удаления культи шейки матки и др.), что чревато большей вероятностью осложнений ввиду развития послеоперационного спаечного процесса, нередко с вовлечением мочевых путей.

В настоящее время отсутствуют научные данные высокой степени доказанности о различии между экстирпацией и надвлагалищной ампутацией матки с позиции отрицательного

Следует отметить, что вышеуказанные границы объема и массы матки при гистерэктомии влагалищным или лапароскопическим доступом условны, а выбор конкретного доступа в большей степени зависит от квалификации хирурга и оснащенности операционной.

В репродуктивном возрасте при наличии показаний к хирургическому лечению больных миомой матки, как правило, проводят миомэктомию. Кроме того, показанием к миомэктомии является также бесплодие или невынашивание беременности при отсутствии других причин (кроме миомы матки), обуславливающих указанные репродуктивные нарушения.

ПРИОРИТЕТНЫМ ДОСТУПОМ ДЛЯ ГИСТЕРЭКТОМИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВЛАГАЛИЩНЫЙ, КОТОРЫЙ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ МЕНЬШЕЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ОПЕРАЦИИ И СТЕПЕНЬЮ КРОВОПОТЕРИ, НИЗКОЙ ЧАСТОТОЙ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ГИСТЕРЭКТОМИЕЙ.

воздействия на сексуальную функцию и состояние мочевыводящих путей, а также влияния на качество жизни.

Наиболее приоритетным доступом для гистерэктомии является влагалищный, который характеризуется меньшей длительностью операции и степенью кровопотери, низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с гистерэктомией, осуществленной лапаротомным или лапароскопическим доступом.

Условиями для гистерэктомии влагалищным доступом являются:

- отсутствие выраженного спаечного процесса и ограниченной подвижности матки;
- отсутствие необходимости сочетанных операций на придатках матки;
- достаточная емкость влагалища;
- размер матки, соответствующий менее 16 неделям, и масса матки менее 700 г.

При отсутствии условий для выполнения влагалищной гистерэктомии следует отдать предпочтение лапароскопическому доступу, имеющему преимущества перед лапаротомным.

Показанием для лапаротомической гистерэктомии является размер миоматозно измененной матки более 24 недель и массы более 1500 г.

Риск рецидивирования после миомэктомии значительно выше у больных с множественной миомой матки.

Выбор доступа при миомэктомии обусловлен не только размером и локализацией миомы матки, но и опытом хирурга, а также технической обеспеченностью операционной.

Интрамуральные бессимптомные миомы размерами более 4–5 см негативно влияют на частоту наступления беременности и должны быть удалены перед ЭКО. Симптомная миома матки любой локализации и размеров должна быть удалена на этапе планирования беременности.

Гистерорезектоскопией с возможным использованием внутриматочного морцеллятора, как правило, удается удалять подслизистые миоматозные узлы (0–II типа ESGE), не превышающие 5–6 см в диаметре.

В случае возникновения технических трудностей при миомэктомии и невозможности полного удаления подслизистого узла II типа целесообразно проведение двухэтапной операции. После первого этапа гистерорезектоскопической миомэктомии (неполной) назначают терапию агонистами гонадолиберина или улипристалом ацетата в течение трех месяцев, что способствует миграции не удаленных остатков миомы

в полость матки и существенно облегчает проведение повторной гистерорезектоскопии.

В пременопаузальном возрасте гистероскопическую миомэктомию целесообразно сочетать с резекцией эндометрия.

Лапароскопическую миомэктомию оправдано проводить при единичных подбрюшинных и межмышечных миоматозных узлах размерами до 20 см. При множественных межмышечных миоматозных узлах различной локализации целесообразно проведение лапаротомического доступа с целью энуклеации их с помощью дополнительных разрезов миометрия в ложе основного узла.

мости от размеров и локализации миоматозных узлов, подвергшихся удалению.

Послеоперационное (после миомэктомии) применение агонистов гонадолиберина не рекомендовано в связи с ухудшением кровоснабжения матки и, соответственно, нарушением формирования полноценного рубца на матке.

Следует отметить, что эмболизацию маточных артерий (ЭМА) не следует противопоставлять ни хирургическому, ни медикаментозному лечению. Наоборот, во многих случаях указанные методы дополняют друг друга. В частности, ЭМА может быть первым этапом перед хирургическим лечением и способствует суще-

ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕЖМЫШЕЧНЫХ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛАХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВЕДЕНИЕ ЛАПАРОТОМИЧЕСКОГО ДОСТУПА С ЦЕЛЮ ЭНУКЛЕАЦИИ ИХ С ПОМОЩЬЮ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ РАЗРЕЗОВ МИОМЕТРИЯ В ЛОЖЕ ОСНОВНОГО УЗЛА.

Единичные подбрюшинные или межмышечные узлы, исходящие из задней стенки матки, допустимо удалять при влагиалищном доступе через кольпотомное отверстие.

Однако следует отметить, что размер и количество узлов не всегда являются однозначным критерием при выборе доступа для миомэктомии. Как правило, выбор остается за хирургом, основываясь на его личном врачебном опыте и квалификации.

После миомэктомии рана на матке должна зашиваться послойно вне зависимости от вида доступа.

Целесообразно после миомэктомии при выписке больной (планирующей беременность) предоставить подробный протокол проведенной операции.

Наиболее успешными способами профилактики послеоперационного спаечного процесса после миомэктомии являются барьерные способы (сетки, гели, растворы), обеспечивающие временное отграничение раны от прилежащих к ней анатомических структур.

После гистерэктомии рекомендуется отказаться от половой жизни в течение 1–2 месяцев. После миомэктомии с целью предохранения от беременности следует принимать оральные контрацептивы не менее 6–12 месяцев в зависи-

тельному уменьшению степени интраоперационной кровопотери.

Выбор метода медикаментозной терапии миомы матки должен быть обусловлен персонализированным анализом соотношения риск – польза.

При клинических проявлениях миомы матки (аномальные маточные кровотечения, болевой синдром и др.) первая линия терапии – медикаментозное лечение, главной целью которого является подавление клинических симптомов.

Первая линия терапии при подслизистых миоматозных узлах – хирургическое лечение.

Медикаментозная терапия при бессимптомном течении миомы матки, как правило, нецелесообразна, кроме случаев больших размеров опухоли, в качестве предоперационной подготовки. Следует иметь в виду, что ни один из существующих препаратов не приводит к полной ликвидации опухолевого узла.

В качестве негормональных препаратов первой линии при аномальных маточных кровотечениях применяются антифибринолитики.

Гемостатический препарат транексамовая кислота является синтетическим ингибитором фибринолиза – ингибитор перехода плазминогена в плазмин. Применение транексамовой кислоты имеет доказанную лечебную эффектив-

ность при маточных кровотечениях, обусловленных миомой матки. Согласно данным FDA, оптимальная суточная доза составляет 3,9–4,0 г, длительность приема – до 5 дней.

Применение ВМС с левоноргестрелом при миоме матки (кроме подслизистых узлов) уменьшает степень выраженности маточных кровотечений, возникших вследствие патологии эндометрия.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) эффективны в случаях болевых ощущений, ассоциированных с асептическим некрозом в миоматозных узлах. НПВС могут способствовать уменьшению степени кровоте-

симптомы, снижение минеральной плотности кости и др. Однако после прекращения лечения уже через 2–3 месяца узлы миомы возвращаются к своим первоначальным размерам, а нередко и превышают их.

Add-back терапия с использованием эстрогенов на фоне лечения с применением агонистов гонадолиберина приводит к менее выраженному уменьшению объема миомы, чем при изолированном приеме агонистов.

Использование даназола при терапии миомы матки менее эффективно, чем применение агонистов гонадолиберина, и сопровождается большим количеством побочных эффектов.

ADD-BACK ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭСТРОГЕНОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АГОНИСТОВ ГОНАДОЛИБЕРИНА ПРИВОДИТ К МЕНЕЕ ВЫРАЖЕННОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ОБЪЕМА МИОМЫ, ЧЕМ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПРИЕМЕ АГОНИСТОВ.

чений, но значительно в меньшей степени, чем транексамовая кислота или ВМС с левоноргестрелом. Вышеуказанный спектр действий НПВС обусловлен снижением активности циклооксигеназы-2 и уровня простагландинов, которые повышены у женщин с меноррагией и/или дисменореей.

Наличие миомы матки не является противопоказанием для приема оральных контрацептивов. Нет убедительных доказательств того, что комбинированные оральные контрацептивы могут способствовать росту миоматозных узлов, ровно, как и их уменьшению.

Бессимптомные миомы матки интрамуральной локализации не являются противопоказанием к заместительной гормональной терапии, так как отсутствуют однозначные доказанные данные о влиянии ЗГТ на рост миомы.

Агонисты гонадолиберина (а-ГнРГ) – это синтетические пептиды, по своей структуре очень схожие с природным гонадолиберином. Агонисты гонадолиберина могут использоваться в качестве средств для уменьшения размера миомы перед оперативным вмешательством. Продолжительность предоперационной терапии ограничена до трех месяцев вследствие побочных эффектов, обусловленных выраженной гипоэстрогенией – менопаузальные

Антагонисты ГнРГ не рекомендуются в качестве лекарственных средств для лечения миомы матки. Однако их применение не противопоказано при использовании вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с миомой матки. Антагонисты ГнРГ приводят к уменьшению объема матки, не приводя к уменьшению объема миоматозного узла.

Ингибиторы ароматазы (letrozole, anastrozole, exemestane) оказывают влияние на уменьшение объема миоматозных узлов и симптоматику. Однако в целом их применение в лечении миомы матки не рекомендуется в связи с возможностью развития тяжелых побочных эффектов («приливы жара», остеопороз, повышение АД, тромбоемболии, артралгии и т. д.). Механизм действия ингибиторов ароматазы обусловлен снижением синтеза эстрогена, а затем эстрадиола из андрогенов (андростендиона).

Миома матки в отличие от неизмененного миометрия характеризуется более высокой экспрессией рецепторов, как эстрогенов, так и прогестерона. Миома матки – прогестерон-зависимый патологический процесс.

Антагонист прогестерона мифепристон способствует уменьшению размеров и подавлению симптомов миомы, однако при этом имеет место высокий риск возникновения гипер-

плазии эндометрия.

Относительно новым подходом к медикаментозной терапии миомы матки является применение препаратов группы селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП), в частности, перорального синтетического СМРП – улипристала ацетата. В настоящее время улипристала ацетат применяется в качестве предоперационной терапии у больных с миомой матки с целью уменьшения размеров узлов в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у женщин в период перименопаузы с симптомной миомой, а также для контроля маточных кровотечений у женщин с миомой матки в период предоперационной подготовки.

В ближайшей перспективе препарат, по-видимому, может быть рекомендован для долгосрочной терапии в качестве эффективного лекарственного средства для торможения роста миоматозных узлов путем проведения многократных курсов до наступления менопаузы. ■

Литература

1. Адамян Л. В., Киселев С. И., Зурабиани З. Р. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. – М., 1997. – Т. 1. – с. 200–204.
2. Адамян Л. В., Обельчак И. С., Мышенкова С. А., Мурватов К. Д., Осипов Н. Г., Сахаутдинова И. В. Лечение миомы матки путем рентгенэндова-скулярной эмболизации маточных артерий. *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»*. – М., 2004. – с. 277.
3. Барто Р. А., Чечнева М. А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза // *Альманах клинической медицины*. – 2015. – №. 37. – с. 93–99.
4. Власов П. Н. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности // *Альманах клинической медицины*. – 2001. – №. 4. – с. 251–254.
5. Гурьев Т. Д., Сидорова И. С., Унанян А. Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. М: МИА. – 2012. – 256 с.
6. Давыдов А. И., Панкратов В. В., Ягудаева И. П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – №10 (6). – с. 13–21.
7. Коган Е. А., Унанян А. Л., Демура Т. А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза / *Арх. пат.* – 2008. – Т. 70, № 5. – с. 8–12.
8. Решетникова Т. Б., Панарин О. В. Особенности клинического течения буллезных дерматозов на фоне онкопатологии // *Альманах клинической медицины*. – 2006. – №. 9. – с. 113–116.
9. Руденков М. Н., Рябов В. Ф. Регионарные методы обезболивания в акушерской практике районной больницы // *Альманах клинической медицины*. – 2005. – №. 8–1. – с. 278–281.
10. Сидорова И. С., Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) // Под ред. И. С. Сидоровой. М.: Медицинское информационное

- агентство.
11. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М., Бахтияров К. Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2003. – N2 (3). – с. 5–9.
 12. Сухих Г. Т., Becker-Kojic Z., Коган Е. А., Демура Т. А., Файзуллина Н. М., Низяева Н. В., Аскольская С. И., Попов Ю. В. Особенности экспрессии и внутриклеточной локализации АСА и TRA-1-81 в гладкомышечных опухолях матки. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* – 2013. – № 2 – с. 63–68.
 13. Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. *М., 2013: 319 с: ил.*
 14. Унанян А. Л. Сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом, вопросы патогенеза и диагностики сочетанной патологии // Автореф. дисс. к. м. н. – М. – 2001, 25 с.
 15. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. – 2012.
 16. Alka Kriplani, Divya Awasthi, Vidushi Kulshrestha, Nutan Agarwal Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma *Int J Gynecol Obstet* (2011). – 2011. – 07.031.
 17. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013; 369: P.1344–55.
 18. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet. Gynecol.* – 2012. – 206(3). – 211.1 – 211.9.
 19. Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *FertilSteril* 2011; 95: P. 9–12.
 20. Ciavattini A et al. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013.
 21. Croxtall J.D. Ulipristal acetate: in uterine fibroids // *Drugs.* – 2012. – Vol. 72 N8. – P. 1075 – 1085.
 22. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* – 2012. – 366. – P. 409–420.
 23. Donnez J, Tomaszewski J, Vasquez F, et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* – 2012. – 366. – P. 421–432.
 24. Donnez J., Tomaszewski J., Vasquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 421–32.
 25. Duhan N, Sirohriwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2010. – 152. – P. 119–125.
 26. Duhan N., Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – Vol. 171, № 2. – P. 329–332.
 27. Eder S, Baker J, Gersten J, Mabey RG, Adomako TL. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Womens Health (LondEngl).* – 2013. – Jul; 9(4). – P. 397–403.
 28. Giraudet G., Lucot J.P. [et al.] Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause // *Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2011. – Vol. 40, №8. – P. 902–917.
 29. Henri Marret, Xavier Fritel, Lobna Ouldamer et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines/ *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*/ – 165. – 2012, – P. 156–164.
 30. Horak P., Mara M., Dunder P. et al. / Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo. *International Journal of Endocrinology.* – 2012. – Article ID 436174, 6 pages doi: 10.1155/2012/436174.
 31. Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012. – 116, – P. 35–38.
 32. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Review). 2011 *The Cochrane Collaboration.*

- Published by John Wiley & Sons, Ltd. P. 98.
33. Lukes AS, Freeman EW, Van Drie D, Baker J, Adomako TL. Safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding: an open-label extension study. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Sep; 7 (5): 591–8.
 34. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Michael S. Broder, Ian S. Fraser; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011 – 113. – P 3–13.
 35. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H; CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec – 165 (2). – P. 156–64.
 36. Md. Soriful Islam, Olga Protic, Stefano Raffaele Giannubilo, Paolo Toti, Andrea Luigi Tranquilli, Felice Petraglia, Mario Castellucci, And Pasquapina Ciarmela «Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic Options» *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013. – 98(3). – P. 921–934.
 37. Muse K, Lukes AS, Gersten J, Waldbaum A, Mabey RG, Trott E. Long-term evaluation of safety and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding treated with oral tranexamic acid. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Nov; 7(6): 699–707. doi: 10.2217/whe.11.65. Epub 2011 Aug 25.
 38. National Guideline Clearinghouse ACR Appropriateness Criteria* radiologic management of uterine leiomyomas. 2012.
 39. Radosa M. P., Winzer H. et al. Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction / *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2012. – Vol. 162, №2. – P. 192–196.
 40. Roger rio Bonassi Machado, Isadora Matias de Souza, Amanda Beltrame, Carine Rejane Bernardes, Mariana Spagnuolo Morimoto, and Narayana Santana The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29 (5): 492–495.
 41. Sabry M. Al-Hendy A., Schwartz L.B. et al. Innovative Oral Treatments of Uterine Leiomyoma / *Obstetrics and Gynecology International Volume*. – 2012, Article ID 943635 doi: 10.1155/2012/943635.
 42. Segars JH et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014.
 43. Williams A., Giant M. PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA (ulipristal acetate). *Pathologist's guide. Medical Information Service Preglem S. A. Geneva, Switzerland*, 2012.

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

М. А. ЧЕЧНЕВА, д. м. н., руководитель отделения перинатальной диагностики;
С. Н. ЛЫСЕНКО, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории перинатальной диагностики;
В. А. ПЕТРУХИН, д. м. н., профессор, руководитель акушерского физиологического отделения;
Ф. Ф. БУРУМКУЛОВА, д. м. н., старший научный сотрудник терапевтической группы;
Л. Б. ЕРМАКОВА, аспирант лаборатории перинатальной диагностики.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Реферат

Статья посвящена оценке значимости висцеральных признаков диабетической фетопатии у беременных с сахарным диабетом при эхографическом исследовании. Методика может быть применена во II и III триместрах гестации.

Выявляемые висцеральные признаки диабетической фетопатии показывают, что сахарный диабет у матери ведет к формированию полиорганных нарушений у плода, степень компенсации их определяет состояние новорожденного.

Ключевые слова: Ультразвуковое исследование, беременность, диабетическая фетопатия, висцеральные признаки.

Abstract

The article is devoted to the assessment of the significance of visceral signs of diabetic fetopathy and determine the maturity of the fetus in pregnant women with diabetes mellitus during ultrasound examination. The technique can be applied in the second and third trimesters of gestation. Identify visceral signs of diabetic fetopathy show that diabetes in the mother leads to the formation of multiple organ abnormalities in the fetus, and the degree of their compensation determines the condition of the newborn.

Keywords: ultrasonography, pregnancy, diabetic fetopathy, visceral signs.

Введение

Распространенность сахарного диабета среди беременных в настоящее время составляет до 15%, при этом 2/3 приходится на гестационный сахарный диабет (ГСД). Распространенность ГСД в Московской области – около 4% [1].

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, связанное с абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме и выражающееся в повышении уровня глюкозы в плазме крови. ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, связанной с повышением резистентности к инсулину.

Повышение уровня гликемии у матери приводит к развитию макросомии и синдрома диабетической фетопатии (ДФ) у плода и новорожденного вне зависимости от причины, приводящей к развитию диабета, будь то относительный дефицит инсулина или инсулинорезистентность. Гипергликемия матери повышает частоту детской заболеваемости, вероятность развития гиперинсулинизма и постнатальной гипогликемии, полицитемии и гипербилирубинемии, а также респираторного дистресс-синдрома и неврологических нарушений, а в отдаленном периоде – ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Риск макросомии непосредственно связан с материнской гипергликемией (в два раза выше, чем в популяции) [2]. Помимо материнской гипергликемии и гиперинсулинемии плода, инсулиноподобные факторы роста и адипоцитокины жировой ткани и плаценты являются факторами, замыкающими порочный круг диабетической фетопатии.

До внедрения в практику Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» в 96,6% лабораторная диагностика гестационного диабета проводилась с запозданием, при этом в 62,1% наблюдений показаниями к ней служили УЗИ признаков, макросомии и ДФ плода [3].

Ранее проведенные исследования показали, что формирование макросомии плода может быть заподозрено с 22–24 недель беременности, а достоверно может быть выявлено при УЗИ уже в 27–28 недель гестации при оценке висце-

ральных признаков [1]. Выявление признаков эндокринопатии плода, даже без указания на наличие диабета у беременной, служит поводом для направления ее к эндокринологу и акушеру и дальнейшего обследования с целью исключения гестационного диабета [9]. Основным методом диагностики диабетической фетопатии в настоящее время служит ультразвуковое исследование.

Цель исследования

Оценка значимости висцеральных признаков для характеристики тяжести диабетической фетопатии.

Материалы и методы

Эхографические исследования производились с использованием ультразвуковых сканеров ACCUVIX V-20 фирмы MEDISON мультисекторным абдоминальным датчиком. Изучено течение беременности и исход родов 800 пациенток с СД и ГСД. Проведены ультразвуковые исследования в сроки от 22 до 40 недель беременности. Расширенная фетометрия включала более 40 параметров: линейные измерения, расчет коэффициентов пропорциональности, индексы анатомических соотношений, относительную эхографическую плотность тканей. Для выявления висцеральных признаков диабетической фетопатии оценивали как традиционные (толщину подкожной клетчатки, буккальный коэффициент, признаки кардиомегалии, гепатомегалии, спленомегалии) [6], так и ранее не используемые параметры (увеличение надпочечников и поджелудочной железы плода). ДФ была выявлена у 259 (32,4%) новорожденных, при этом у 67 (8,4%) детей – в тяжелой форме.

Анализ и статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием стандартных и оригинальных компьютерных программ. Все полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel, Statistica SPSS 7,5 for Windows, WMW. В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы математической статистики. Сравнение групп наблюдения друг с другом производили с помощью ряда непара-

метрических критериев (Уилкоксона—Манна—Уитни, Смирнова, Фишера, Хи-квадрат).

Результаты исследования

Основой ранней диагностики диабетической фетопатии является своевременное выявление макросомии. Под термином «макросомия плода» подразумевается не только рождение ребенка с весом более 4000 г, но и случаи превышения 90 перцентиля массы в различные сроки гестации. С практической точки зрения выделяют два типа макросомии:

- Симметричный тип макросомии

общего повышения массы мягких тканей. Этот тип характеризуется увеличением размеров груди и живота при относительно небольших размерах головы.

По данным литературы, частота асимметричной макросомии при СД, в зависимости от компенсации материнской гипергликемии, составляет 5,3–35%. В нашем исследовании частота макросомии у пациенток с ГСД составила 35,6%. Полиорганные нарушения у плода проявляются в виде утолщения подкожного жирового слоя, увеличения буккального коэффициента, увеличения размеров печени и селезенки, кардиомегалии, кардиопатии [6, 9],

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ ВЫЯВЛЯЛОСЬ УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ПОДКОЖНОГО СЛОЯ ШЕИ, В НАШЕМ ИССЛЕДОВАНИИ ОН ВЫЯВЛЕН В 92% НАБЛЮДЕНИЙ.

(примерно 70% случаев), который является конституциональным. В этом случае ускоренный рост плода является генетически детерминированным, не определяется материнским уровнем гликемии и характеризуется пропорциональным увеличением всех фетометрических показателей [6, 9].

- Асимметричный тип макросомии, который наблюдается при диабетической фетопатии. Для него характерно наличие избыточной массы плода в результате

гиперплазии коры надпочечников и увеличения поджелудочной железы

Увеличение подкожного жирового слоя определялось в теменной области головки, области шеи и живота. Измерение толщины подкожного жирового слоя в области теменных костей проводилось на стандартном срезе головки плода в проекции теменных бугров на уровне измерения БПР. Толщина подкожного слоя в области шеи измерялась на срединном сагитальном срезе головы и шеи по ее дорсальной поверхности на уровне 1–3 шейных позвонков.

Таблица 1. Толщина подкожной клетчатки плода в III триместре беременности

Недели гестации	Толщина п/к клетчатки (см)		
	Голова	Шея	Живот
32–33	0,19	0,33	0,35
34–35	0,21	0,38	0,48
36–37	0,22	0,38	0,51
38–40	0,23	0,38	0,51

Измерение толщины подкожного слоя живота проводилось по передней дуге окружности (передняя брюшная стенка) на стандартном срезе живота с одновременной визуализацией желудка и внутрибрюшного отдела пупочной вены. Верхние пограничные значения показателей толщины подкожного слоя в третьем триместре представлены в таблице 1.

Наиболее часто при диагностике диабетической фетопатии выявлялось увеличение толщины подкожного слоя шеи (рис.1), в нашем исследовании он выявлен в 92% наблю-

Рисунок 1. Избыточная шейная складка. Сагитальное сечение на уровне задней поверхности шейного отдела позвоночника плода

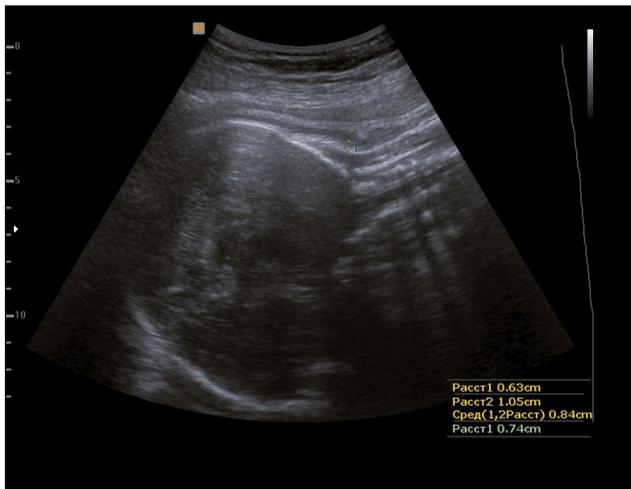


Рисунок 2. Утолщение подкожной клетчатки в области живота. Поперечное сечение живота на уровне желудка плода



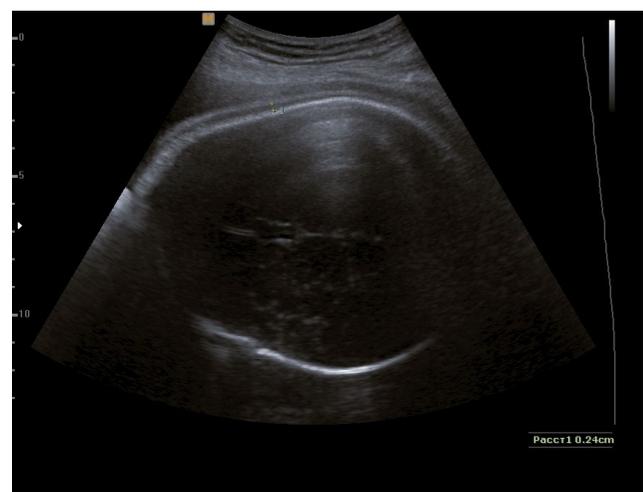
дений. Следующим по частоте и диагностической значимости служило утолщение подкожной клетчатки в области живота (рис.2), встречалось в 89% наблюдений.

Увеличение подкожного жирового слоя проявляется также в увеличении буккального коэффициента за счет избыточного накопления подкожной клетчатки в жировых комочках Биша. Комочки Биша (жировые тела Биша) – инкапсулированные жировые образования, располагающиеся между щечной мышцей и поверхностными мышцами лица (жевательной, большой и малой

Рисунок 3. Измерение размера щек плода. Увеличение буккального коэффициента



Рисунок 4. Поперечное сечение головки плода на уровне таламуса. «Двойной контур головки»



скуловыми) с каждой стороны (рис. 3).

Увеличение буккального коэффициента определялось как отношение бипариетального размера головки к поперечному диаметру щек плода. Поперечный диаметр щек плода измерялся на уровне уголков рта плода или по наружным краям альвеолярной дуги, от наружного края одной щеки до наружного края другой. Увеличение буккального индекса выявлялось в 55% наблюдений при диабетической фетопатии. Верхние пограничные значения показателей в третьем триместре представлены в таблице 2.

В последнюю очередь происходило утолщение подкожной клетчатки в области свода

ляли при продольном сканировании на уровне средней ключичной линии справа от диафрагмы до нижнего края печени.

Длиной селезенки считали наибольший ее прямой размер, шириной – перпендикуляр к длине на уровне ворот (рис. 6). Для оценки результатов измерений нами использовались номограммы, предложенные В. Н. Демидовым и соавторами [4, 5].

Наиболее часто встречалось у плодов с диабетической фетопатией увеличение длины селезенки, которое выявлено в 67% исследований. Следующий по частоте признак – увеличение поперечного размера печени (59%), высота

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЛОСЬ У ПЛОДОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИЕЙ УВЕЛИЧЕНИЕ ДЛИНЫ СЕЛЕЗЕНКИ, КОТОРОЕ ВЫЯВЛЕНО В 67% ИССЛЕДОВАНИЙ. СЛЕДУЮЩИЙ ПО ЧАСТОТЕ ПРИЗНАК – УВЕЛИЧЕНИЕ ПОПЕРЕЧНОГО РАЗМЕРА ПЕЧЕНИ (59%), ВЫСОТА ПЕЧЕНИ БЫЛА УВЕЛИЧЕНА У 51% ПЛОДОВ.

череп, формирующее характерный признак фетопатии – «двойной контур головки», выявленный в наших исследованиях в 52% наблюдений (рис. 4).

Гепатомегалия и спленомегалия служат наиболее характерными признаками диабетической висцеромегалии. Измерение размеров печени и селезенки проводилось по стандартной методике, предложенной В. Н. Демидовым и соавторами [4, 5]. Поперечник печени измеряли при поперечном сканировании туловища плода путем определения расстояния между наиболее удаленными точками правой и левой доли (рис. 5). Высоту (правой доли) опреде-

печени была увеличена у 51% плодов. Увеличение поперечного размера селезенки было обнаружено всего в 37% наблюдений. Таким образом, ранним критерием фетопатии при увеличении окружности живота плода служит увеличение длины селезенки, которое появляется до возникновения гепатомегалии и увеличения диаметра живота более 90 перцентиля.

Гипертрофическая кардиопатия и увеличения размеров сердца плода обусловлены изменениями плодовой гемодинамики. У новорожденных с диабетической фетопатией выявлены гиперволемия (увеличение ОЦК в 1,5 раза в сравнении с нормой); полицитемия (венозный

Таблица 2. Величина буккального индекса плода в III триместре беременности

Недели гестации	Буккальный индекс
32–33	0,83
34–35	0,89
36–37	0,91
38–40	0,93

Таблица 3. Величина межжелудочковой перегородки плода в III триместре беременности

Недели гестации	Толщина МЖП (см)
32–33	0,42
34–35	0,44
36–37	0,47
38–40	0,51

гематокрит более 65%), гипопроteinемия со снижением белка ниже 50 г/л, гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л [2].

Аntenatalно кардиомегалию определяли по величине кардиоторакального индекса более 25%. Измерение кардиоторакального индекса проводили по общепринятой методике на уровне четырехкамерного среза сердца [5, 7]. Вычисляли отношение площади сечения сердца к площади сечения грудной клетки. Наиболее характерным эхографическим признаком кардиопатии служило утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу (рис. 7).

Рисунок 5. Поперечное сечение живота плода. Гепатомегалия



Рисунок 6. Поперечное сечение живота плода на уровне желудка. Спленомегалия



Измерение проводили в М-режиме в базальной трети МЖП. М-линия устанавливалась параллельно митральному и трехстворчатому клапанам. Верхние пограничные значения показателей в третьем триместре представлены в таблице 3.

Увеличение толщины МЖП у плодов с ДФ выявлено в 51% наблюдений. Кардиомегалия в виде увеличения кардиоторакального индекса более 25% отмечалась в 22% исследований.

Исследование надпочечника как маркера функционального состояния плода имеет эмбриологические и морфологические обоснования.

Рисунок 7. Кардиопатия плода. М-режим. Толщина МЖП в базальной трети

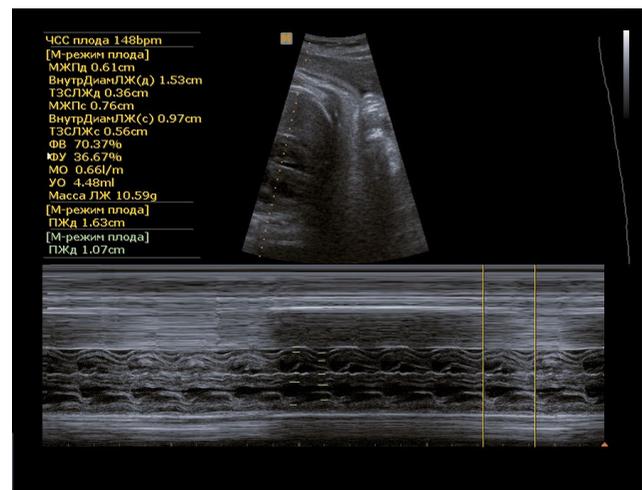


Рисунок 8. Срез по длинной оси надпочечника плода. Измерение надпочечникового коэффициента



Известно, что кора надпочечников плода играет первостепенную роль в модуляции эндокринной связи матери и плода. Развитие и функция коры надпочечников плода коррелируют с производством плацентарных стероидных гормонов (т. е. эстрогенов, кортизола и альдостерона), созреванием плода, и постнатальной адаптацией [8]. Формирование коркового и мозгового веществ надпочечников идет независимыми друг от друга путями. Кортикостероидное вещество дифференцируется намного раньше, и к середине беременности кора составляет 80–90% от объема надпочечников плода [1]. Четкая визуализация надпочечников возможна с 18 недель гестации.

корково-мозгового соотношения (надпочечниковый коэффициент) (рис. 8).

Соотношение толщины коркового и мозгового веществ надпочечников (надпочечниковый коэффициент) у зрелых здоровых плодов составляет 0,99 и менее. Среди новорожденных с антенатальной оценкой НК 0,99 и менее признаков функциональной незрелости или проявлений респираторного дистресса не выявлено ни в одном наблюдении.

Увеличение линейных размеров надпочечников выявлено в 33% всех случаев диабетической фетопатии.

При увеличении надпочечникового коэф-

ИЗУЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ ПОЗВОЛЯЕТ НЕ ТОЛЬКО ХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ПОРАЖЕНИЕ ПЛОДА ПРИ СД КАК ПОЛИОРГАНЫЕ НАРУШЕНИЯ, НО И ПРОСЛЕДИТЬ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭТИХ НАРУШЕНИЙ.

Они расположены по верхнему полюсу почек и несколько медиальнее их. На поперечном разрезе определяется четкая дифференцировка на гиперэхогенный мозговой слой и вокруг него гипоехогенный корковый. Размеры надпочечника плода в зависимости от срока гестации представлены в таблице 4. Измерение надпочечникового коэффициента производилось на базальном уровне надпочечника в средней части среза надпочечника путем измерения ширины коркового и мозгового веществ и вычисления

коэффициента более 1,2 делали заключение о гиперплазии коры надпочечников плода. Гиперплазия коры надпочечников была выявлена в 52% исследований. Не было определено прямой зависимости между антенатальной гиперплазией коры надпочечника и тяжестью нарушений адаптации новорожденного, поэтому эхографический симптом гиперплазии коры мы расценивали как компенсаторный механизм.

Увеличение поджелудочной железы (ПЖ) плода. Гипергликемия у матери обуславливает

Рисунок 9. Поперечное сечение живота. Визуализация поджелудочной железы плода



гипергликемию у плода и повышение функциональной нагрузки на эндокринную часть ПЖ, вызывая ее гипертрофию. После рождения при устранении материнской гипергликемии сохраняющаяся гиперинсулинемия у плода приводит к формированию у него гипогликемии, в ряде случаев – тяжелой.

Оценка размеров железы проводилась в стандартном срезе живота. Максимальный визуализируемый участок железы обозначали как длину железы, максимальный размер в передне-заднем направлении – как толщину железы (рис. 9). Данные о размерах поджелудочной железы плода

представлены в таблице 5.

Среди здоровых беременных увеличение размеров ПЖ у плодов обнаружено в 36–37 недель у 14,6%, в 38–40 недель – у 15,7% плодов, признаков гипогликемии у новорожденных не выявлено. Размеры поджелудочной железы у пациенток с диабетом без признаков ДФ не имели статистически достоверных различий со здоровыми беременными. При наличии ДФ увеличение размеров ПЖ выявлено в 51% наблюдений. Гипогликемия в первые сутки жизни имела место у 67% новорожденных с гиперплазией ПЖ. Критическим размером служит увеличение толщины

Таблица 4. Размер надпочечника плода в зависимости от срока гестации

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРОК БЕРЕМЕННОСТИ (нед.)				
	35 – 35.6 (n = 14)	36 – 36.6 (n = 16)	37 – 37.6 (n = 30)	38 – 38.6 (n = 30)	39 – 40 (n = 30)
Ширина надпочечника (мм)	9,6 (7,7 – 10,9)	10,1 (8,2 – 11,9)	10,7 (9,7 – 11,7)	10,7 (8,1 – 12,5)	10,8 (10,1 – 12,5)
Надпочечниковый коэффициент (НК)	1.13 (1.00 – 1.36)	0,94 (0,82 – 0,99)	0,88 (0,77 – 0,97)	0,88 (0,8 – 0,94)	≤ 0,99

Таблица 5. Размеры поджелудочной железы плода при нормальной беременности и сахарном диабете у матери

СРОК БЕРЕМЕННОСТИ (нед.)	НОРМА		СД БЕЗ ДФ		ДФ	
	Длина ПЖ (см)	Толщина ПЖ (см)	Длина ПЖ (см)	Толщина ПЖ (см)	Длина ПЖ (см)	Толщина ПЖ (см)
36,0 – 37,6	2,98 ± 0,21*	1,28 ± 0,22*	3,42 ± 0,51	1,33 ± 0,33	3,75 ± 0,66*	1,43 ± 0,40*
38,0 – 40	3,37 ± 0,39*	1,30 ± 0,31*	3,99 ± 0,40	1,39 ± 0,37	4,33 ± 0,77*	1,65 ± 0,13*

* Различия между группами статистически достоверны, $p < 0.05$.

ПЖ более 1.75 см. Увеличение ПЖ, а в большей степени утолщение ее, может служить дополнительным признаком ДФ, а также отражением степени тяжести процесса и прогностическим признаком развития гипогликемии новорожденного.

Из проведенных ранее исследований нам известно, что на тяжесть поражения ЦНС плода наиболее значимое негативное влияние оказывают прегравидарный ИМТ матери, гликемия в течение беременности и выраженность признаков ДФ у новорожденного [1].

Изучение висцеральных признаков диабетической фетопатии позволяет не только характеризовать поражение плода при СД как полиорганные нарушения, но и проследить закономерности развития этих нарушений. Наиболее ранним признаком ДФ служит утолщение подкожной клетчатки в области шеи плода, позже — животика, затем утолщение клетчатки головы с появлением двойного контура и увеличение буккального индекса.

Следующим этапом висцеральных нарушений будут увеличение длины селезенки и гепатомегалия, гиперплазия коры надпочечников. Практически на этом же этапе формирования фетопатии появляются первые признаки нарушения гемодинамики плода, гиперволемиа, приводящая к увеличению толщины МЖП.

Самыми поздними проявлениями симптомокомплекса диабетической фетопатии служат кардиомегалия в виде увеличения кардиоторакального индекса и увеличение размеров поджелудочной железы, что является прогностическим критерием неонатальной гипогликемии. Последовательность появления и степень выраженности висцеральных признаков служат отражением тяжести поражения плода при диабетической фетопатии. ■

Литература

1. Бурумкулова Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты) // Автореферат дисс... доктора мед наук. Москва — 2011 г. — 48 с. Burumkulova F. F. Gestatsionnyy sakharnyy diabet (endokrinologicheskie, akusherskie i perinatal'nye aspekty) [Gestational diabetes mellitus (endocrinology, obstetric and perinatal aspects)] // Avtoreferat diss... doktora med nauk. Moskva — 2011 g. — 48 S.
2. Логутова Л. С. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. — Информационно-методическое письмо. — М. МАКС Пресс, 2012 г. — 20 с. Logutova L. S. Monitoring novorozhdennykh, rodivshikhsya u materey s gestatsionnym sakharnym diabetom. — Informatsionno-metodicheskoe pis'mo [Monitoring of newborns born to mothers with gestational diabetes mellitus. — Information — methodical letter] — M. MAKS Press, 2012 g. — 20 s.
3. Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. от имени рабочей группы. Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // «Сахарный диабет» (2012; 2: 2–6). Dedov I. I., Krasnopol'skiy V. I., Sukhikh G. T. ot imeni rabochey gruppy. Rossiyskiy konsensus «Gestatsionnyy sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie» [Russian consensus «Gestational diabetes: diagnosis, treatment, post-Natal support»] // «diabetes mellitus» // «Sakharnyy diabet» (2012; 2: 2–6).
4. Демидов В. Н., Розенфельд Б. Е., Воеводин С. М., Логвиненко А. В. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) // Клиническая визуальная диагностика. Выпуск 1 / Под ред. Демидова В. Н., Затицян Е. П. М.: Триада X, 2000. с. 3–18. Demidov V. N., Rozenfel'd B. E., Voevodin S. M., Logvinenko A. V. Ul'trazvukovaya biometriya ploda pri fiziologicheski razvivayushcheysya beremennosti (normativy i sravnitel'naya tochnost') [Ultrasound biometry of the fetus in

- physiologically developing pregnancy (standards and comparative accuracy)]// *Klinicheskaya vizual'naya diagnostika. Vypusk 1 / Pod red. Demidova V. N., Zatikyan E. P. M.: Triada Kh, 2000. S. 3–18.*
5. Демидов В. Н., Затикиан Е. П., Озерова О. Е. и др. Стандарты эхографического исследования во время беременности // *Клиническая визуальная диагностика. Выпуск 3 / Под ред. Демидова В. Н., Затикиан Е. П. М.: Триада X, 2002. с. 59–72. Demidov V. N., Zatikyan E. P., Ozerova O. E. i dr. Standarty ekhograficheskogo issledovaniya vo vremya beremennosti [Standards ultrasonographic study during pregnancy] // *Klinicheskaya vizual'naya diagnostika. Vypusk 3 / Pod red. Demidova V. N., Zatikyan E. P. M.: Triada Kh, 2002. S. 59–72.**
 6. Ордынский В. Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика. М: Видар-М 2010; 212 с. *Ordynskiy V. F. Sakharnyy diabet i beremennost'. Prenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika. [Diabetes mellitus and pregnancy. Prenatal ultrasound diagnosis.]M: Vidar –M 2010; 212 S.*
 7. Dunne F. Fetal and Maternal Outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. Education, nutrition and psychosocial aspects of diabetes care / F.Dunne, P.Brydon, M.Profitt, H.Gee // 17th Intern. DiabeticCongressMexico. – 2000. – P. 225.
 8. Dunne F. Fetal and Maternal Outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. Education, nutrition and psychosocial aspects of diabetes care / F.Dunne, P.Brydon, M.Profitt, H.Gee // 17th Intern. DiabeticCongressMexico. – 2000. – P. 225.
 9. Агеева М. И., Воронина Т. Г., Митьков В. В. /Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012. – № 6. – с. 39–48. *Ageeva M. I., Voronina T. G., Mit'kov V. V. / Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. [Ultrasound and functional diagnostics]. 2012. – № 6. – S. 39–48.*
 10. Краснополяский В. И., Логутова Л. С., Петрухин В. А., Чечнева М. А., Бурумкулова Ф. Ф., Лысенко С. Н. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии *Российский вестник акушера-гинеколога. Том 14 , № 2, 2014, с 87–93. Krasnopol'skiy V. I., Logutova L. S., Logutova L. S., Petrukhin V. A., Chechneva M. A., Burumkulova F. F., Lysenko S. N. Antenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika diabeticheskoy fetopatii i makrosomii [Antenatal ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy and macrosomia] Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. Tom 14 , № 2, 2014, s 87–93.*

ПРОБЛЕМА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

О. Б. ТАМРАЗОВА, *д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии ФПКМР РУДН;*
А. С. СТАДНИКОВА, *аспирант кафедры дерматовенерологии ФПКМР РУДН.*

Введение

Проблемы герпесвирусных инфекций, особенно простого герпеса, не теряют своей значимости несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии. Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, а спектр клинических проявлений, развитие которых они обуславливают, чрезвычайно широк. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы. Считается, что на территории России и стран постсоветского пространства различными формами герпетической инфекции каждый год инфицируются 20 млн человек [1].

Значение герпетических заболеваний для здоровья детей

Герпетическая инфекция является одной из самых первых вирусных инфекцией, с которой сталкивается маленький ребенок. К сожалению, предотвратить заражение вирусами детей при столь высоком уровне инфицированности населения не представляется возможным. Большая доля в структуре инфекционных болезней приходится на инфекцию простого герпеса, клинические проявления которого в детском возрасте могут иметь существенные различия и неодинаковый прогноз. В большинстве случаев заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), характеризуются только поражением кожи и слизистых (дерматологический синдром) и проходят в легкой форме. Активность клинических проявлений простого герпеса напрямую связана с состоянием иммунной системы организма, которая непосредственно влияет на активность развития инфекционного процесса при герпесе [2, 3]. Наличие пассивного имму-

нитета (противовирусных антител, переданных ребенку от матери во время беременности) защищает большинство детей до 6-месячного возраста от инфекции ВПГ и объясняет редкость герпетических заболеваний у новорожденных и малышей грудного возраста [4].

В детском возрасте наблюдается первичное инфицирование ВПГ, которое может характеризоваться не только кожными высыпаниями и поражением слизистых оболочек полости рта, половых органов, глаз, но и выраженным интоксикационным синдромом, вовлечением ЦНС и других органов [5]. Наиболее тяжелыми разновидностями инфекции ВПГ явля-

ниями клеточно-опосредованного иммунитета и повреждений кожного барьера, характерных для данного дерматоза. В редких случаях (5–10%) заболевание осложняет течение других хронических дерматозов.

По данным наблюдений, ЭК может быть ассоциирована также и со следующими состояниями: красным плоским лишаем [6, 7]; врожденной ихтиозиформной эритродермией и вульгарным ихтиозом [8]; листовидной пузырчаткой [9, 10]; доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро-Хейли [11]; вульгарной пузырчаткой [12]; болезнью Дарье [13, 14]; синдромом Вискотта-Олдрича [15]; синдромом Сезари [16];

В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ПЕРВИЧНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ВПГ, КОТОРОЕ МОЖЕТ ХАРАКТЕРИЗОВАТЬСЯ НЕ ТОЛЬКО КОЖНЫМИ ВЫСЫПАНИЯМИ И ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ РТА, ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, ГЛАЗ, НО И ВЫРАЖЕННЫМ ИНТОКСИКАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ, ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦНС И ДРУГИХ ОРГАНОВ.

ются сочетанные формы, развившиеся на фоне иммунологических и/или аллергических нарушений. При иммунодефицитных состояниях (первичного или вторичного генеза) возможно развитие генерализованных форм герпетической инфекции, которые могут закончиться летально. Сочетание простого герпеса с аллергодерматозами у детей младшего возраста и подростков приводит к развитию тяжелых форм герпесвирусной инфекции – герпетической экземе, или экземе Капоши.

Этиология экземы Капоши

Экзема Капоши (ЭК) представляет собой острое заболевание, вызванное вирусом простого герпеса, развившееся на фоне хронического дерматоза с эрозивно-язвенными поражениями кожи. Большинство исследователей подразделяют ВПГ на два типа: ВПГ-1 (инфицировано около 90% взрослого населения планеты) и ВПГ-2 (распространенность 7–40%) [1]. Более высокая частота встречаемости ЭК, вызванной ВПГ-1, по сравнению с ВПГ-2, вероятнее всего, отражает более высокую распространенность ВПГ-1 в общей популяции.

В 90–95% случаев ЭК развивается у лиц с атопическим дерматитом, что связано с наруше-

себорейным дерматитом и т. д.

Кроме того, экзема Капоши может возникать у пациентов, у которых имеются повреждения эпидермального барьера кожи, возникшие либо в результате простого контактного дерматита [17], вызванного интенсивным мытьем кожи лица с использованием агрессивных средств [18], либо в результате пересадки кожи [19], на месте ожога второй степени [20] или после дермабразии [21].

По современным оценкам, инфицированность населения ВПГ очень высока и по некоторым данным приближается к 100%. Проведенные за последние десять лет эпидемиологические исследования показывают [20], что к 15-летнему возрасту серопозитивны к ВПГ примерно 83% детей, а в возрасте 30 лет и старше свыше 90% населения имеют антитела к ВПГ типа 1 и 2. У детей в возрасте 15 лет антитела к ВПГ-1 выявляются в 75%, к ВПГ-2 – в 11% случаев. У взрослых аналогичные показатели составляют соответственно 99 и 73%, при этом у 30% имеются антитела к обоим вирусным серотипам [22].

Учитывая тот факт, что атопический дерматит является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи в раннем детском возрасте и распространенность его в разных регионах России составляет от 46,2

до 65% [23], вероятность и опасность развития ЭК на фоне данного дерматоза у маленьких детей остается достаточно высокой.

Однако только у 3% пациентов с атопическим дерматитом развивается распространенная герпетическая инфекция несмотря на высокую вероятность экспозиции ВПГ-1 (Beck, et al. 2009). Данный факт может говорить о том, что этиопатогенез экземы Капоши в детском возрасте достаточно сложен и зависит от воздействия множества внешних и внутренних факторов. Изучение закономерности возникновения и распространения герпесвирусной инфекции, клинических проявлений, а также определение

дерматитом к развитию ЭК, включают системные иммунные дефекты, связанные как с клеточным, так и с гуморальным иммунитетом, а также нарушением местных кожных иммунных ответов, которые связаны с механическими дефектами барьерных свойств пораженной кожи у лиц с атопическим дерматитом.

Повреждение кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом облегчает проникновение вируса в кожу и связывание с их клеточными рецепторами. Десмосомальный белок plectin-1 является одним из основных рецепторов в коже человека, определяющим средство клеток к ВПГ [24]. Еще одной важной особен-

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, А ТАКЖЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ВОЗМОЖНОГО РАЗВИТИЯ ЭК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ЯВЛЯЮТСЯ АКТУАЛЬНОЙ ЗАДАЧЕЙ ДЕРМАТОЛОГИИ.

предикторов возможного развития ЭК в детском возрасте являются актуальной задачей дерматологии.

Патогенез ЭК

Механизмы, являющиеся причинами повышенной восприимчивости лиц с атопическим

дерматитом к развитию ЭК, включают системные иммунные дефекты, связанные как с клеточным, так и с гуморальным иммунитетом, а также нарушением местных кожных иммунных ответов, которые связаны с механическими дефектами барьерных свойств пораженной кожи у лиц с атопическим дерматитом.

Повреждение кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом облегчает проникновение вируса в кожу и связывание с их клеточными рецепторами. Десмосомальный белок plectin-1 является одним из основных рецепторов в коже человека, определяющим средство клеток к ВПГ [24]. Еще одной важной особен-

Рисунок 1. Герпетические высыпания на лице у ребенка



Рисунок 2. Генерализованные высыпания



пациентов с atopическим дерматитом преобладают Th2-клетки, производящие IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13-клетки, в то время как в хронической фазе преобладают Th1-клетки, производящие IL-2 и гамма-интерферон (IFN- γ) [27]. Способность человека защищаться против вирусной инфекции находится в сильной зависимости от продукции противовирусных интерферонов (IFN). Th2-цитокин IL-4 подавляет образование производимого Th1-клетками гамма-интерферона, что является причиной повышенной восприимчивости пациентов с хроническим рецидивирующим течением atopического дерматита к развитию ЭК.

Представленные данные дают краткое описание механизмов, способствующих присоединению и распространению герпесвирусной инфекции у пациентов с atopическим дерматитом.

Предикторы возможного развития ЭК в детском возрасте

Из-за своей исключительности и отсутствия крупных исследований истинная частота заболеваемости ЭК в настоящее время остается неизвестной. Под нашим наблюдением в Детской Тушинской больнице им. З. А. Башляевой за

НЕДОСТАТОК ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ДЕЛАЕТ КОЖУ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ БОЛЕЕ УЯЗВИМОЙ К РАЗВИТИЮ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ В СВЯЗИ С ТЕМ, ЧТО ОНИ ВЫРАБАТЫВАЮТ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ПРОТИВОВИРУСНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ I ТИПА.

Недостаток плазмоцитоидных дендритных клеток делает кожу пациентов с atopическим дерматитом более уязвимой к развитию герпетической экземы в связи с тем, что они вырабатывают большое количество противовирусных интерферонов I типа (IFN- α и IFN- β) [28].

Рисунок 3. Герпетические высыпания на коже локтевых сгибов у ребенка с atopическим дерматитом



период с 2000 по 2015 годы находилось 87 пациентов с экземой Капоши в возрасте от 4 месяцев до 18 лет.

По данным литературы, был выявлен сезонный рост заболеваемости во второй половине осени, зимы, а также в начале весны, что

Рисунок 4. Везикулезные высыпания при экземе Капоши с пупковидным вдавлением и воспалительным валиком по периферии



всегда совпадало со вспышками заболевания населения острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом [29]. Однако во время нашего наблюдения мы отметили рост заболеваемости во второй половине весны, летом, а также в начале осени.

Заболеваемость ЭК значительна у детей в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет, у подростков и взрослых герпетическая экзема встречается редко. Возникновение данного осложнения в раннем детском возрасте обусловлено резким падением внутриутробно переданных антител к ВПГ к 6 месяцам жизни и появлению собственных антител к вирусу герпеса только к

Это объясняет приходящийся на 7–12 месяцев жизни ребенка пик заболеваемости ЭК [30].

Клиническая картина ЭК может быть вызвана либо первичной, либо вторичной инфекцией вируса простого герпеса [8]. В большинстве случаев герпетическая экзема связана с первичной инфекцией ВПГ. Часто при осмотре родственников удастся обнаружить остаточные явления перенесенного простого герпеса, локализованные преимущественно на губах, крыльях носа, конъюнктиве глаз, руках [31].

Нами не было выявлено гендерной предрасположенности пациентов к ЭК – в равной степени заболевание встречается как у маль-

НАМИ НЕ БЫЛО ВЫЯВЛЕНО ГЕНДЕРНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ЭК – В РАВНОЙ СТЕПЕНИ ЗАБОЛЕВАНИЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ КАК У МАЛЬЧИКОВ, ТАК И У ДЕВОЧЕК.

2–3 годам. По данным А. А. Витько, изучавшего антитела к ВПГ у детей раннего возраста, динамика изменения количества антител следующая: у детей в возрасте от 4-х дней до 5 месяцев в 94% случаев определялись антитела к ВПГ, у детей от 6 до 12 месяцев – в 20%, а в возрасте от года до 2-х лет количество повышается до 60%, т. к. у ребенка появляются уже собственные антитела.

Рисунок 5. Массивные геморрагические корки у ребенка с экземой Капоши



чиков, так и у девочек.

Во время нашего исследования мы отметили, что герпетическая экзема чаще развивается у детей, у которых атопический дерматит возник в более раннем возрасте – на втором месяце жизни. Все пациенты с ЭК показывали более тяжелое, чем в популяции, течение атопического дерматита с более высокой распространенностью

Рисунок 6. Больной К, 7 месяцев. Экзема Капоши, развившаяся на фоне атопического дерматита до лечения



экзематозных поражений кожи, локализованных прежде всего в области головы и шеи. У большинства пациентов отмечалась положительная семейная история атопического дерматита. Дети школьного возраста имели повышенную сенсibilизацию к аэроаллергенам, пищевым аллергенам и/или астме, аллергическому риниту, конъюнктивиту. Подавляющее большинство пациентов с ЭК имели вторичную кожную инфекцию, обусловленную таким патогеном, как золотистый стафилококк. Значительно реже выявлялась инфицированность контагиозным моллюском. Также было отмечено, что большинство детей с раннего возраста находились

дерматитом. Однако проведенный ретроспективный анализ 100 случаев [8] показал, что за 4 недели до возникновения ЭК, более чем у 75% пациентов не проводилось лечение кортикостероидами.

В литературе также были описаны случаи возникновения ЭК у пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение топическими ингибиторами кальциневрина, таким как такролимус [32, 33].

Клиника

Во время нашего наблюдения мы отметили

ВО ВРЕМЯ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЫ ОТМЕТИЛИ, ЧТО ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ЭКЗЕМА ЧАЩЕ РАЗВИВАЕТСЯ У ДЕТЕЙ, У КОТОРЫХ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВОЗНИК В БОЛЕЕ РАННЕМ ВОЗРАСТЕ — НА ВТОРОМ МЕСЯЦЕ ЖИЗНИ.

на искусственном вскармливании.

У большинства пациентов с ЭК была выявлена эозинофилия и повышенный уровень общего IgE в сыворотки крови, которые коррелировали со степенью тяжести атопического дерматита [31].

По данным литературы, терапия кортикостероидами была предложена в качестве фактора риска развития ЭК у пациентов с атопическим

две формы течения герпетической экземы — острую и рецидивирующую.

Для первичной инфекции характерно острое начало заболевания. В редких случаях острому периоду предшествует продромальный период, в течение которого отмечается сонливость, вялость, безучастность ребенка. Длительность продромального периода может составлять 1–3

Рисунок 7. Тот же больной. Обострение атопического дерматита после регресса герпетических высыпаний



Рисунок 8. Периорбитальное расположение герпетических высыпаний у подростка с экземой Капоши



дня и заканчивается резким ухудшением общего состояния ребенка и подъемом температуры тела до 39–40 °С. Лихорадочный период в среднем длится 6–10 дней и совпадает с периодом высыпаний. Температурная реакция у больных ЭК носит постоянный характер с колебаниями в течение суток в пределах одного градуса и плохо поддается воздействию жаропонижающих средств.

У ряда больных заболевание может протекать в более легкой форме, характеризующейся подъемом температуры тела до 38 °С, сравнительно удовлетворительным общим состоянием пациентов без токсикоза [30].

воспалительным валиком по периферии (рис. 4).

Высыпания обильные, характерно герпетическое расположение – большинство элементов сгруппированы. Реже отмечается беспорядочное расположение, нередко напоминающие экзантему при ветряной оспе. При наличии множественных элементов отмечается их слияние и образование характерных очагов, по краям которых рассеяны отдельные изолированные пустулы [30].

В процессе эволюции полостные элементы вскрываются, эрозии сливаются между собой, образуя огромные участки, лишенные эпидермиса, которые часто кровоточат и могут вторично

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭК ЯВЛЯЕТСЯ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ ТИПИЧНЫХ ВЫСЫПАНИЙ НА КОЖЕ, КОТОРЫЕ И ПОЗВОЛЯЮТ СВОЕВРЕМЕННО УСТАНОВИТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Высыпания обычно распространены в области хронического дерматоза с предрасположенностью к появлению на коже лица и верхней половины туловища, реже тыльной поверхности стоп, ягодиц (рис. 1). У больных с ранее тяжело протекающими хроническим дерматозами герпетические высыпания могут покрывать весь кожный покров (рис. 2). В таких случаях сыпь имеет генерализованное распространение. Также встречаются ограниченные симметричные герпетические высыпания, локализованные в анатомических зонах, пораженных аллергодерматозом (рис. 3) [34].

Наиболее важным для диагностики ЭК является определение наличия типичных высыпаний на коже, которые и позволяют своевременно установить правильный диагноз. Классическая клиническая картина начинается с резкого повышения температуры, на фоне которой отмечается выраженный отек и воспалительная эритема.

Далее в течение 6–12 часов появляются, последовательно подвергаясь эволюции, папуловезикулы, везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулы. Везикулы и пустулы при данном заболевании имеют характерный вид: высыпания примерно одного размера (1–3 мм в диаметре), куполообразной формы, с пупкообразным западением в центре и

инфицироваться бактериями [32]. Через 3–5 дней от начала заболевания на поверхности эрозий формируются серозно-геморрагические или гнойно-геморрагические корки.

К патогномичным признакам, характерным для ЭК, относятся повышенная ранимость кожи, образование кровоточащих эрозий, глубоких трещин и наличие массивных геморрагических корок (рис. 5).

В течение недели заболевания могут появляться новые элементы вокруг основного очага и на непораженной коже. При неосложненном течении заболевания через 6–10 дней геморрагические корки отпадают.

У некоторых пациентов на местах высыпаний остается поверхностная атрофия в виде едва заметных округлых, слегка вдавленных рубцов размером 3–5 мм в диаметре, реже крупные рубцы полициклической конфигурации [36].

Характерно, что после нормализации температуры, улучшения общего состояния, у больных вновь появляется зуд, иногда еще более сильный, чем до присоединения герпесвирусной инфекции, а проявления основного заболевания (атопического дерматита) становятся более интенсивными, чем были до развития этого тяжелого осложнения (рис. 6, 7) [37].

Впервые возникшая ЭК продолжается в

среднем 7–10 дней. Нередко герпетические высыпания распространяются на периорбитальную область. Грозным осложнением в данном случае является офтальмогерпес (герпетический конъюнктивит, кератит, увеит, хориоретинит, острый некроз сетчатки), исходом которого может стать потеря зрения (рис. 8).

При рецидивирующих случаях герпетической экземы высыпания носят ограниченный характер и протекают с незначительными общими симптомами [38].

Лечение

обладают широким спектром противовирусного действия [30].

Наружное лечение ЭК определяется стадией процесса. В начальной стадии не вскрывшиеся пузырьки и пустулы тушируются раствором анилинового красителя. Для топической терапии ЭК у детей можно выделить три группы препаратов: мазевые и аэрозольные формы синтетических нуклеозидов (в основном на основе ацикловира), препараты интерферона и его индукторы (Виферон и др.), а также препараты других химических структур (Оксолин, Веру-Мерц-Серол).

Также для предотвращения вторичного

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭК ДОЛЖНО БЫТЬ КОМПЛЕКСНЫМ. ПРИ ТЕРАПИИ УЧИТЫВАЕТСЯ ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНОГО, ВОЗРАСТ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ХАРАКТЕР И СТАДИЯ ВЫСЫПАНИЙ, ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, А ТАКЖЕ НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ.

В лечении заболеваний дерматологического профиля в последнее время достигнуты значительные успехи. Наряду с проведением сравнительных исследований, демонстрирующих преимущества одних фармакологических препаратов над другими на основе принципов доказательной медицины, активно развиваются технологии медицинской физики [39–42].

Лечение больных ЭК должно быть комплексным. При терапии учитывается общее состояние больного, возраст, распространенность, характер и стадия высыпаний, их локализация, а также наличие сопутствующих заболеваний и осложнений.

Основные препараты, применяемые в терапии ЭК, – ациклические нуклеозиды: ацикловир, валацикловир, фамцикловир. Для предупреждения опасных бактериальных осложнений рекомендуется применять антибактериальные препараты широкого спектра действия (аминопенициллины, цефалоспорины второго и третьего поколения). Также в комплексной терапии ЭК показано назначение иммуномодулирующих препаратов.

В настоящее время хорошо зарекомендовали себя препараты интерферонов, которые, являясь естественными факторами неспецифической защиты и медиаторами иммунитета,

инфицирования у детей могут быть использованы антибактериальные кремы [43]. В стадии регресса высыпаний назначаются препараты, усиливающие регенерацию (Бепантен-плюс, бальзам Циклопласт и т. д.).

Заключение

Представленные данные дают краткое клиничко-эпидемиологическое описание пациентов с атопическим дерматитом, которые подвергаются наибольшему риску развития потенциально опасной для жизни герпесвирусной инфекции, такой как ЭК. Предикторами возможного развития ЭК являются: ранний детский возраст (от 7 месяцев до 2-х лет), раннее начало АД в сочетании с хроническим рецидивирующим течением, наличие других атопических заболеваний, поливалентная сенсibilизация и наличие стафилодермий. ■

Литература

1. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Простой герпес: клинико-терапевтические аспекты. *Медицинский вестник. Портал российского врача.* 2014; 4.
2. Халдин А. А., Баскакова Д. В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2007; 01: 27–30.
3. Rouse VT, Babiuk LA. Mechanisms of recovery from herpesvirus infections: review. *Can J Camp Med.* 1978; 42 (4): 414–27.
4. Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin L, Huang ML. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis.* 2008; 198 (8): 1141–9.
5. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ. 2002.
6. Cavali M, Giaccherio D, Cardot-Leccia N, Passeron T. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with pityriasis rubrapilaris (pityriasis rubrapilaris herpeticum). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013; 27: 12.
7. Ng S, Ang C, Tham A. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with pityriasis rubrapilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 263.
8. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 (2): 198–205.
9. Palleschi GM, Falcos D, Giacomelli A, Caproni M. Kaposi's varicelliform eruption in pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 809–10.
10. Rao GR, Chalam KV, Prasad GP, Sarnathan M, Kumar H. Mini outbreak of Kaposi's varicelliform eruption in skin ward: a study of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73: 33–5.
11. Aquino Paulo Filho T, Freitas YK, Lima CB, Silva MA, Paulo FL, Neto PB. Hailey-Hailey disease associated with herpetic eczema—the value of the Tzanck smear test. *Dermatol Pract Concept.* 2014; 4 (4): 29–31.
12. Mackley CL, Miller JJ. Photo Q. What is your diagnosis? Eczema herpeticum superinfection in a patient with pemphigus vulgaris. *Cutis.* 2004; 73 (5): 317–8.
13. Fortunato Y, Marcoval J, Kruger M, et al. Unilateral Darier's disease complicated by Kaposi's varicelliform eruption limited to the affected skin. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 1102–1103.
14. Verner E, Shteinfeld M, Zuckerman F. Eczema herpeticum in a patient with Darier's disease during treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13: 678–680.
15. Kim JK, Yoon MS, Huh JY, Kim HJ, Kim DH. A novel mutation of the WAS gene in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome presenting with recalcitrant viral warts. *J Dermatol Sci.* 2010; 60 (2): 120–2.
16. Xu XL, Huang YX, Lin L, Zhang ML, Jiang YQ, Sun JF. Bullous mycosis fungoides: report of a case complicated by Kaposi's varicelliform eruption. *J Dermatol.* 2013; 40 (10): 844–7.
17. Paradisi A, Capizzi R, Guerriero G, Rotoli M, Bussoletti C, Amerio PL. Kaposi's varicelliform eruption complicating allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 (4): 732–3.
18. Morganroth GS, Glick SA, Perez MI, et al. Kaposi's varicelliform eruption complicating irritant contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 1030–1031.
19. Manders SM, Chetty BV. Eczema herpeticum occurring in autografted skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 509–510.
20. Nishimura M, Maekawa M, Hino Y. Kaposi's varicelliform eruption: development in a patient with a healing second-degree burn. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 799–800.
21. Bestue M, Cordero A. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with healing peribulbar dermabrasion. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 939–940.
22. Ross JD, Smith IW. The epidemiology of Herpes simplex virus types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978–91. *Genitourin Med.* 1993; 69: 381–3.
23. Смирнова Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. Москва, 2006.
24. Yoon M, Spear PG. Disruption of adherens junctions liberates nectin-1 to serve as receptor for herpes simplex virus and pseudorabies virus

- entry. *J Virol.* 2002; 76: 7203–7208.
25. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WHC, Haas J. *Viral infections in atopic dermatitis – pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 667–674.
26. Ong PY, Ohtake T, Brandt C et al. *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med.* 2002; 347: 1151–1160.
27. Wollenberg A, Bieber T. *Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. Allergy.* 2000; 55: 205–213.
28. Krug A, Rothenfusser S, Hornung V et al. *Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN- α / β in plasmacytoid dendritic cells. Eur J Immunol.* 2001; 31: 2154–2163.
29. Зверькова Ф. А., Качанова В. П., Балясникова В. И., Литвинок Н. В. *Герпетиформная экзема Капоши у детей. Методические рекомендации. Ленинград, 1985.*
30. Тамразова О. Б., Мазанкова Л. Н., Корсунская И. М., Павлова Л. А. *Герпетическая экзема у детей. Методические рекомендации. Москва, 2007.*
31. Ogawa H. *Atopic aspect of eosinophilic nasal polyposis and a possible mechanism of eosinophil accumulation. Acta Otolaryngol.* 1986; 430: 12–17.
32. Lubbe J, Sanchez-Politta S, Tschanz C, Saurat JH. *Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: what kind of prevention? Arch Dermatol.* 2003; 139 (5): 670–1.
33. Khalid A, Mc Dermott H, Merry C, Bergin C. *Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. Ir Med J.* 2005; 98 (7): 220–1.
34. Fivenson DP, Breneman DL, Wander AH. *Kaposi's varicelliform eruption, absence of ocular involvement. Arch Dermatol.* 1990; 126: 1037–1039.
35. Cumpacker CS. *Herpes simplex. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 1. New York, NY: McGraw Hill; 1999: 2414–2425.*
36. Сосновский Т. А., Яговдик Н. З., Качук М. В. *Герпетиформная экзема Капоши. Методические рекомендации. Минск, 1992.*
37. Смирнова Г. И. *Аллергодерматозы у детей. Москва, БУК, лтд. 1998.*
38. Wheeler CE., Abele DC. *Eczema herpeticum, primary and recurrent. Arch Dermatol.* 1966; 93 (2): 162–73.
39. Молочков А. В., Кильдюшевский А. В., Карташова М. Г. *Иммунотерапевтический метод лечения больных саркомой Капоши // Альманах клинической медицины. – 2014. – №34. с. 71–77.*
40. Молочков А. В., Гуреева М. А., Овсепян Л. Г., Калинина Л. А., Болотских А. Ф., Шульман Е. И., Василишина И. Ю., Гусейнова З. И., Саблинский М. П., Устинов М. В. *Результаты наблюдательного исследования трамплин по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген и крема Травокорт в Москве // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – Т. 2. с. 101–105.*
41. Молочков А. В., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Молочков В. А., Каплан М. А., Сухова Т. Е., Иванов С. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Эпатова Т. В. *Лечение базально-клеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и локальным применением фотосенсибилизатора фотолон // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2015. – Т. 24. – №1. с. 108–117.*
42. Филоненко Е. В. *Физические методы в лечении больных раком кожи // Медицинские технологии. – 2012. №2 (8). с. 100–105.*
43. Mackley CL, Adams DR, Anderson B, Miller JJ. *Eczema herpeticum: a dermatologic emergency. Dermatol Nurs.* 2002; 14 (5): 307–10.

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КИШЕЧНЫЕ КОЛИКИ С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ

Н. В. ШЕСТЕРИКОВ, научный сотрудник отделения педиатрии;

Е. В. ЛУКИНА, научный сотрудник отделения педиатрии;

*А. А. ФЕДЮНИН, научный сотрудник отделения педиатрии.
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского.*

В данном обзоре детализируются современные воззрения на проблему младенческих кишечных колик, которые свойственны детям раннего возраста. При этом обсуждаются особенности пищеварения, кишечного микробиоценоза у здоровых младенцев. Рассмотрены пути коррекции, предложены принципы выбора пробиотиков, клиническая эффективность которых доказана у детей, находящихся на ранних этапах постнатального развития.

Ключевые слова: дети раннего возраста, младенческие кишечные колики, абдоминальная боль, вскармливание, пробиотики.

Многочисленные специальные публикации доказывают, что диагноз функциональных расстройств пищеварения у детей является клиническим и основывается на различных симптомах и физикальных данных. Ученые единодушно признают исключительное многообразие этиоло-

гически значимых факторов, реально способных инициировать ряд механизмов в развитии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), существенное влияние последних на качество жизни конкретного ребенка и повышение уровня тревожности в семье. Возникают серьезные трудности, связанные с рядом диагностических и терапевтических проблем, а также организацией медицинской помощи этому большому контингенту детей.

Младенческие кишечные колики (МКК), несмотря на обширную литературу, относятся к наиболее интригующим разделам педиатрии и до настоящего времени нуждаются в дальнейшем научном анализе. Отсутствие конкретных интерпретаций механизмов развития МКК, бесспорно, связано с вопросами диагностики, представленной очень узким спектром исследований, которые в эпоху доказательной медицины расцениваются больше как умозрительные.

Для детской гастроэнтерологии принципиально, что, соответственно Римским критериям III пересмотра, МКК официально выделяются в рамках категории функциональных расстройств ЖКТ у детей грудного возраста. Диагноз МКК вероятен при персистировании типичных эпизодов беспокойства и плача ребенка, которые продолжаются более трех часов в день и повторяются три и более дней в неделю. Плач является ведущим клиническим критерием симптоматики МКК. Ему присущи нижеуказанные особенности: манифестация с двухнедельного возраста с максимальной отчетливой симптоматикой на втором месяце жизни младенца с постепенным его уменьше-

достаточно интенсивно дискутируются в современной специальной литературе. Считается, что боль представляет собой субъективную реакцию человека на восприятие вредного раздражителя [1]. Последний ощущается периферическим рецептором, где существует информация, позволяющая через афферентные волокна передавать болевой сигнал в спинной мозг и далее через восходящие нервные пути в синапсы особых зон среднего мозга, варолиева моста и промежуточного мозга. Из этих нижних отделов центральной нервной системы ноцицептивное (болезненное) извещение посылается в лимбические и соматосенсорные зоны коры головного

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КИШЕЧНЫЕ КОЛИКИ (МКК), НЕСМОТРЯ НА ОБШИРНУЮ ЛИТЕРАТУРУ, ОТНОСЯТСЯ К НАИБОЛЕЕ ИНТРИГУЮЩИМ РАЗДЕЛАМ ПЕДИАТРИИ И ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ НУЖДАЮТСЯ В ДАЛЬНЕЙШЕМ НАУЧНОМ АНАЛИЗЕ.

нием и исчезновением к четырем месяцам. При детальном опросе в первую очередь следует уточнить временные паттерны эпизодического плача: редкий, кратковременный, волнообразный по течению; развивается во второй половине дня или в вечернее время; возникает и заканчивается внезапно, без провоцирующих причин. Помимо этого для подтверждения абдоминальной боли можно считать и информативные признаки поведения ребенка: он прижимает ручки к телу, сжимает кулачки, сучит ножками, выгибает спину, его лицо краснеет, принимает страдальческое выражение. При этом объективно обнаруживается вздутие и напряжение живота, отхождение газов, срыгивание, заметное облегчение сразу после дефекации. Эпизодические симптомы не нарушают общее соматическое состояние младенца, в межприступный период ребенок спокоен, нормально прибавляет в массе, у него хороший аппетит. При полном соответствии представленных выше диагностических критериев, диагноз МКК считается достоверным.

Патофизиология

В соответствии с дефиницией, кишечная колика — это кратковременная острая абдоминальная боль, причины развития которой

мозга, где происходит субъективное осознание переживания боли [2].

В ноцицептивном пути традиционно обсуждают две категории сенсорных рецепторов, между которыми существуют четкие различия. Первая группа специфически чувствительна к вредным раздражителям, локализуется преимущественно в ободочной кишке, тонкой кишке, мочеточнике, мочевом пузыре, желчных путях и в сердце [3]. Другая часть афферентных висцеральных рецепторов неспецифична по отношению к болевому импульсу. Когда уровень раздражения нормальный, эти рецепторы передают физиологическую информацию об органе (механическую, химическую, термальную или осмолярную). В ответ на чрезмерную висцеральную стимуляцию происходит повышенная активация данных рецепторов, которая реализуется болью.

Согласно доступным данным, нейрофизиологические механизмы кратковременной острой боли осуществляются сложно и базируются в специфических ноцицептивных рецепторах. При этом установлено, что если имеет место рецидивирующее стрессовое воздействие, активируются дополнительные неспецифические рецепторы, и тогда абдоминальная боль усиливается, становится более упорной, а в центральной нервной системе образуются прочные взаимосвязи, необходимые

для материализации хронической боли [3]. Эти сообщения являются принципиально важными в клиническом отношении, так как объясняют, почему хроническую боль лечить значительно труднее, чем острую и обосновывают необходимость как можно раннего назначения препаратов, устраняющих абдоминальный синдром.

Текущие исследования свидетельствуют, что моторика толстой кишки регулируется с участием широкого спектра эндогенных опиатов. Основанием для высказывания гипотезы о наличии нарушения центрального высвобождения биогенных аминов в ответ на висцеральную стимуляцию

яущая таламокортикальные соединения, завершается к последним неделям беременности [5].

Ранее ошибочно полагали, что у новорожденных из-за недостаточной пластичности нейронов проведение болевой импульсации в структурах центральной нервной системы заторможено. Более того, из-за незрелости ассоциативных областей коры головного мозга дети раннего постнатального периода лишены высшей психической функции – памяти, то есть новорожденные не обладают способностью запоминать боль. Из этого следует логичное представление о том, что младенцы не испытывают боль в том смысле, как чувствуют ее взрослые [6]. В связи

В РЯДЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЛУЧЕНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ТОГО, ЧТО У ДЕТЕЙ С МКК ПОВЫШЕНА КОНЦЕНТРАЦИЯ МОТИЛИНА, УРОВЕНЬ ЖЕ ГАСТРИНА И ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА НЕ ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ НОРМЫ. БОЛЕЕ ТОГО, В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА В КРОВИ МЛАДЕНЦЕВ ВЫСОКИЙ, А ХОЛЕЦИСТОКИНИНА НИЗКИЙ.

являются исследования физиологической роли холецистокинина, кальций-ген-зависимого пептида, гистамина, мотилина, серотонина и др. [4]. Известно, что их обнаруживают как в кишечнике, так и в головном мозге, что создает потенциал для интегрированных результатов болевой модуляции. В ряде исследований получены доказательства того, что у детей с МКК повышена концентрация мотилина, уровень же гастрин и вазоактивного интестинального пептида не отличаются от нормы. Более того, в течение первых месяцев жизни уровень серотонина в крови младенцев высокий, а холецистокинина низкий. Эти биологически активные вещества выступают как нейротрансмиттеры, последний еще участвует в восприятии боли и чувства насыщения. Предполагается, что возрастные и индивидуальные колебания уровня вышеуказанных гормонов имеют значение в возникновении МКК [4].

Представляет интерес обсуждение современных данных о том, что существует доказанная зависимость активного функционирования системы передачи боли от возраста ребенка. Установлено, что к 20-й неделе беременности у плода насчитывается десять миллиардов корковых нейронов, к 29-й неделе заканчивается формирование взаимосвязей между гипоталамусом и корой головного мозга. Миелинизация, включа-

с этим в недалеком прошлом практикующие детские хирурги все оперативные вмешательства младенцам проводили без назначения традиционных на сегодняшний день схем обезболивания. Контраргументом этому могут служить объективные факты, свидетельствующие о том, что при отсутствии оптимального алгоритма анальгезии у оперированных детей с наибольшей частотой встречались тяжелые послеоперационные осложнения [7].

Сегодня не оспаривается подтвержденная зависимость между реакцией новорожденного и острым стрессом. Согласно результатам разных исследований, как у взрослых, так и у младенцев имеется типичный гуморальный ответ на стресс, реализующийся через гипоталамо-гипофизарную и пептидергическую систему. Образуются и высвобождаются важные физиологически активные эндогенные субстанции: катехоламины, бета-эндорфин, кортикотропин-релизинг гормон, тиреотропин-релизинг гормон, глюкагон, альдостерон и другие кортикостероиды, запускающие каскад биохимических реакций. В связи с этим увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление, изменяется метаболизм углеводов и жиров, то есть возникают гемодинамические и гормональные нарушения с синдромом гиперметаболизма, которые купиру-

ются или минимизируются адекватным обезболиванием [8]. Учитывая имеющиеся данные о том, что у детей грудного возраста значительно больше синаптических соединений и более короткие расстояния для прохождения сигналов, чем у взрослых, можно предполагать, что рецидивирующая, или хроническая боль будет способствовать образованию в центральной нервной системе прочных взаимосвязей, потенцирующих сердечно-сосудистые, гормональные и метаболические нарушения.

В последние годы в отечественной литературе обсуждается такой фактор, как родительские стимулы поведения ребенка. Очевидно, что

дисбактериоз толстой кишки (как у кормящей женщины, так и у ребенка) проявляется в снижении и изменении свойств индигенной микрофлоры, модификации общей микробной обсемененности и появлении условно-патогенных микроорганизмов, отвечающих за развитие повышенного газообразования [10, 11].

На сегодняшний день основополагающей является точка зрения, согласно которой гастроинтестинальная микрофлора обладает мощным протеолитическим и сахаролитическим потенциалом. Известно, что протеолитическая активность наиболее выражена у таких кишечных микроорганизмов как *Clostridium* spp. и *Bacillus*

МНОГИЕ ДЕТАЛИ ПРОЦЕССА ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПОДВЕРГЛИСЬ КОНЦЕПТУАЛЬНОМУ ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЮ И ДОЛЖНЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ТОЧНОЙ ВЕРИФИКАЦИИ И СВОЕВРЕМЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭТОГО КЛИНИЧЕСКОГО СИМПТОМА.

плачущий младенец — это колоссальная психоэмоциональная нагрузка для окружающих, которая, в конечном итоге, психофизически выражается в снижении настроения, ощущении раздражения, присутствии чувства беспомощности и вины. Была изучена зависимость возникновения функциональной абдоминальной боли у детей и родительского поведения. Клиническими испытаниями установлено, что абдоминальный синдром может быть сопряжен с показателями душевного здоровья и характерологическими особенностями матерей. Отмечено наличие ранимости, подозрительности, самообвинения, имеющие более высокие показатели нейротизма, депрессии, ситуативной и личностной тревожности [9].

Таким образом, многие детали процесса восприятия боли у детей раннего возраста подверглись концептуальному переосмыслению и должны использоваться для точной верификации и своевременной коррекции этого клинического симптома.

Есть убедительные данные, имеющие принципиальное значение с точки зрения долгосрочного прогноза, подтверждающие причинно-следственные связи между состоянием микрофлоры и целым рядом заболеваний, в том числе МКК. В настоящее время не вызывает сомнения, что

spp., в меньшей степени у представителей родов *Escherichia*, *Proteus*, *Streptococcus* spp. и *Bacteroides* spp. Процессы метаболизации пищевого белка протекают благодаря продукции более десятка микробных ферментов, в результате чего образуются органические кислоты, газы (углекислый газ, метан, сероводород) и ядовитые вещества (фенол, скатол, индол, крезол), которые после всасывания в кровь обезвреживаются в печени. Накапливается все больше данных о короткоцепочечных жирных кислотах — SCFA (short chain fatty acids). К ним относят уксусную (C2), пропионовую (C3), масляную (C4), изомасляную (iC4), валериановую (C5), изовалериановую (iC5), капроновую (C6), изокапроновую (iC6) кислоты. Установлено, что при анаэробном брожении углеводов образуются неразветвленные SCFA (уксусная, пропионовая и масляная), тогда как разветвленные кислоты — изомасляная (из валина), и изовалериановая (из лейцина) — являются продуктами гидролиза белков. SCFA быстро всасываются и поступая в системный кровоток выполняют большое число физиологических функций: метаболизм колонцитов; рост и дифференцировка клеток; транспорт клеток эпителия; метаболизм липидов и углеводов в печени; моторику кишечника; образование энергии в мышцах, почках, сердце, головном мозгу [11].

Второй главный продукт бактериальной ферментации — газы, элиминация которых осуществляется посредством отрыжки, диффузии в кровь, бактериального поглощения и выделения через прямую кишку. Объем выделяемого газа не зависит от пола и возраста, однако напрямую обусловлен количеством и качеством потребляемой пищи, составом кишечной микрофлоры и наличием заболеваний органов пищеварения. Химический состав кишечного газа широко варьируется. Так, содержание азота находится в диапазоне 11–92%, кислорода — 0–11%, углекислого газа — 3–54%, водорода — 1–10%, метана — 0–56%, сероводорода — 0–30% [12, 13].

на невсосавшиеся в тонкой кишке нутриенты (растительные волокна, целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины). При дисбалансе между газопroduцирующими и газопотребляющими бактериями возникают условия для избыточного накопления газов в каждом из сегментов ЖКТ.

У детей раннего возраста одновременно действуют несколько механизмов, обуславливающих избыточное накопление газов в кишечнике. С одной стороны это динамический (детский) метеоризм, который возникает вследствие нарушения двигательной функции ЖКТ. С другой — дисбиотический метеоризм, при котором первостепенное значение имеет физиологиче-

НЕСМОТЯ НА ТО, ЧТО АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ЗНАЧИТЕЛЬНО ОГРАНИЧЕНЫ, ЖКТ ЗДОРОВОГО МЛАДЕНЦА СПОСОБЕН ПОДДЕРЖИВАТЬ ГОМЕОСТАЗ.

Водород образуется в процессе переработки анаэробными бактериями (*Bacteroides clostridiformis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, и др.) сбраживаемых веществ (углеводов, аминокислот). Значительное количество водорода в толстой кишке, потребляется водородотрофными бактериями. Последние снижают парциальное давление водорода в ЖКТ и играют важную роль в микробной экологии [12]. Метан — это результат метаболизма, главным образом, таких кишечных бактерий, как *Methanobrevibacter smithii*. Известно, что способность каждого человека к продукции метана — величина относительно постоянная и не меняется с возрастом, в обеспечении данной функции обсуждается роль желчных кислот [13]. Углекислый газ может образовываться в процессе бактериальной ферментации, но основным его источником является взаимодействие бикарбонатных (слюна, желчь, панкреатический сок) и водородных ионов (хлористоводородная кислота). Заслуживает внимание то, что после приема пищи в тонкой кишке может освобождаться до нескольких литров углекислого газа, при этом значительная его часть здесь же реабсорбируется. В толстой кишке углекислый газ скапливается в результате ферментативного действия кишечных бактерий

ский дисбаланс между газопroduцирующими и газопотребляющими бактериями (микрофлоры тонкой и толстой кишки) [11, 14–19]. Клинически бродильные и гнилостные эффекты проявляются метеоризмом, воздушными отрыжками, вздутием, громким урчанием в животе и спастической болью в дистальном отделе толстой кишки.

В заключение следует еще раз подчеркнуть: несмотря на то, что адаптационные механизмы у детей раннего возраста значительно ограничены, ЖКТ здорового младенца способен поддерживать гомеостаз. Функциональная незрелость органов пищеварения и ограниченность их резервных возможностей проявляются прежде всего на фоне неправильного вскармливания, а также при функциональных нарушениях. Вопросы коррекции питания при невозможности грудного вскармливания, наличии функциональных расстройств пищеварительной системы с целью коррекции дисбактериоза толстой кишки, профилактически для поддержания оптимального состава кишечной микрофлоры весьма актуальны и имеют большое клиническое значение.

Подходы к лечению

Оптимальной стратегией терапевтических вмешательств с точки зрения доказательной

медицины является уход и питание. В ряде случаев только этих мер может оказаться достаточно, чтобы значительно уменьшить частоту, длительность и силу проявлений МКК. Обязательным компонентом лечения считается создание партнерских отношений между врачом и родителями, членами семьи младенца. Повышают эффективность лечения также образовательные программы. Большое значение имеет психокоррекция – поведенческая, семейная и индивидуальная. Этот подход представляется очень перспективным, так как функциональные абдоминальные боли у детей имели достоверные корреляционные связи с частотой эмоцио-

напитков отдавать предпочтение минеральной воде, сокам (морковному, персиковому, абрикосовому, сливовому, тыквенному) и кисло-молочным продуктам. Овощи лучше употреблять в отварном виде, приготовленные на пару, в виде пюре (например, из свеклы и моркови). Рекомендуются рассыпчатая каша из гречневой и пшеничной крупы. Мясо, птицу, рыбу лучше готовить в вареном или запеченном виде, куском. Учитывая факт преобладания в ЖКТ ферментирующих бактерий, необходимо создавать такие пищевые рационы, которые характеризуются более высокой долей нутриентов растительного происхождения, причем достигающих

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПЕДИАТРА К НАСТОЯЩЕМУ ВРЕМЕНИ НАЗРЕЛА НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕСМОТРА СУЩЕСТВУЮЩИХ ДИЕТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ИМЕЮЩИХ ВАЖНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН.

нальных и поведенческих нервно-психических расстройств их родителей [9].

С точки зрения педиатра к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих диетических рекомендаций, имеющих важное терапевтическое значение для кормящих женщин. Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера диеты можно влиять не только на функциональное состояние ЖКТ, но и его микрофлору (это касается и матери, и ребенка) [11]. Поэтому на сегодняшний день в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника кормящей женщины все шире используется нутриционная поддержка, предусматривающая назначение специальных питательных смесей и модулей, пре- и пробиотиков. Если у кормящей матери сформирован патологический пищевой стереотип, то начинать нужно с критического рассмотрения употребляемых в пищу продуктов. Помимо черного хлеба, бобовых (горох, фасоль, бобы), капусты, шпината, щавеля, винограда, сладких сортов яблок, малины, крыжовника, изюма, фиников из рациона необходимо исключить газированные и повышающие бродильные процессы напитки (квас, пиво, молодое вино). Желательно усилить питьевой режим до 1,5–2 л в сутки, в выборе

толстой кишки в неизменном состоянии, – это фрукты, овощи, клубневые, молочнокислые продукты [20].

Во время эпизода колики маленького ребенка необходимо взять на руки, прижать к себе, поносить его, ласково поговорить с ним. В подобных случаях это приносит пользу, так как визуальные, тактильные и слуховые стимулы способны оказывать успокаивающее воздействие. Результаты клинических испытаний показали, что физический комфорт младенцев восстанавливался в два раза быстрее в группе, где ребенка носили на руках и чаще кормили. При этом, широко применяемый в быту массаж живота не продемонстрировал эффективности.

Те немногие данные, которые были получены в ходе доказательных исследований, подтверждают наличие определенного клинического эффекта при частом порционном кормлении ребенка [21]. Такая техника кормления способствует лучшему перевариванию и усвоению нутриентов, оказывает более равномерное стимулирующее воздействие на уровень гастроинтестинальных гормонов, в частности, холецистокинина.

Следует также иметь в виду, что большинство детей с МКК имеют признаки лактазного дефицита. Например, по данным водородного теста, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе у

них повышена, что свидетельствует о неполном усвоении лактозы [22–24]. Среди этих детей высока частота сенсibilизации к белку коровьего молока, поэтому в ряде случаев считается оправданным использование диетологического подхода [25, 26]. Если ребенок находится на естественном вскармливании, матери следует рекомендовать ограниченное потребление коровьего молока или вовсе безмолочную диету, но при этом сохранить грудное вскармливание в полном объеме.

Для искусственного питания наиболее оправданным является применение смесей на основе умеренно гидролизованного молочного белка, а при транзиторной лактазной недостаточности

основные звенья патогенеза МКК.

Lactobacillus reuteri — нормальный представитель микрофлоры человека, культивирован из женского молока, соответствует всем требованиям безопасности, предъявляемым к пробиотикам. *Lactobacillus reuteri* проявлял максимальный клинический эффект у детей грудного возраста при запорах, диарее, профилактике острых кишечных инфекций [30–33]. Опубликованы данные о лечебном действии *Lactobacillus reuteri* при МКК.

В клиническом исследовании Savino F., et al. [34] 90 детей в возрасте от 3-х недель до 3-х месяцев с симптомами МКК были рандомизированы

В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ В КАЧЕСТВЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖКТ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ВЫДВИГАЕТСЯ СТРАТЕГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ И КЛИНИЧЕСКИ АПРОБИРОВАННЫХ ПРОБИОТИКОВ.

— низколактозные смеси. Все компоненты этих смесей адаптированы в соответствии со структурно-функциональными особенностями ЖКТ ребенка раннего возраста и являются полноценным питанием для младенцев с МКК [27–29]. При этом каждому пациенту продукт для искусственного вскармливания должен подбираться индивидуально, что позволит уменьшить количество функциональных нарушений без применения других медикаментозных средств.

В последние годы в качестве приоритетных исследовательских направлений функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста выдвигается стратегия использования известных и клинически апробированных пробиотиков. Это терапевтическое направление, оптимизируя микробиоценоз, одновременно корректирует другие звенья кишечного гомеостаза — процессы экологии и физиологии микрофлоры, повышенную проницаемость и воспаление слизистой оболочки кишечника, снижение защитного кишечного барьера, нарушение моторики.

Известные к настоящему времени пробиотики, оказывают многочисленные и в то же время штаммоспецифичные биологические эффекты. В связи с этим большой научно-практический интерес представляет штамм *Lactobacillus reuteri*, имеющий доказанное позитивное влияние на

на две группы. В первой группе дети получали *Lactobacillus reuteri*, во второй — симетикон 60 мг в день, общий курс лечения составил 28 дней. Все младенцы находились на грудном вскармливании, матери соблюдали безмолочную диету и вели дневник четких клинических проявлений. Врачебное обследование проводилось на 1, 7, 14 и 28-й день. Мониторинг обследования позволил установить регрессию клинических симптомов МКК у 95% детей первой группы, и только у 7% второй группы. Полученные данные позволяют сделать вывод о высокой эффективности пробиотика (*Lactobacillus reuteri*) в лечении МКК по сравнению с симетиконом.

Теоретической основой пробиотической терапии является многообразие эффектов, включающих их свойство снижать проницаемость слизистой оболочки кишечника, а также иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект. Противовоспалительные свойства *Lactobacillus reuteri* выражаются в снижении синтеза интерлейкина-8, главного эпителиального стимулятора миграции нейтрофилов, а также увеличением концентрации короткоцепочечных жирных кислот, в частности, бутирата. *Lactobacillus reuteri* оказывает отчетливое корригирующее влияние на энтеральную нервную систему и нарушенную моторику. Экспериментальными

исследованиями на животных было доказано модулирующее воздействие *Lactobacillus reuteri* на рецепторные комплексы спинного мозга, доказано прямое воздействие штамма на энтеральные ганглии, афферентные и эфферентные пути передачи сигнала. Таким образом, лечебный эффект *Lactobacillus reuteri* при МКК обусловлен сочетанием противовоспалительного действия и влияния как на чувствительность и восприятие боли, так и на регуляцию двигательного ответа.

Суммируя изложенное, остается добавить, что исследование особенностей течения кишечных колик, анализ множества разрозненных трудов и данных литературы, посвященных изучению проблемы функциональных расстройств ЖКТ, позволяют выявить различные патофизиологические факторы сложных изменений гастроинтестинальной физиологии у младенцев. Тем не менее, до настоящего времени существует неопределенность в вопросе создания единой понятной патофизиологической модели МКК. Вполне вероятно, что многочисленные индивидуальные (генетические) особенности определяют предрасположенность и развитие МКК. Одной из наиболее патогенетически оправданных групп препаратов для профилактики и лечения данной формы функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста являются пробиотики. Уникальная роль грудного вскармливания для ранних этапов развития ребенка не вызывает никаких сомнений. Существуют объективные доказательства того, что женское молоко, обладая особой нутритивной ценностью, сложнейшим комплексом защитных факторов, способностью формировать микробиоценоз и модулировать незрелую иммунную систему, служит естественной профилактикой МКК у новорожденных и грудных детей. При невозможности грудного вскармливания выбор молочной смеси требует особого подхода. ■

Литература

1. Al-Chaer E, Feng Y, Willis WD. *Visceral Pain: A disturbance in the sensorimotor continuum?* *Pain Forum*. 1998; 3: 117–125.
2. Zeltzer LK, Arnoult S, Hamilton A, DeLaura S. In: *Human PE ed. Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders*. New York: Academy Professional Information Services; 1994: 155–176.
3. Cervero F. *Mechanisms of Visceral Pain; Past and Present*. In: Gebhart GF, eds. *Visceral Pain: Progress in Pain Research and Management*. Seattle, WA: IASP Press; 1995: 25–40.
4. Irving GA, Wallace MS. *Pain Management for the Practicing Physician*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997.
5. Fitzgerald M. *Development of pain pathways and mechanisms*. In: Anand KJS, McGrath PJ, eds. *Pain in Neonates*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1993: 19–37.
6. Berde CB, Sethna NF, Anand KS. *Pediatric pain management*. In: Gregory GA, ed. *Pediatric Anesthesia*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1989; 2: 679–727.
7. Anand KJS, Hickey PR. *Pain and its effects in the human neonate and fetus*. *N Engl J Med*. 1997; 317: 1321–1326.
8. Bregman BS. *Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal lesions*. *Dev Brain Res*. 1987; 34: 245–264.
9. Walker LS, Garber J, Green JW. *Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders*. *J Abnorm Psychol*. 1993; 102: 248–258.
10. Постникова Е. А., Пикина А. П., Кафарская Л. И., Ефимов Б. А. *Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте // Журн. микробиол.*, 2004. — № 1. с. 67–69.
11. Урсова Н. И. *Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей*. — М., 2013. — 328 с.
12. Conrad R., Phelps T. J., Zeikus J. G.: *Gas metabolism evidence in support of the juxtaposition of hydrogen-producing and methanogenic bacteria*

- in sewage sludge and lake sediments. *Appl. Environ. Microbio.* 1985; 50: 595–601.
13. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015 Август–сентябрь; 40: 12–34.
 14. Савицкая К. И. Пути распространения бактерий в организме // *Альманах клинической медицины.* – 1999. – №. 2. с. 338–348.
 15. Бокова Т. А. Состояние микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом // *Альманах клинической медицины.* – 2012. – №27. с. 34–38.
 16. Римарчук Г. В., Урсова Н. И., Щеплягина Л. А., Домникова О. С., Полякова С. И., Бачурина А. Н. Энтеросорбция в терапевтических программах различных заболеваний у детей // *Альманах клинической медицины.* – 1999. – №2. с.283–292.
 17. Suarez FL, Levitt MD. Intestinal Gas. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology. Diagnosis Management 7 ed. Volume I Saunders,* 2002; 155–63.
 18. Serra J, Aspiroz F, Maragelada JR. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology.* 1998; 115: 542–50.
 19. Salvioli B., Serra J., Aspiroz F., et al. Tolerance of ileal and colonic gas loads in patients with irritable bowel syndrome and functional bloating. *Gastroenterology* 2001; 120: A755.
 20. Gibson GR, Macfarlane S, Macfarlane GT. Metabolic interactions involving sulphate-reducing and methanogenic bacteria in the human large intestine. *FEMS Microbio. Ecol.* 1993; 12: 117–125.
 21. Duggan C., Gannon J., Walker W. A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Clinical Nutrition.* 2002; 75(5): 789–808.
 22. Lebental E., Lee P.C. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1982. – V. 3. p. 1–3.
 23. Cummings JH, Macfarlan GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol.* 1991; 70: 443–59.
 24. Wrong OM, Vince AJ, Waterlow JC. The contribution of endogenous urea to faecal ammonia in man determined by N-lebelling of plasma urea. *Clin. Sci.* 1985; 68: 193–199.
 25. Урсова Н. И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема // *Альманах клинической медицины.* – 2014. – №. 33. с.47–56.
 26. Hunziker U. A., Barr R. G. Increased carrying reduces infant crying: a randomized controlled trial. *Pediatrics,* 1986, v.77, p. 641–648.
 27. Barr R. G., Hanley P., Parterson D. L., Woolridg J. Breath hydrogen excretion in normal newborn infant, in response to usual feeding patterns: evidence of «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life. *J. Ped.* 1984; 104: 4: 527–532.
 28. Midtvedt A. C., Carstedt-Duke B., Norin K.E., et al., Development of five metabolic activities associated with the intestinal microflora of healthy infants. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1988; 7: 4: 559–567.
 29. Mobassaleh M., Montgomery R. K., Biller J. A., Grand R. J. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. *Pediatrics* 1985; 75: 1: 160–166.
 30. Becker A. B. Primary prevention of allergy and asthma is possible. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2005, v. 28; 1: 5–16.
 31. Ouweband A. C., Lagsrom H., Suomlainen T., et al., Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann. Nutr. Metab.,* 2002, v. 46; 489–92.
 32. Shornikova A. V., Casas I. A., Mykkinen N., et al., *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis.,* 1997, v. 19; 1103–07.
 33. Weizman Z., Asli G., Alsbeikh A., Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics,* 2005, v. 115; 5–9.
 34. Savino F., Pelle E., Palumeri E et al. Лечение кишечных колик у грудных детей: сравнение эффективности *Lactobacillus reuteri* (American type culture collection strain 55730) и семитикона. *Consilium medicum,* 2007, №2, Педиатрия. с. 70–73.

БЕЗОПАСНОЕ И ТОЧНОЕ

генетическое исследование
хромосомных патологий

prenetix.ru | 8 800 775 61 35



Проводится по крови
беременной женщины
с 10-ти недель



Возможно при ЭКО,
двуплодных и
суррогатных
беременностях



Проведено более
10 клинических
исследований



BD SurePath™ Liquid-based Pap Test

Цервикальные
мазки
на основе жидкостной
цитологии



BD PrepStain™ Slide Processor

Прокачка
и фиксация
цитологических
препаратов



BD FocalPoint™ 315 Imaging System

Автоматизированная
система
цитологических
препаратов



BD SurePath™ с ProFix™С

Новый
компьютеризированный
тест

Стандартизированный процесс
Качество препарата
Точность диагноза

- **BD SurePath™
Liquid-based
Pap Test**
жидкостная цитология
- **Cervical Cancer
Screening
Solutions**

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЙ
СКРИНИНГ РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ



Представительство компании BD в России:
127018, Москва, ул. Давыда, д. 12, корпус 1,
БЦ «Давыда», здание С, 4 этаж
Тел: (+7 495) 775 65 63
Факс: (+7 495) 775 65 60
www.bd.com, www.bd.com/ru

Компания Р-Фарм:
125154, Москва, ул. Березовый, д. 10, корпус 1
Тел: +7 (495) 950 79 37/38
info@rpharm.ru, www.r-pharm.com



Helping all people
live healthy lives



ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРХИДОПЕКСИИ ПРИ КРИПТОРХИЗМЕ

А. В. ФЕДУЛОВ, научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
Ю. Н. ФИЛЮШКИН, научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
В. И. ЩЕРБИНА, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
А. Е. МАШКОВ, д. м. н., профессор, руководитель отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, главный детский хирург МО;
А. В. КУЛИКОВ, доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточно-тканевых механизмов компенсации функций биообъектов ФГБУН ИТЭБ РАН;
А. В. СИГАЧЕВ, научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
Е. З. ДРУЗЮК, научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Актуальность

Крипторхизм занимает первое место в группе заболеваний с врожденной патологией полового развития, его частота составляет 1% среди доношенных новорожденных мальчиков [1, 2]. Необходимость изучения репродуктивной системы у детей и подростков была обозначена взрослыми андрологами и репродуктологами в конце XX – начале XXI века. Статистическими исследованиями было показано, что 42–58% бесплодных мужчин имели патологию органов репродуктивной системы в детском возрасте [3].

По данным литературы, развитие крипторхизма обусловлено влиянием различных патологических факторов, таких как нарушение эмбриогенеза половых желез, гормональная недостаточность [4], наследственные факторы [5], нейрогормональная дисфункция, аутоим-

мунные поражения яичек, анатомо-механические причины.

Так как по этиологии и патогенезу данное заболевание является многокомпонентным, то и лечение крипторхизма должно быть мультидисциплинарным. Весьма перспективным является применение клеточных технологий [6, 7], но, вместе с тем, хирургическое вмешательство во многом определяет результаты лечения крипторхизма. Многообразие методов операций не обеспечивает решения проблемы крипторхизма, что требует анализа их эффективности и уточнения показаний к определенному виду оперативного вмешательства.

Цель исследования

Изучение отдаленных результатов хирургического лечения крипторхизма, сравнительный анализ различных методов и сроков оператив-

ного вмешательства для определения наиболее оптимального возраста и способа хирургического лечения.

Материалы и методы

Авторами накоплен многолетний клинический опыт в лечении детей с различной хирургической патологией [8].

В настоящей работе проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения 95 пациентов, оперированных по поводу крипторхизма в возрасте от 1 года до 17 лет. Оценка результатов проводилась через 3–24 года после операции. Возраст обследованных пациентов был от 5 лет до 41 года. Орхидопексия выполнялась по методу Петривальского-Шумахера, Соколова, Китли-Торека-Герцена.

Распределение пациентов по группам в зависимости от вида патологии и оперативного вмешательства, степени натяжения семенного

канатика представлены в таблице 1.

В работе проводилось комплексное обследование больных, которое включало физикальные методы исследования, УЗИ, УЗДГ органов мошонки, определение уровня андрогенов крови, исследование эякулята (у пациентов старше 18 лет).

В отдаленные сроки результаты оценивались по анатомическим критериям (размер тестикула, его консистенция, положение яичка в мошонке), спермограмме и гормональному статусу.

Исследование гормонального статуса включало определение уровня общего тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина.

Исследование эякулята проводилось амбулаторно, после 4–5-дневного воздержания путем мастурбации, через 30–40 минут после получения.

Таблица 2. Распределение пациентов по группам

ХАРАКТЕР ОПЕРАЦИИ Вид КРИПТОРХИЗМА		ОРХИДОПЕКСИЯ ПО ПЕТРИВАЛЬСКОМУ-ШУМАХЕРУ		ОРХИДОПЕКСИЯ ПО СОКОЛОВУ		ОРХИДОПЕКСИЯ ПО КИТЛИ-ТОРЕКУ-ГЕРЦЕНУ		ВСЕГО
		БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ	С НАТЯЖЕНИЕМ	БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ	С НАТЯЖЕНИЕМ	БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ	С НАТЯЖЕНИЕМ	
Односторонний крипторхизм	Паховая ретенция	14	16	17	15	1	1	64
	Абдоминальная ретенция	1	3	2	4	0	0	10
Двусторонний крипторхизм	Паховая ретенция	5	5	1	5	2	0	18
	Абдоминальная ретенция	0	1	1	1	0	0	3
Всего		20	25	21	25	3	1	95

Результаты и их обсуждение

К хорошим результатам орхидопексии по анатомическому признаку мы относили наблюдения, когда яичко по консистенции и величине соответствовало возрастным нормам. Если низведенное яичко меньше возрастной нормы или находилось у корня мошонки, результат определялся как удовлетворительный. В случаях с неудовлетворительным результатом отмечалась паховая ретенция или атрофия.

При оценке отдаленных результатов по анатомическому признаку установлено, что низведенное яичко находилось в мошонке у 81% больных, у корня мошонки у 14%, у наружного пахового кольца — 4%, в паховом канале — 1%. Размеры низведенных яичек в 64% случаев были меньше возрастной группы. Наилучшие результаты наблюдались при орхидопексии по Шумахеру.

Результаты влияния натяжения семенного канатика при орхидопексии представлены в таблице 2. При этом, как видно из таблицы, хорошие результаты отмечены у 60% больных, у которых не отмечалось натяжения семенного канатика при операции, 31,5% неудовлетворительных результатов — у больных после операции с натяжением семенного канатика.

При исследовании гормонального статуса у 56% больных были снижены показатели лютеинизирующего гормона, а у 64% — фолликулости-

мулирующего гормона. Уровень таких гормонов как ТТ, ТТГ, пролактин, общий тестостерон у большинства пациентов находился в пределах нормы.

Исследование эякулята выполнено у 80 пациентов старше 18 лет. Анализ спермограмм показал снижение количества активных форм сперматозоидов до 0–20% и увеличение количества дегенеративных форм до 50–95%.

Бактериологические исследования выявили высокую частоту контаминации спермы стрептококком, энтерококком у 21%.

Наибольшие изменения в спермограмме наблюдались у больных, которым орхидопексия выполнена в возрасте старше 4-х лет и по методу Соколова.

У 39 больных орхидопексия сопровождалась натяжением семенного канатика. В этой группе 68% пациентов имели нарушения в спермограмме в виде астеноолигозооспермии и 32% — азооспермии. 41 пациенту операция была выполнена без натяжения. В этой группе у 62% пациентов выявлена астеноолигозооспермия, остальные пациенты имели нормоспермию.

Выводы

1. Способ орхидопексии существенно не влияет на отдаленные результаты, а имеют значение только исходное состояние яичка и степень натяжения семен-

Таблица 2. Результаты влияния натяжения семенного канатика при орхидопексии

Способ орхидопексии	Результат орхидопексии, %		
	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Без натяжения семенного канатика	60	35	5
С натяжением семенного канатика	22	47,5	31,5

ного канатика.

2. В большинстве случаев не восстанавливается нормальная структура низведенного яичка и его функция.
3. Лечение детей с крипторхизмом должно включать не только хирургическое вмешательство, но и их дальнейшее наблюдение эндокринологами и хирургами.
4. Необходима разработка новых алгоритмов лечения, направленных на восстановление фертильности и гормональных нарушений. ■

Литература

5. Казанская И. В., Григорьев К. И., Тарусин Д. И., Окулов А. Б. *Детская и подростковая андрология: охрана репродуктивного здоровья // Научно-практический и публицистический журнал Медицинская сестра, №1 2004, с. 20–28.*
6. Berkowitz G. S., Lapinski R. H., Dolgin S. E. et al. *Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993; 92: 44–49.*
7. Тер-Аванесов Г. В., Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г. *Физиология репродуктивной функции мужчины // Бесплодие и возраст: пути решения проблемы, 2-е издание, 2014.*
8. Райгородская Н. Ю. *Физиологические периоды полового развития мальчиков // Bulletin of Medical Internet Conferences, 2014. Volume 4. Issue 1.*
9. Elert A., Jahn K., Yeidenreich A., Hofmann R. *The familial undescended testis. Klin Pediatr 2003; 215: 40–45.*
10. *Экспериментальная модель первичного мужского гипогонадизма. Куликова П. А., Филюшкин Ю. Н., Куликов Д. А., Федулов А. В., Машков А. Е., Куликов А. В. // Альманах клинической медицины. 2014. № 31. с. 21–24.*
11. Машков А. Е., Куликов А. В., Шумский В. И., Филюшкин Ю. Н., Куликов Д. А., Слесарев В. В., Пыхтеев Д. А., Полянская З. И., Ермилова Е. А., Рогаткин Д. А., Литвинова К. С. *Опыт лечения анальной недостаточности с применением костномозговой трансплантации в эксперименте и клинике // Альманах клинической медицины. — 2011. — №25. — с. — 13–16.*
12. Цуман В. Г., Машков А. Е., Щербина В. И., Семилев Э. А., Миняева Т. Г. *История развития хирургии детского возраста в МОНИКИ и Московской области // Альманах клинической медицины. — 2002. — №. 5. — с. 3–12*

АНАЛИТИКА

Клиническая химия
Гемостаз
КЩС и электролиты
Гликированный гемоглобин
Электрофорез
Анализ мочи
Иммунохимия
Иммуногематология
Гематология
Бактериология
Проточная цитометрия
Молекулярная диагностика

ПРЕАНАЛИТИКА

Автоматические станции приема и распределения проб
Качественные системы для взятия крови
Вакуумные системы для сбора мочи
Транспортные системы для сбора биоматериалов
Безопасные ланцеты
Изделия из пластика для лабораторий
Системы для санитарных смывов
Изделия для сбора и утилизации медицинских отходов

АВТОМАТИЗАЦИЯ

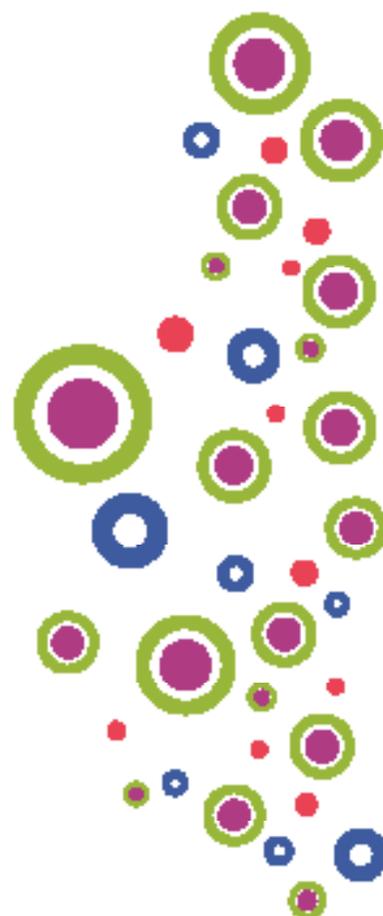
Автоматизация клинико-диагностических лабораторий
Автоматизация бактериологических лабораторий

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ

Лабораторно-информационные системы (ЛИС) "Алиса"
Экспертиза в области проектирования комплексных hardware-software решений

ЗАО "ФИРМА ГАЛЕН"
121087, г. Москва,
Багратионовский проезд, д.7, корп.01, офис 207

Тел/Факс: 8 (495) 925-56-75
e-mail: galen@galen.ru
www.galen.ru



Ortho Clinical Diagnostics



IL Werfen
Diagnostic Solutions for Life



ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ (PHI) - 2 проПСА - НОВЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР РКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

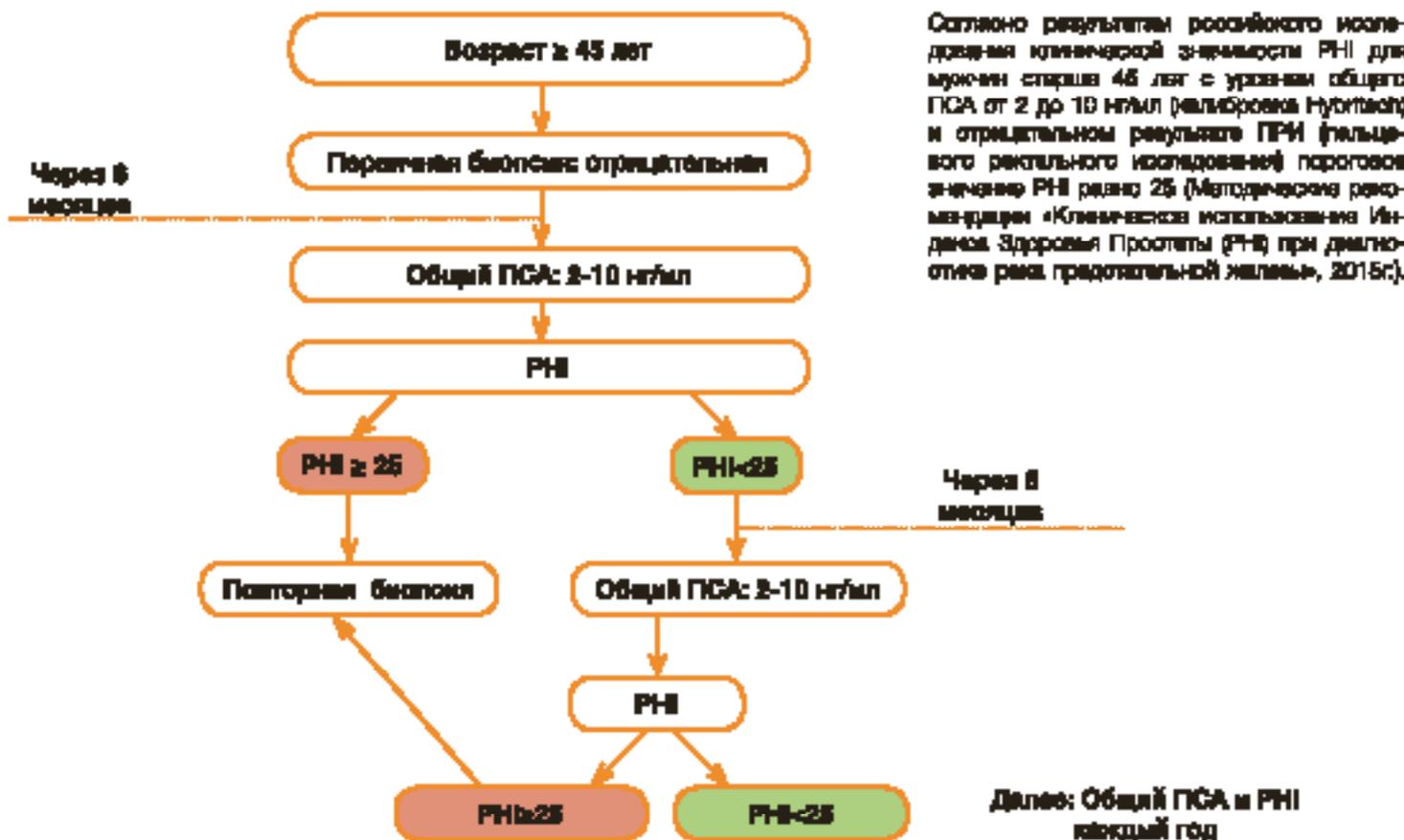
Основными методами диагностики рака простаты (РТЖ) являются определение уровня общего ПСА в сыворотке крови, ПРН, мультипараметрическая МРТ и мультифокальная биопсия предстательной железы.

При уровне общего ПСА больше 10 нг/мл вероятность обнаружить рак при биопсии простаты высока, при уровне общего ПСА ниже 2 нг/мл вероятность обнаружения рака крайне мала.

В качестве наиболее специфичного нового маркера для выявления РТЖ у пациентов с умеренным повышением общего ПСА (от 2 до 10 нг/мл) был выбран -2 проПСА. Этот маркер имеет высокую концентрацию в периферической зоне простаты (где чаще всего выявляются агрессивные формы рака) и является самой стабильной изоформой свободного ПСА in vitro.

Использование Индекса здоровья простаты значительно повышает специфичность лабораторного скрининга при формировании индивидуальной оценки вероятности РТЖ у пациента с умеренным повышением общего ПСА (от 2 до 10 нг/мл).

Уникальный тест «Индекс здоровья простаты (PHI)» позволяет:	Состав комплекса «Индекс здоровья простаты (PHI)»
<ul style="list-style-type: none"> • Улучшить выявляемость РТЖ для мужчин с уровнем общего ПСА 2-10 нг/мл • Снизить количество необязательных биопсий простаты • Повысить выявление агрессивных форм РТЖ • Активно наблюдать пациентов с клинически незначимым РТЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Общий ПСА • Свободный ПСА • % свободного ПСА – расчетная величина • [-2]проПСА • Индекс здоровья простаты (PHI) – расчетная величина



УСЛОВИЯ ПРИЕМА НАУЧНЫХ РАБОТ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК МЕДСИ»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию следует соблюдать следующие правила:

- Статья для публикации должна быть написана на русском языке и иметь реферат на русском языке;
- Статьи представляются в редакцию на электронном носителе или по электронной почте на адрес abramov.is@medsigroup.ru в прикрепленном файле в текстовом редакторе Word (не ниже Windows 2000). Текст должен быть оформлен шрифтом Times New Roman 12 кегля с полуторным интервалом и полями: сверху 20 мм, снизу 25 мм, слева 30 мм, справа 10 мм;
- Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней без пропусков и литературных добавлений;
- Объем статьи не должен превышать:
 1. Передовая статья, обзор, лекция – 20 страниц.
 2. Оригинальная статья – 12 страниц.
 3. Рекомендации для врачей – до 10 страниц.
 4. Рецензии, информация, хроника – 3 страницы.
- Статья должна иметь следующие разделы:

Титульный лист – включает название статьи, инициалы и фамилии

авторов, учреждение, из которого вышла работа;

Реферат – не более 200 слов, отражающих цель, основные методы исследований, важнейшие результаты;

Основной текст – включает следующие разделы: введение, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список;

Таблицы – каждая таблица должна иметь номер и название. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер;

Рисунки – должны быть четкими, легко воспроизводимыми. Оригиналы макрофотографий предоставляются в формате tif или jpeg отдельными файлами. Подписи к рисункам (фотографиям) прилагаются на отдельном листе. В тексте необходимо указать место рисунка (фотографии) и его порядковый номер;

Библиографический список – библиографические описания источников в списке литературы располагаются в порядке их упоминания в тексте статьи и нумеруются арабскими цифрами. Библиографический список оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Ссылки на цитируемые работы в тексте

указываются в виде их порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры:

Коновалов Г. А. 20-летний опыт применения иммуносорбции и реофереза в клинической практике. // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы научно-практической конференции 23 – 24 мая 2007 г. М., 2007. с. 5.

Чучалин А. Г. табакокурение и болезни органов дыхания. «Вестник МЕДСИ», №1, 2008. с. 19 – 23.

- Статья должна быть тщательным образом проверена автором;
- Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия;
- Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т. п.); названия лекарственных средств – Государственной Фармакопее, единицы физических величин – международной системе единиц (СИ);
- Данные об авторах (фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города, страны) предоставляются в редакцию с указанием адреса для переписки, номера телефона и e-mail для связи.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Телефон (495) 254-44-36,
факс (495) 254-44-93
E-mail: abramov.is@medsigroup.ru
По вопросам размещения
рекламы:
mendareva.nn@medsigroup.ru
Учредитель АО «ГК «МЕДСИ»
Тираж 850 экз.

Е. Д. Полтавец, *шеф-редактор*
О. С. Данилова, *ответственный секретарь*
К. А. Резаева, *редактор-корректор*
У. М. Чесноков, *дизайнер-верстальщик*
Е. В. Ланская, *фоторедактор, дизайнер-верстальщик*

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34959 от 13 января 2009 г.



КДЦ МЕДСИ на Красной Пресне



Все виды ин-визионной
высокотехнологичных
медицинских услуг



Создательница мировых
стандартов обслуживания



Самые современные
оборудования



Привет беременным и детям

Уникальные центры компетенций

- Центр профилактической помощи беременным женщинам
- Центр ранней диагностики (МРТ, КТ, УЗИ и др.)
- Центр лабораторной диагностики
- Центр амбулаторной помощи
- Центр профилактической и реабилитационной помощи
- Центр УЗИ-диагностики для детей беременных
- Центр Мам
- Центр беременности
- Центр профилактики и реабилитации
- Центр гинекологии и акушерства
- Центр ультразвуковой диагностики
- Центр перинатальной помощи
- Центр мамологии

www.medsi.ru

Красная Пресня, 18

8 (495) 7 500 600



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Россия, 125040 г. Москва, ул. Гурьянова, 18. ТЦ «ГЛАС» 8 (495) 7 500 600