

ISSN 1560-4780

# ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ

ВЫПУСК 1

ТОМ XLX



2001

ИСТ. Л. 21118, 2044

К 115-ОЙ ГОДОВЩИНЕ СОЗДАНИЯ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО  
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

18 января 1886 года в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии состоялось подготовительное заседание во главе с профессорами А.Я. Крассовским и К.Ф. Славянским по организации первого общества акушеров-гинекологов – своего рода Научного центра в России.

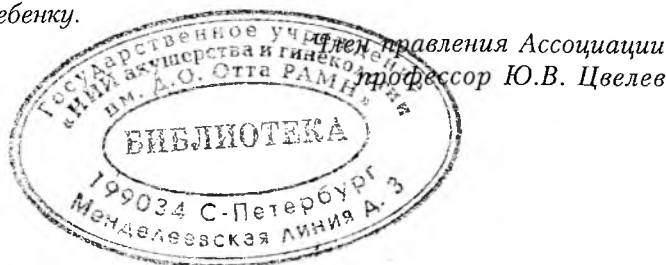
27 марта 1886 г. в здании Петербургского родовспомогательного заведения состоялось первое научное заседание общества. Во вступительном слове профессор А.Я. Крассовский сказал: "Общество наше представляется впервые в России самостоятельным. Деятельность его сплочена под знаменем науки и, по-видимому, проникнута единодушием. Это обстоятельство дает полную надежду на то, что оно сумеет способствовать дальнейшему развитию и процветанию акушерства в России" (Протокол заседания Петербургского акушерско-гинекологического общества. – Спб., 1888. – С. 24). На этом же заседании общества А.Я. Крассовский внес предложение о необходимости "иметь свой собственный печатный орган вроде сборника или журнала, в котором помещались бы не только труды общества, но вообще работы отечественных деятелей по акушерству и гинекологии, а равно и рефераты, как русских, так и иностранных сочинений...". Им же был сделан самый крупный взнос на "Журнал акушерства и женских болезней" – 500 рублей (другие члены общества все вместе внесли 320 рублей).

На этом же заседании общества были заслушаны интересные научные сообщения. Так, Д.О. Отт продемонстрировал 5 больных, из которых у трех были удалены опухоли брюшной полости путем лапаротомии, а у двух удалена матка через влагалище. И.М. Тарновский представил данные о деятельности Санкт-Петербургского родовспомогательного заведения за 1885 г., подчеркнув, что успехи в большей степени можно отнести на счет внедрения методов антисептики. Гость заседания доктор Рясенцев сделал сообщение по одному из спорных для того времени вопросов – хирургическом лечении ретроверзии и выпадении матки, вызвавшее дискуссию о целесообразности операции и показаниях к ней.

Деятельность общества была весьма плодотворной. За первый год его работы число членов общества увеличилось от 58 до 96, на 8 заседаниях сделано 18 научных сообщений с демонстрацией 11 больных, анатомических и микроскопических препаратов и рисунков. Было предпринято издание первого в России "Журнала акушерства и женских болезней". Пробный номер журнала в количестве 2000 экз. вышел 11 декабря 1886 г., а с 1887 года он стал издаваться регулярно, широко распространяя "истины, не подлежащие уже сомнению, чтобы они вошли в плоть и кровь народа и помогли ему освободиться от той массы недугов, которые губят и ломают его силу".

12.1993 г. на учредительном собрании общество трансформировалось в Ассоциацию акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Ее президентом стал профессор Э.К. Айламазян, вице-президентом – профессор М.А. Ретина. В уставе отмечено, что "Ассоциация является добровольным общественным объединением, созданным на основе национальных интересов, независимой, самоуправляемой организацией, действующей на территории Санкт-Петербурга и области", а в качестве цели – организацией акушеров-гинекологов всего Северо-Западного региона России.

Прошедшие со дня основания Ассоциации годы показали, что, сохранив традиции первого российского акушерско-гинекологического общества, Ассоциация сумела обеспечить дальнейшее развитие петербургской акушерско-гинекологической научной школы, повышение квалификации врачей, внедрение и совершенствование современных форм акушерско-гинекологической помощи матери и ребенку.



Научно-практический журнал,  
основан в 1887 году  
в Санкт-Петербурге

**Вновь учрежден в 1997 году  
при содействии**

Санкт-Петербургской  
Ассоциации акушеров-гинекологов;  
НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН;  
Российской Военно-медицинской  
академии МО РФ;  
Северо-Западного отделения  
Российской академии медицинских  
наук

ТОМ XLX  
ВЫПУСК 1  
Санкт-Петербург  
2001



**ЖУРНАЛЬ  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

## НАШИ ЮБИЛЯРЫ

1 К 115-ой годовщине создания Санкт-Петербургского акушерско-гинекологического общества

## ABSTRACTS

4 Краткие аннотации основных материалов (на англ. языке)

## НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

**Материалы Пленума Межведомственного Научного совета  
по акушерству и гинекологии РАМН МЗ РФ  
«Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака  
в практике гинеколога»**

8 Резолюция Пленума Межведомственного Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН МЗ РФ

**КУЛАКОВ В.И., ТОХИЯН А.А.**

9 Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога

**ВИХЛЯЕВА Е.М.**

13 О модели гормонального канцерогенеза на примере лейомиомы матки: проблемы и перспективы

**УРМАНЧЕЕВА А.Ф., БЕРШТЕЙН Л.М., БУРНИНА М.М.,  
ЗЕЛЬДОВИЧ Д.Р., ГАМАЮНОВА В.Б., КОВАЛЕНКО И.Г.**

18 Гормональная реабилитация больных раком шейки матки после радикального хирургического лечения

**АДАМЯН Л.В., ТКАЧЕНКО Э.Р., КИСЕЛЕВ С.И., ГАЙДАРОВА А.Х.**

23 Применение современных малоинвазивных технологий и методов визуализации (СКТ) в диагностике и хирургическом лечении гиперпластических процессов эндометрия и сочетанной гинекологической патологии

**АШРАФЯН Л.А., НОВИКОВА Е.Г.**

27 Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы

**МАНУХИН И.Б., МИНКИНА Г.Н.**

34 Проллиферативная активность эпителия при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки

**ПАВЛОВ Р.В., АКСЕНЕНКО В.А., КРИВОРУЧКО А.Ю., ПАВЛЕНКО Н.А.**

37 Продукция цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови больных эпителиальными опухолями яичников

**БЫСТРИЦКАЯ Г.С., МЕРЕКИНА Л.И., ДЮБАНОВА Т.Е.,  
МАКСИМОВА А.Б., ЗАРИЦКАЯ Э.Н., ЛЫСЯК Д.С.**

41 Заболеваемость злокачественными новообразованиями женских половых органов в Амурской области

**МАКАРОВ О.В., КРОТЕНКО А.А., КОСЕЦКИЙ В.Н.,  
СИДОРОВИЧ И.Г., НОВИКОВ В.Н., ВЛАСОВ А.А.**

43 Специфическая иммунотерапия в комплексном лечении рака яичников

**КРОПАНЕВА В.В., КОСТЮЧЕК Д.Ф., МАКСИМОВ С.Я.**

47 Некоторые особенности клинического течения и лечения дисплазии шейки матки в зависимости от возраста

**ХУРАСЕВ Б.Ф., ГУРКИН Ю.А.**

50 Факторы риска дисгормональных доброкачественных гиперплазий и рака молочных желез

**СОЛНЦЕВА И.А.**

55 Роль эхографии в диагностике диффузного фиброаденоматоза молочных желез

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**ПОПОВА С.С.**

61 Бетадин (EGIS) в лечении воспалительных заболеваний и дисбиотических состояний нижнего отдела женской репродуктивной системы

**УВАРОВА Е.В., ВОЛОБУЕВ А.И., РУДНЕВА Т.В., РУДНЕВ С.В.**

64 Особенности созревания костной системы у больных с первичным эстрогенным дефицитом

**ЦЫПУРДЕЕВА А.А., УРМАНЧЕЕВА А.Ф., ЗЕЛЬДОВИЧ Д.Р., КИРА Е.Ф.**

69 Лапароскопия в диагностике и комбинированном лечении злокачественных опухолей яичников

**РЕПИНА М.А.**

74 Состояние гемостаза в перименопаузе и заместительная гормональная терапия

**КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ**

**УРМАНЧЕЕВА А.Ф., МЕРАБИШВИЛИ В.М., СЕЛЬКОВ С.А.,**

**НОВИК В.И., КУТУШЕВА Г.Ф., САФРОННИКОВА Н.Р.,**  
**ВОРОНЦОВА А.Э., ЛИСЯНСКАЯ А.С., ВЕДЕНЕЕВА Г.Н.,**  
**ГОЛОВАНОВА В.А., КУТУЕВА Ф.Р., ЗЕЛЬДОВИЧ Д.Р.,**  
**МАНИХАС Г.М., АЙЛАМАЗЯН Э.К.**

80 Эпидемиология и диагностика рака шейки матки

**ОБЗОРЫ**

**РИСТО ЭРККОЛА**

87 Преэклампсия и патология развития плаценты

**СТРАНИЧКА ИСТОРИИ**

**ЦВЕЛЕВ Ю.В.**

94 К 100-летию профессора Макарова Р.Р.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

академик РАМН з.д.н. РФ профессор  
**Э.К. АЙЛАМАЗЯН** (главный редактор)  
профессор  
**Е.Ф. КИРА**  
(первый заместитель главного редактора)  
профессор  
**М.А. РЕПИНА** (заместитель главного редактора)  
профессор  
**Ю.В. ЦВЕЛЕВ** (заместитель главного редактора)  
к. м. н.  
**В. Ф. БЕЖЕНАРЬ** (ответственный секретарь)  
д. м. н.  
**В. М. БОБКОВ** (ответственный секретарь)  
профессор  
**В.П. БАСКАКОВ**  
профессор  
**Т.В. БЕЛЯЕВА**  
профессор  
**Ю.А. ГУРКИН**  
профессор  
**И.И. ЕВЯКОВА**  
чл.-корр. РАМН профессор  
**В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ**  
академик РАМН д. м. н. профессор  
**В.И. КУЛАКОВ**  
з.д.н. РФ профессор  
**В.В. ПОТИН**  
академик РАМН профессор  
**Г.М. САВЕЛЬЕВА**  
профессор  
**Г.А. САВИЦКИЙ**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

**Абрамченко В.В.** (Петербург)  
**Аржанова О.Н.** (Петербург)  
**Константинова Н.Н.** (Петербург)  
**Костючек Д.Ф.** (Петербург)  
**Михайлов А.В.** (Петербург)  
**Ниаури Д.А.** (Петербург)  
**Новиков Б.Н.** (Петербург)  
**Омельянюк Е.В.** (Петербург)  
**Павлова Н.Г.** (Петербург)  
**Савичева А.М.** (Петербург)  
**Сельков С.А.** (Петербург)  
**Серов В.Н.** (Москва)  
**Сивочалова О.В.** (Москва)  
**Сметник В.П.** (Москва)  
**Суслопаров Л.А.** (Петербург)  
**Ярославский В.К.** (Петербург)  
**Урманчеева А.Ф.** (Петербург)

**РЕДАКЦИЯ:**

Генеральный директор ООО «Нева-Люкс»  
**В.И. Степченко**  
Предпечатная подготовка **М.В. Петрова**  
Отдел рекламы и распространения **М.В. Бурова**  
(812) 184-9750, (812) 184-9751

**АДРЕС РЕДАКЦИИ**

198152 Санкт-Петербург,  
ул. Автовская, 17, офис 5А  
Контактные телефоны:  
Главный редактор: (812) 328-14-02  
Первый зам. гл. редактора: 329-71-44  
E-mail: jowd@mail.wplus.net  
http://www.jowd.sp.ru

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом РФ по печати  
№ 016387 от 21 июля 1997 г.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, содержащихся в настоящем  
издании, допускается с письменного разрешения  
редакции. Ссылка на

**ЖУРНАЛЬ** <sup>TM</sup>  
**АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ** <sup>TM</sup> **обязательна.**

**Индексирования**

по каталогу «Роспечать» 38497

© ООО «Нева-Люкс»

Лицензия ЛП № 000167 от 14 мая 1999 г.

**MEDI.RU - ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ**

Полнотекстовые описания, статьи, монографии о современных  
фармацевтических препаратах в сети Интернет

## ABSTRACTS

V.I. Kulakov, A.A. Tochijan

Problems of malignant tumors of reproductive system in gynecological practice

*In the article the problems of epidemiology, prophylaxis and detection of early stages of malignant tumors of reproductive system and mammae in gynecological practice in close contact with oncologists are discussed.*

E.M. Vikhlyaeva

Uterine leiomyoma as an example of hormonal cancerogenesis model: problems and perspectives

*The main principles of progesterone hypothesis and the role of auto- and paracrine factors in uterine leiomyoma pathobiology are considered in the article. The necessity of early therapeutic intervention since tumor detection is maintained with the aim of reproductive health recovery. The basic features of strategy in case of uterine leiomyoma are defined: measures due to be undertaken since tumor detection, determination of limits and possibilities of adjuvant medicament treatment and optimal time for surgery, conducting patients in peri- and postmenopause and evaluation of oncological risk.*

A.F. Ourmantcheeva, L.M. Berstein, M.M. Burnina, D.R. Zeldovich, V.B. Gamajunova, I.G. Kovalenko

Hormonal rehabilitation of the patients with cervical cancer after radical surgical treatment

*Radical surgical treatment with and without radiation often induces symptoms of premature menopause in cervical cancer (CC) patients. Few retrospective studies seem to suggest that hormonal replacement therapy (HRT) is not detrimental for patients with CC and can improve life quality in this group of women. To investigate the effect of HRT on menopausal symptoms in patients with CC history, 85 patients after CC treatment, 22-51 years old, were included into this research. In 59 patients HRT was carried out to overcome postovariectomic syndrome (POES). Severity of menopausal symptoms, serum estradiol, FSH and lipid profiles were evaluated. The research showed high therapeutic effect as to reducing the frequency of postovariectomic frustration in HRT application. No recurrences of CC were observed in this group of patients. HRT side effects were extremely rare. HRT can effectively cure climacteric symptoms in women with surgical menopause induced by CC treatment.*

L.V. Adamyan, E.R. Tkachenko, S.I. Kiselev, A.Kh. Gajdarova

Application of modern minimally invasive technologies and methods of visualisation (SCT) for diagnosis and surgical treatment of endometrial hyperplastic processes and combined gynecologic pathology

*On the basis of retrospective and prospective analysis of case reports of 540 patients with recurrent endometrial hyperplasia and combined intrauterine pathology (recurrent endometrial hyperplasia + hysteromyoma and/or adenomyosis) some aspects of surgical treatment of the pathology are considered, the effectiveness of different kinds of endoscopic operations is analyzed. Potentialities of spiral computerized tomography (SCT) for diagnosis of uterine disease are examined.*

L.A. Ashrafyan, E.G. Novikova

Gynecological aspects in tendencies of sickness rate and mortality of reproductive organs cancer

*Parameters of sickness rate of reproductive organs cancer (mammary glands, endometrium, ovaries, cervix of the uterus) as to Moscow in 1999, their tendencies for the last 10 years are analyzed, the necessity of reconsideration of working principles of antenatal clinics is substantiated, the model of gynecological diagnostic center is offered.*

I.B. Manukhin, G.N. Minkina

Proliferative activity of epithelium in cervical squamous intraepithelial lesions

*As a criterion of precancerous lesions of cervical squamous epithelium its proliferative activity was studied with the help of monoclonal PC-10 antibodies to proliferating cells nuclear antigen (PCNA). The results of the study showed that low proliferative activity is common for the patients with low grade of squamous intraepithelial lesions while moderate and expressive one is characteristic of the patients with a high-grade lesion. Increase of proliferative activity is a prognostic factor determining persistence and probable progression of lesion.*

R.V. Pavlov, V.A. Akseenko,  
A.Ju. Krivoruchko, N.A. Pavlenko

Production of cytokines by  
peripheral blood lymphocytes of  
patients with ovarian epithelial  
tumors

*In presence of autoserum, production of IL1b, IL2, IL4, IL6 and TNFa by peripheral blood lymphocytes of 30 patients with epithelial tumors of ovaries and 50 patients with epithelial ovarian cancer of I-IV stages was investigated. The data received enable to ascertain the increase of mononuclear activity during ovarian tumor progression, increase of T-helpers of the second type activity, along with the reduction of T-helpers of the first type activity in peripheral blood of patients, and abnormalities of IL6-dependent mechanism of control of IL1b and TNFa production by peripheral blood lymphocytes of patients with ovarian cancer.*

T.S. Bystritskaya, L.I. Merekina,  
T.E. Dyubanova, A.B. Maximova,  
A.N. Zaritskaya, D.S. Lysyak

Morbidity with malignant neoplasms  
of female genital organs  
in Amur region

*Morbidity with malignant neoplasms of female genital organs in Amur region makes up 38-45 per 100000 women. Cervical and uterine carcinomae dominate through all malignant tumors. The authors point to the low rate of case detecting as to women with genital neoplasms. Late diagnostics lead to unfavourable prognosis. General cancer mortality decreased for the last three years but still remains high. To reduce the rate of oncological diseases a regional programme including tumor and pretumor screening is to be elaborated.*

O.V. Makarov, A.A. Krotenko,  
V.N. Kosetsky, I.G. Sidorovich,  
V.I. Novikov, A.A. Vlasov

Specific immunotherapy in complex  
treatment of ovarian carcinoma

*The article is devoted to the search of new decisions in sphere of malignant ovarian tumors treatment and, particularly, new methods, which would make it possible to overcome immune resistance under complex treatment. The original method of post-operative immunotherapy with autologous immunomodulators in treatment of the pathology is considered. The method is simple and comparatively cheap, so it is to be widely used in oncogynecology.*

V.V. Kropaneva, D.F. Kostyuchek,  
S.Ja. Maksimov

Peculiarities of clinical course and  
treatment of patients with cervical  
dysplasia with regard to their age

*231 cases of established cervical dysplasia in patients of 21-80 years old are described. Clinical course and biological behavior of pathological process with regard to the lesion severity and methods of treatment in patients of different groups of age were considered. More aggressive course of the disease in patients up to 30 years old was revealed.*

B.F. Khurasyov, Ju.A. Gurkin

Risk factors of dyshormonal benign  
hyperplasia and carcinoma  
of mammary glands

*Risk factors of emerging of dyshormonal benign hyperplasia and carcinoma of mammary glands were investigated by means of comparative study of 321 women under observation with established histological diagnosis (basic group) and 150 women without clinical and objective symptoms of pathology of mammary glands (control group).*

*To study the frequency of dyshormonal hyperplasia of mammary glands and risk factors 390 schoolgirls at the age of 13-17 were subjected to the detailed prophylactic examination.*

I.A. Solntseva

The role of echography in diagnostics  
of diffuse fibroadenomatosis

*Traditional methods of mammary glands examination don't provide enough level of pathology diagnostics. It is necessary to apply new methods, among which US examination may be mentioned. Echography possesses wide capacities in diagnostics of different diseases of mammary glands, and in case of diffuse fibroadenomatosis it must be the method of preference. The author points to the main advantages of the method, and also elaborates quantitative criteria, which make it possible to diagnose the pathology and to determine the lesion severity better.*

S.S. Popova

Betadin (EGIS) in treatment of  
inflammatory diseases and dysbiotic  
state of external female genital  
organs

*The special research of clinical properties of Betadin EGIS showed its efficiency in 85% cases. The analysis of the data made it possible to conclude that for today Betadin EGIS is a preferable preparation in treating vulvo-vaginitis and other pathological states and processes in external female genital organs. The main advantage of the preparation is its wide spectrum of action. It enables to begin adequate and effective therapy in due time without waiting for the results of final bacteriological diagnostics. The research showed that Betadin EGIS has high tolerance, if necessary it can be used in combination with others antibacteriological drugs.*

E.V. Uvarova, A.I. Popova,  
T.V. Rudneva, S.V. Rudnev

The peculiarities of osteal system  
maturation in patients with primary  
estrogenic deficit

*In patients with congenital ovarian insufficiency, particularly with gonadal dysgenesis, the retarded bone remodeling prevents the bone tissue from achieving its final, peak density and leads to the lagging of skeletal system maturation. This may result in high risk of limb and backbone fractures.*

*The article analyzes the results of the examination of 142 patients with different forms of gonadal dysgenesis. The treatment included the preparations containing estrogens, which were identical with natural ones (Divina, Divitren, Divigel). The data received substantiate the necessity of eliminating the estrogenic deficit in patients with gonadal dysgenesis earlier than it is usually done.*

M.A. Repina

The state of hemostasis in  
perimenopause and hormonal  
replacement therapy

*The interruption in the ovarian functioning goes along with the disturbances of vascular-trombocyte hemostasis: intravascular trombocyte activation increases, trombocyte micro- and macro-aggregates appear. Cyclic hormonal replacement therapy with Femoston, which contains estradiol and didrogesterone, helps to normalize the trombocytogram. Besides that, the addition of progestagen didrogesterone increases the effect of estradiol on microcircular hemostasia.*

A.A. Tsipurdeeva, A.F. Ourmantcheeva,  
D.R. Zeldovich, E.F. Kira

Laparoscopy in diagnosis and  
complex treatment of malignant  
ovarian tumors

*To study the possibilities of laparoscopy in diagnosis of malignant ovarian tumors 635 patients at different stages of the disease were examined. High informing characteristics make it possible to recommend laparoscopy as a method of improved diagnostics of tumors in small pelvic with the aim of early revealing of malignant tumors, morphologic verification and evaluation of tumor extensiveness, diagnosis of preclinical recurrent tumors in case of diverse results of non-invasive monitoring methods.*

A.F. Ourmantcheeva,  
V.M. Merabishvili, V.I. Novik,  
S.A. Selcov, G.F. Kutusheva,  
N.R. Safronnikova, A.E. Vorontsova,  
G.N. Vedeneeva, A.S. Lisyanskaya,  
V.A. Golovanova, F.R. Kutueva,  
D.R. Zeldovich, G.M. Manikhas,  
E.K. Ailamazyan

Epidemiology and diagnosis of  
cervical cancer

*The data of populational and hospital cancer registers, cytological and immunological laboratories of Saint-Petersburg are examined. More than 350 new invasive cervical cancer cases are registered annually. Since 1970 up to 1991 oncological morbidity decreased from 14,7 to 8,1 per 100000 women, but then we witness steady rise of standardized indeces up to 9,9 in 1999. Increasing rate of so called "neglected forms" of cervical cancer (III-IV stages), especially among young women, is a disturbing fact. The issues of prophylaxis and early diagnostics of cervical cancer are discussed in the article. The results of cytological and virological examination of women of different contingents are drawn.*

Risto Erkkola

Preeclampsia and pathology of  
placentation

*Etiology of pre-eclampsia remains unclear. However, it is recognized that genetic factors of both mother's and father's sides can determine the development of this awesome complication of pregnancy. The interplay of genetic factors with external influences determines the risk level of pre-eclampsia. Today it is reasonable to assert that pre-eclampsia is a complication of pregnancy associated with the disturbances of the process of trophoblast invasion and changes in haemodynamics in spiral arteries. The process of trophoblast invasion proved to be coordinated by combined interaction of cytokines, factors of adhesion and different growth factors.*

*Functional abnormalities of endothelium of placental and pre-placental vessels may be a result but not a cause of development of pre-eclampsia, pathophysiology of which is studied still insufficiently. However, the disturbance of NO, endothelin release and trombocytes homeostasis as well are certain to be the main manifestations of this pregnancy complication. After revealing all the mechanisms of process of trophoblast invasion disturbances an actual possibility of early prevention and treatment of pre-eclampsia may be elaborated.*

Ju.V. Tsvelev

For the 100 year anniversary  
of Prof. R.R. Makarov

**ПЛЕНУМ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО НАУЧНОГО СОВЕТА  
ПО АКУШЕРСТВУ И ГИНЕКОЛОГИИ РАМН МЗ РФ  
«ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ, КАНЦЕРОГЕНЕЗ И РАННИЕ  
СТАДИИ РАКА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА»**

31 октября – 1 ноября 2000 г. в г. Ижевске состоялся Пленум Межведомственного Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН МЗ РФ. Несмотря на выделение в клинической медицине двух различных специальностей – гинекологии и онкогинекологии, проблемы риска и ранней диагностики гинекологического рака занимают видное место в деятельности врача акушера-гинеколога. Не менее важное значение для клинической практики представляют заболевания молочной железы. Тематика данного Пленума является логическим продолжением предыдущих дискуссий по актуальным вопросам современной гинекологии – «Пути развития современной гинекологии» и «Опухоли яичников», проводимых в рамках МНС.

В ходе данного Пленума были обсуждены проблемы онкологического скрининга, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы и молочной железы в практике гинеколога.

Пленум организован МНС по акушерству и гинекологии РАМН МЗ РФ и кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Ижевской ГМА.

В работе Пленума приняли участие акушеры-гинекологи, онкогинекологи ведущих клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Ижевска, Махачкалы, Волгограда, Красноярска, Благовещенска, Ульяновска, Екатеринбургa, Иваново и др. Всего присутствовало 890 человек из 46 городов России.

Большой интерес представляли доклады, посвященные эпидемиологии, диагностике и лечению злокачественных новообразований репродуктивной системы.

С программным докладом, посвященным проблеме эпидемиологии, профилактики и выявления ранних стадий злокачественных новообразований органов репродуктивной системы и молочных желез в практике гинеколога, выступил Председатель МНС по акушерству и гинекологии РАМН МЗ РФ В.И. Кулаков (Москва). Гинекологические аспекты эпидемиологии онкологической заболеваемости и смертности отражены также в докладах Л.А. Ашрафьяна (Москва), В.М. Напольских (Ижевск), Т.С. Быстрицкой (Благовещенск).

В центре внимания исследователей находились вопросы генитальной инфекции и рака шейки матки. Вирусологические и иммунологические аспекты рака шейки матки представлены в сообщении Э.К. Айламазяна (Санкт-Петербург). Обсуждению данной проблемы были посвящены доклады А.Ф. Урманчеевой (Санкт-Петербург), И.Б. Манухина (Москва), В.Н. Прилепской (Москва), В.А. Кулаковского (Уфа).

Заслуживает внимания сообщение Е.М. Вихляевой (Москва) о модели гормонального канцерогенеза на примере лейомиомы матки.

Современное состояние проблемы рака тела матки и гиперпластических процессов эндометрия отражено в докладах В.Н. Серова (Москва), Л.В. Адамян (Москва), К.Г. Серебренниковой (Ижевск). О роли специфической иммунотерапии в комплексном лечении рака яичников доложено О.В. Макаровым (Москва).

Интересные данные по профилактике, ранней диагностике и лечению рака молочной железы представлены в докладах Е.Ф. Кыры (Санкт-Петербург), В.Е. Радзинского (Москва), Д.Д. Пак (Москва). Современные представления о взаимосвязи заместительной гормонотерапии климактерия и рака молочной железы нашли отражение в лекции В.П. Сметник (Москва).

Заседание Пленума было завершено принятием резолюции, с которой будет ознакомлена научная общественность страны.

Руководитель группы планирования и координации научных исследований РАМН, ведущий науч. сотр. А.А. Тохиян





## РЕЗОЛЮЦИЯ ПЛЕНУМА МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ПО АКУШЕРСТВУ И ГИНЕКОЛОГИИ РАМН МЗ РФ

За последние 10 лет в России отмечается интенсивный рост заболеваемости злокачественными опухолями органов репродуктивной системы у женщин, удельный вес которых в структуре онкологических болезней составил 36,9%. Сложившаяся ситуация обусловлена прежде всего увеличением частоты возникновения злокачественных опухолей молочной железы, эндометрия, яичников. Особенно быстрыми темпами растет заболеваемость раком молочной железы. За прошедшее десятилетие показатели возросли более чем на 70%. Наметившаяся тенденция к снижению заболеваемости раком шейки матки в 70-80-х годах сменилась новым подъемом за период 1990-1999 гг., преимущественно за счет II-III стадий заболевания. Основной пик заболеваемости соответствует возрастному периоду 56-65 лет с тенденцией к «омоложению» рака молочной железы до 35-50 лет.

В России наряду с ростом заболеваемости наблюдается увеличение смертности по всем локализациям рака органов репродуктивной системы. При этом значительно возрос уровень летальности в течение первого года с момента установления диагноза – до 17,5%.

Не может не вызывать тревоги тот факт, что на фоне роста заболеваемости и смертности практически отсутствует скрининг онкологической патологии органов репродуктивной системы, а мероприятия, используемые при профилактических осмотрах, ориентированы на выявление клинически выраженных вариантов заболевания. Следует признать существенный разрыв между достижениями научной медицины и их внедрением в практическое здравоохранение.

Вместе с тем, прогресс в фундаментальных направлениях медицины (молекулярная биология, генетика, вирусология, иммунология, эндокринология, морфология и др.), а также в медицинском приборостроении создали все необходимые предпосылки для нового качественного сдвига в профилактике и ранней диагностике злокачественных опухолей органов репродуктивной системы у женщин.

Для реализации всего комплекса задач необходимо:

1. Интегрировать усилия акушеров-гинекологов, онкогинекологов, хирургов, маммологов и организаторов системы здравоохранения в направлении раннего выявления злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин с использованием федеральных и местных ресурсов финансирования;

2. Разработать единые стандарты скрининга и ранней диагностики злокачественных новообразований репродуктивной системы женщины с привлечением ведущих научных и практических центров России по профилю гинекология – онкология;

3. Подготовить методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению доброкачественных заболеваний молочных желез; считать обязательным обследование молочных желез при каждом первичном обращении женщины к гинекологу;

4. Предусмотреть включение в планы обучения в медицинских вузах и учреждениях последиplomного образования комплексной программы по скринингу гинекологического рака;

5. Интенсифицировать научный поиск по актуальным направлениям онкогинекологии;

6. Рекомендовать женским консультациям улучшить их деятельность в области профилактики, раннего выявления и лечения доброкачественных и злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин, что в то же время позволило бы более аргументированно решать задачи первичной и вторичной профилактики рака молочной железы;

Обратить внимание на дальнейшее развитие органосохраняющих принципов лечебного воздействия при предопухолевых состояниях и ранних стадиях гинекологического рака, медицинской реабилитации и последующей заместительной гормональной терапии.

## ПРОБЛЕМЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА

**В статье обсуждаются проблемы эпидемиологии, профилактики и диагностики ранних стадий злокачественных новообразований органов репродуктивной системы и молочных желез в практике гинеколога в тесном контакте с онкологами.**

*Злокачественные новообразования – проблема высокой социальной значимости, заслуживающая самого серьезного внимания. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран. Особое место они занимают в системе охраны здоровья женщин.*

*Как известно, в нашей стране проблема диагностики и лечения онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и молочных желез является прерогативой онкогинекологов. Вместе с тем, профилактика и выявление ранних стадий заболевания – одно из направлений повседневной практической деятельности врача-гинеколога. В то же время стремительное развитие функциональной хирургии с использованием высоких технологий и энергий способствует дальнейшему усовершенствованию стратегии и тактики при пограничных состояниях и ранних стадиях гинекологического рака.*

*Разный уровень заболеваемости в странах с различным экономическим развитием, связь с фактором времени и миграцией населения отражают пагубное воздействие основных факторов риска.*

*По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 10 млн. больных с диагнозом злокачественного новообразования и более 6 млн. человек умирают от причин, связанных с этой патологией.*

*В 1998 г. в России 440721 больному впервые в жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования, при этом женщины составили 51,2%, мужчины*

*48,8% заболевших.*

*В структуре онкологической заболеваемости населения России основными местами локализации новообразований являются: трахеи, бронхи, легкие (14,7%), желудок (11,5%), кожа (10,6%), молочная железа (9,7%), тело матки (3,4%), шейка матки (2,7%), яичники (2,6%) [5].*

*Ведущая онкологическая патология у женщин – это злокачественные новообразования молочной железы. Второе и третье место занимают новообразования кожи (12,8%) и опухоли желудка (9,7%). Далее следуют злокачественные новообразования тела матки (6,6%), шейки матки (5,3%), яичников (2,6%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России имеют злокачественные новообразования репродуктивной системы (более 35,9%), при этом опухоли половых органов составляют 17,0% всех злокачественных новообразований у женщин, уступая по частоте возникновения лишь опухолям органов пищеварения. На 100 000 женского населения страны приходится 47,8 случая злокачественных опухолей половых органов. Риск развития злокачественного новообразования в 1998 г. составил 3,73% [5].*

*В 1998 г. (по сравнению с 1985 г.) у женщин отмечено снижение удельного веса рака губы, пищевода, желудка, легкого, шейки матки и увеличение частоты возникновения рака ободочной кишки, меланомы кожи, почки, молочной и щитовидной желез.*

*В возрастном ракурсе заболеваемость злокачественными новообразованиями у женщин составила 282,5 (на 100 тыс.), средний*

возраст – 62,8 года. Большинство заболевших – 951,6 – были женщины 70-74 лет, у которых выявлен рак желудка, кожи, молочной железы. Возрастной пик заболеваемости раком губы, пищевода, гортани, желудка, печени, поджелудочной железы и мочевого пузыря приходится на возраст 75 лет и старше, раком тела матки – на 60-64 года, а раком молочной железы и ЦНС – на более молодой возраст – 50-54 года. Обращает на себя внимание высокая частота заболеваемости гинекологическим раком у женщин молодого возраста (15-39 лет).

Рак шейки матки (РШМ) является актуальной проблемой онкогинекологии, занимая у женщин 3-е место по частоте возникновения после рака яичников и молочной железы. Ежегодно в мире регистрируется около 370000 новых случаев заболевания РШМ. Наиболее высокие показатели наблюдаются в развивающихся странах, в то время как в развитых странах постоянно снижаются как заболеваемость, так и смертность. Особенно значительное снижение заболеваемости отмечено в странах с давно функционирующими скрининговыми программами (Швеция, Исландия, Россия) [6].

Однако несмотря на то, что за последнее десятилетие уровень заболеваемости снизился, в некоторых экономически развитых странах отмечен рост заболеваемости женщин в возрасте до 45 лет (Англия, Австралия, Новая Зеландия).

В России в последние годы заболеваемость РШМ (10,8 на 100000 женского населения) и летальность (5 на 100000 женщин) стабилизировалась [1].

В целом по стране на долю рака шейки матки I-II стадии приходится 56,4%, III стадии – 29,3% злокачественных новообразований этой локализации. При профилактических осмотрах выявлено 24,0% женщин с патологией шейки матки. Высокие уровни заболеваемости раком шейки мат-

ки отмечены в Республике Алтай (26,6%), Псковской области (23,9%), Чукотском автономном округе (23,0%), Республике Тува (20,4%), Томской области (17%). За последние 10 лет заболеваемость раком шейки матки снизилась на 19,9% [5].

Ежегодно в Санкт-Петербурге впервые выявляется около 350 случаев рака шейки матки, в большинстве случаев III-IV степени, при этом летальность на 1-ом году жизни достигает 30% [4].

Возникновение РШМ можно предотвратить с помощью профилактических мероприятий. Первичная профилактика состоит в предупреждении заболеваний, передающихся половым путем, использовании контрацептивных средств. Вторичная профилактика заключается в систематическом обследовании женщин с применением цитологического метода [1, 4, 6]. В этиологии данного заболевания основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передающейся половым путем. При проведенном ретроспективном анализе риск инвазивного рака шейки матки у женщин, которые получали заместительную гормональную терапию, оказался ниже, чем в общей популяции. Возможно, это связано с более тщательным скринингом, который проводится среди пациенток этой группы по сравнению со всей женской популяцией.

Серьезного внимания заслуживают данные о частоте выявления рака шейки матки за период с 1985 по 1998 гг. Показатель заболеваемости за этот период снизился на 13,6% и составил 15,3%. Снижение общего уровня заболеваемости РШМ достигнуто за счет возрастной группы женщин старше 60 лет. За последние 10 лет уровень в этой возрастной группе снизился на 38,4%. В то же время отмечается чрезвычайно неблагоприятная тенденция роста заболеваемости молодых женщин в возрасте до 29 лет. Таким образом, проблема РШМ усугубляется тем, что заболева-

ние нередко поражает женщин молодого и среднего возраста.

В настоящее время отсутствуют эффективные скрининговые программы по ранней диагностике и профилактике РШМ. Кольпоскопическое и онкоцитологическое обследование зачастую бывает неэффективным ввиду невысокой чувствительности, которая оценивается в 50-70%. Тем не менее РШМ является заболеванием, которое можно предупредить. Это стало возможным в связи с разработкой новых диагностических подходов, позволяющих на скрининговом уровне, при массовых профилактических осмотрах, выявить определенные маркеры заболевания на самых ранних стадиях малигнизации или даже до ее развития. Известно, что около 95% случаев РШМ вызывается онкогенными типами папилломавирусов. Длительная персистенция папилломавирусов в цервикальном эпителии сопровождается его интеграцией в геном и появлением мутаций. При таких условиях полный процесс малигнизации может завершиться за 5-8 лет и наблюдаться даже у женщин молодого возраста. Поэтому, не преуменьшая роли кольпоскопического и онкоцитологического обследования и не исключая этих методов, профилактика РШМ должна быть оптимизирована с помощью других, новых методов исследования, в частности, путем выявления онкогенных типов папилломавирусов в биологических пробах из генитального тракта с помощью молекулярно-биологических методов [4].

Злокачественные новообразования тела матки (рак эндометрия) занимают третье место среди всех гинекологических раков. Ежегодно в мире насчитывается около 140000 новых случаев заболевания. В западных странах совокупные уровни заболеваемости колеблются от 1 до 2% (в возрастной категории до 75 лет), в то время как в Азии, Китае эти показатели более низкие – около 0,2%, в России – 6,5%. В после-

дни годы в Японии отмечено возрастание заболеваемости и смертности от рака эндометрия. Вместе с тем рак эндометрия в целом характеризуется более благоприятным клиническим течением и более высокой выживаемостью (около 75%) [6].

В России в 1998 г. злокачественные новообразования тела матки выявлены у 14791 женщины. Диагноз подтвержден морфологически в 94,2% случаев. Рак эндометрия I-II стадии установлен у 72,6% женщин, III стадии – у 15,3%, IV – у 70,5%. Показатель заболеваемости женского населения составил 19,0, что выше уровня 1988 г. на 34,8%. Такое соотношение показателей свидетельствует о наличии истинного роста заболеваемости наряду с влиянием фактора «постарения» женской популяции. Уровень заболеваемости в возрастной группе до 29 лет увеличился на 4,1%, 30-59 лет – на 12,9%, 60 лет – на 33,2%. Риск развития рака тела матки в 1998 г. составил 1,51% [5].

Факторы риска рака эндометрия: применение длительной заместительной гормональной монотерапии эстрогенами (эстрогены без прогестина), ожирение. Контроль за весом тела, прием комбинированных оральных контрацептивов и адекватное добавление прогестина в состав заместительной гормональной терапии – вот возможные способы уменьшения риска заболеваемости [6].

Злокачественные опухоли яичников по частоте возникновения стоят на пятом месте. Ежегодно по всему миру регистрируется 165000 новых случаев. Наиболее высока заболеваемость в странах Скандинавии – 2%. Промежуточное место занимает США, и самый низкий, но быстрее всего увеличивающийся уровень заболеваемости наблюдается в Японии. Рак яичников является серьезной проблемой здравоохранения, и хотя немало случаев выявляется уже на достаточно ранней стадии развития, в среднем пятилетняя вы-

живаемость составляет 40% и ниже [6].

В России в 1998 г. более чем у 11475 пациенток диагностирована злокачественная опухоль яичников. Диагноз был подтвержден в 82,6% случаев. Распределение больных раком яичников по стадиям: I-II ст. – у 31,5% пациентов, III ст. – у 36,8%, IV – у 27,5%. При проведении профилактических осмотров выявлено 7,3% от всех случаев рака яичников [5].

Заболеваемость раком яичников составила 14,8, что выше уровня показателя 1989 г. на 16,6%. Прирост возрастных показателей данного заболевания составил: для группы до 29 лет – 22,1%, 30-59 лет – 10,3%, старше 60 лет – 7,6%. Риск развития рака яичников в течение жизни составил 1,13% [5].

По данным Регистра, семейная форма рака яичников в США за 1981-2000 гг. составила 5-10% от всех видов эпителиального рака яичников. Эта форма является наследственно обусловленной, при этом в двух третях случаев мы наблюдаем сочетание рака молочной железы и яичников.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женщин старше 40 лет. В 2000 году ожидается регистрация около 800000 новых случаев рака молочной железы, а в ближайшем десятилетии – свыше 1 млн. (при этом только в странах, представляющих статистические сведения в ВОЗ). Частота возникновения рака молочной железы у женщин западных стран в 5 раз выше, чем у женщин, проживающих в странах Азии [2].

В разных странах уровень заболеваемости варьирует; так, в России средний уровень заболеваемости составляет 18,9%, в США – 10%, в Швеции – 8%, Японии – 4%, в Китае – 2%. Постоянное увеличение числа заболевших за последнее время отмечено в некоторых странах, особенно активно этот процесс развивался за прошедшие десятилетия в Японии. Показатель смертности в боль-

шинстве стран довольно устойчив, за исключением Японии, где он возрос [6].

В западной популяции заболеваемость РМЖ нарастает в основном в постменопаузальном возрасте, в то время как в азиатских странах чаще у женщин моложе 50 лет, т.е. в репродуктивном возрасте. При переселении женщин из стран с низким риском заболеваемости в западные страны угроза возникновения рака молочной железы в постменопаузе существенно увеличивается, особенно в следующих поколениях. Это свидетельствует о том, что помимо наследственных причин (носительство генов BRCA-1 или BRCA-2) на заболеваемость РМЖ или раком других органов репродуктивной системы оказывают влияние факторы внешней среды, в частности – особенности питания и стиля жизни (возраст вступления в брак, число родов) [2].

В течение многих лет причину развития РМЖ видели исключительно в избыточной продукции эстрогенов или некоторых их фракций. Стероидные гормоны – эстрогены, основным источником которых являются яичники в репродуктивном возрасте и надпочечники или жировая ткань в постменопаузе (в результате энзимной реакции ароматизации из андрогенов в эстрогены), играют существенную роль в развитии РМЖ [2, 4].

В России в 1998 г. злокачественные опухоли молочной железы выявлены у 42607 женщин. Морфологически диагноз установлен в 92,1% случаев. РМЖ I-II стадии диагностирован у 57,6% пациенток, III стадии у 28,1%, IV стадии у 12,9%. Абсолютное число больных со впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в течение последних 10 лет возрастает в среднем на 3,9% ежегодно [5].

Заболеваемость женского населения России злокачественными новообразованиями молочной железы возросла по сравнению с уровнем 1988 г. на 39,7% и дос-

тигла 54,8%. Пик возрастной кри- вой заболеваемости (126,6 на 100000) приходится на группу 70-74 года, при этом около половины (49,1%) случаев заболевания регистрируют у лиц моложе 60 лет.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РМЖ отмечены в мегаполисах – Санкт-Петербурге (49,9%) и Москве (49,0%), рес- публике Северная Осетия (46,3%), Новосибирске (42,6%) [5].

Факторы риска опухолей мо- лочной железы можно свести к трем основным группам: 1) фак- торы, характеризующие функцио- нирование репродуктивной систе- мы женщины (менструальная, по- ловая, детородная, лактационная функции, а также сопутствующие заболевания женской половой сфе- ры);

2) генетические факторы (на- личие злокачественных опухолей, главным образом молочной желе- зы, по линии отца или матери, т.е. носительство генов BRCA-1 или BRCA-2);

3) предшествующие и сопут- ствующие заболевания, связанные с изменением эндокринно-обменно- го фона организма (гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет пожилых, раннее ожирение).

Проводимые в мире клиничес- кие исследования первичной про- филактики рака молочной желе- зы основываются на двух крите- риях: а) гормонообусловленности и прежде всего эстрогензависимо- сти этих опухолей и б) морфоло- гической многостадийности по типу «нормальный эпителий – дис- гормональная гиперплазия – *in situ* инвазивный рак» [2].

В России отмечено увеличение рака молочной железы и снижение рака тела матки в молодом воз- расте от 15 до 39 лет, снижение рака молочной железы и увеличе- ние рака шейки матки и яичников в 40-54 года; повышение рака тела матки и снижение рака шейки матки и яичников в 55-69 лет; к 70 годам и выше отмечено сниже- ние злокачественных новообразо- ваний органов репродуктивной системы.

Относительно новых техноло- гий следует отметить, что в он- когинекологической хирургии по показаниям и при возможности ис- пользуется лапароскопический до- ступ, который имеет преимуще- ство перед традиционными мето- дами. При этом существенно со- кращаются сроки госпитализации без увеличения числа осложнений. Вместе с тем, многие аспекты дан- ной проблемы продолжают оста- ваться дискуссионными, особенно применительно к раку шейки мат- ки и яичников.

По данным Госкомстата Рос- сии о среднегодовой численности населения России по полу и возра- сту, а также официальных ста- тистических форм, в 1998 г. абсо- лютное число умерших от злока- чественных новообразований жи- телей России составило 293199, что выше показателей 1997 г. на 0,4%. Женщины в структуре он- кологической смертности соста- вили 44,5%, мужчины – 55,5%. По сравнению с 1997 г. меньше жен- щин умерло от злокачественных опухолей шейки матки, тела мат- ки и других злокачественных но- вообразований женских половых органов [3].

В структуре смертности жен- щин наибольший удельный вес (16,0%) имеют злокачественные новообразования молочной желе- зы. Далее следуют: новообразова- ния желудка (15,1%), женских половых органов за исключением молочной железы (6,8%), другие но- вообразования матки (5,0%), опу- холи шейки матки (4,7%). Смер- тность женщин от рака молоч- ной железы возросла на 23,4%, от рака шейки матки снизилась на 5,7% [3].

Сложившаяся ситуация ста- вит именно перед акушерами-ги- некологами ряд организационных и научно-практических задач по профилактике и раннему выявле- нию онкологических заболеваний репродуктивной системы. Работа в этом направлении должна про- водиться в тесном контакте с онкологами. Решение данной про- блемы не терпит отлагательства.

Таким образом, на основании анализа статистических и эпиде- миологических данных о заболе- ваемости различных групп населения злокачественными новообразова- ниями репродуктивной системы следует сделать вывод, что сис- тематический контроль за состо- янием репродуктивной системы, весом тела, прием комбинирован- ных оральных контрацептивов и правильно скомпонованная заместительная гормональная терапия делают возможным уменьшение риска злокачественных новообра- зований у женщин.

Скрининговые программы для раннего выявления и лечения рака молочной железы и рака шейки матки способны предотвратить развитие заболеваний и снизить уровень смертности.

#### Литература

1. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – М., 2000г. – Т.2. – №2. – С. 40-44.
2. Семиглазов В.Ф. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы // Ж. акушерства и женских болезней. – СПб., 2000. – Вып.2. – Т. XLIX. – С. 7-11.
3. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1977 г. – М., ОНЦ РАМН. – 1999 г. – С. 281.
4. Урманчеева А.Ф., Бурнина М.М. Заместительная гормонотерапия и злокачественные опухоли // Ж. акушерства и женских болезней. – СПб., 2000г. – Вып.1. – Т. XLIX. – С.58-62.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (Заболеваемость и смертность). – М., МНИИОИ им. П.А. Герцена. – 1999 г. – С. 284.
6. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans: point of view of cancer epidemiologist // International conference hormonal carcinogenesis: mechanisms and prevention. Book of Abstracts. – St.-Petersburg, May 15-16. – 2000. – P. 22-25.

**О МОДЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО  
КАНЦЕРОГЕНЕЗА НА ПРИМЕРЕ ЛЕЙОМИОМЫ  
МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ***Много опухолей и много генов*

C. Morton. Many tumours and many genes. Genetics of uterine leiomyomata // Amer. J. Pathology. – 1998. – 153 (4): 1015-20

**В статье рассмотрены основные положения прогестероновой гипотезы и роль ауто- и паракринных факторов в патобиологии лейомиомы матки. Названы серьезные аргументы в пользу раннего терапевтического вмешательства с момента выявления опухоли с целью восстановления репродуктивного здоровья женщины. Разобраны основные компоненты стратегии при ЛМ: тактика с момента выявления опухоли, определение возможностей и пределов медикаментозного воздействия и оптимальных сроков хирургического вмешательства, ведение больных в пери- и постменопаузе и оценка степени онкологического риска.**

*Эпиграф к данной статье взят нами из заглавия лекции о генетике лейомиомы матки, прочитанной на Годичном Собрании Американского Общества Патологов 07.04.1997. Эти слова служат образным отражением современных воззрений на природу этой широко распространенной доброкачественной опухоли матки. Экстраполяция данных о молекулярно-генетических детерминантах процесса гормонального канцерогенеза на изучение пато- и морфогенеза лейомиомы матки (ЛМ) во многом способствовала расширению представлений о механизмах ее роста и развития и пересмотру стратегии и тактики при этом заболевании.*

*В одной из наших последних публикаций детально рассмотрены особенности патобиологии ЛМ – роль эндокринной, ауто- и паракринной систем в регуляции роста и развития опухоли, цитогенетические нарушения, пролиферативный потенциал опухоли и пр. [2]. Среди перечисленных системных изменений основополагающее значение приобретает так называемая прогестероновая гипотеза, в соответствии с которой не только 17β-эстрадиол, но в большей степени прогестерон играют ключевую роль в инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе роста опухоли, и являются «физиологическими» регуляторами этого процесса [7, 15]. Этот постулат перекликается с результатами наших ранних исследований, в которых было показано, что рост и развитие ЛМ чаще происходит в рамках двухфазного цикла с полноценной секрецией прогестерона, и с последующими наблю-*

*дениями о том, что рецепторы прогестерона содержат большее, чем рецепторы эстрогенов, число узлов опухоли. В фазе роста и созревания фолликула эстрогенные влияния способствуют проявлению некоторых генетически обусловленных эффектов, в физиологических условиях реализующихся в миометрии во время беременности [8]. В течение лютеиновой фазы цикла, особенно у женщин молодого возраста, в ткани ЛМ возрастает митотическая активность, при этом изоформы прогестероновых рецепторов содержатся в большем количестве, чем в неизменном миометрии. Существенным подтверждением прогестероновой гипотезы явились также наблюдения о тормозящем влиянии антагониста прогестероновых рецепторов мифепристона на развитие опухоли.*

*Следующим принципиальным положением явилось установление сочетанного взаимодействия между прогестероном и эстрогенами в направлении стимуляции пролиферативного потенциала клеточных элементов ЛМ путем индуцирования эпидермального фактора роста и его рецепторов [9]. Наряду с этим при клонировании элементов опухоли выявилась способность прогестерона вызывать значительное число нерандомизированных хромосомных транслокаций. В лютеиновой фазе цикла в ткани ЛМ, в сравнении с прилегающим к опухоли неизменным миометрием, повышено содержание ассоциированного с пролиферативной активностью клеток антигена Ki-67, также как и содержание в них рецепторов прогестерона.*

*К настоящему времени накапливается все большее количество*

фактов о вовлечении ауто- и/или паракринных факторов в осуществление прямого эффекта гонадолиберина (ГнРГ) на миоэпителий и ткань ЛМ. В миоэпителии и ткани ЛМ обнаружены рецепторы ГнРГ, а к числу митогенных факторов роста могут быть отнесены и пролактин, и инсулиноподобные факторы роста, также как и ароматаза 450, по отношению к которым отмечена различная чувствительность этих тканей [17]. В каскаде клеточных процессов, индуцируемых циклическим воздействием эстрогенов и прогестерона, участвуют и прото-онкогены *c-fos* и *c-jun*, степень обнаружения которых различается в ткани ЛМ и миоэпителии, также как и содержание антигена Vcl-2 – фактора торможения апоптоза. Вместе с тем, по мнению большинства исследователей, влияние половых стероидов на рост опухоли реализуется в большей степени путем стимулирования клеточной пролиферации, нежели воздействием на процессы апоптоза.

По мере увеличения размеров опухоли в узлах ЛМ возникают разнообразные цитогенетические перестройки, обусловленные, по-видимому, потерей гормональной зависимости и проявляющиеся вторично по отношению к ее развитию. В узлах опухоли диаметром >6,5 см аномальный (немозаичный) кариотип обнаруживается в 2 раза чаще, чем в узлах меньшего размера (75% и 34% соответственно), а наиболее частыми цитогенетическими изменениями в ткани опухоли являются: транслокации и/или делеции хромосомы 7; транслокации, включающие хромосому 12, особенно с хромосомой 14, и структурные aberrации хромосомы 6. В подслизистых узлах ЛМ цитогенетические нарушения встречаются реже (12%), нежели при подбрюшинном (29%) или межмышечном (35%) их расположении.

Детальное рассмотрение молекулярно-генетических характеристик опухолевого роста при лейомиоме матки свидетельствует о

наличии определенной временной связи между глубиной и тяжестью рассмотренных выше изменений и степенью выраженности тенденции к росту опухоли и ее величиной.

Убедительным доказательством подобной зависимости является развитие в процессе роста опухоли феномена локальной гипергормонемии, приобретающего роль самостоятельного фактора патогенеза аналогично тому, как это описано при раке молочной железы. Так, в частности, установлено, что морфофункциональное состояние всех структурных компонентов миоэпителиальных узлов – макро- и микроциркуляция в гемодинамической и лимфатической системах, интенсивность процессов гиперплазии и гипертрофии, синтез рецепторных белков и т.д. – непосредственно связано с особенностями локального гормонального гомеостаза. В результате возникновения порочного круга с так называемой стимуляцией потреблением все эти изменения прогрессируют по мере увеличения массы опухоли [4]. Таким образом, миоэпителиому следует считать патогенетически обоснованным хирургическим вмешательством; раннее ее осуществление, вероятно, может способствовать восстановлению полноценной функции органа.

В свою очередь, установление хронологической зависимости между развитием ЛМ, включением в патобиологию матки перечисленных выше факторов и величиной опухоли дает основание для переосмысливания и возможной переоценки врачебной тактики в отношении основных ее направлений – паллиативного воздействия с использованием адъювантной медикаментозной терапии; миоэпителиомии с сохранением специфических функций репродуктивной системы и радикального лечебного воздействия. При этом следует принимать во внимание как возможности функциональной хирургии репродуктивной системы с широким использованием совре-

менных технологических средств при преимущественно эндоскопическом доступе [3], так и расширяющиеся возможности современной фармакотерапии [1]. В повседневной практике у женщин репродуктивного возраста все чаще производится миомэктомия с удалением узлов не только значительного, но и малого размера, что способствует предупреждению локальной гипергормонемии и устранению ее стимулирующего воздействия на процессы роста опухоли. Представления о развитии последней по мере роста опухоли становятся все более убедительным аргументом в пользу целесообразности как можно более раннего терапевтического вмешательства, преимущества которого были впервые продемонстрированы нами в рамках одного из многоцентровых рандомизированных исследований.

Последние два десятилетия характеризуются пристальным вниманием к изучению особенностей фармакодинамического эффекта агонистов гонадолиберина (а-ГнРГ) при ЛМ. Проявление тормозящего влияния препаратов этой группы на гипоталамо-гипофизарную систему лишь во время непосредственного воздействия ограничило целесообразность их использования преимущественно периодом предоперационной подготовки. Последняя проводится обычно на протяжении 3-4 месяцев, способствует уменьшению размеров опухоли, ликвидации анемии и в последующем облегчает проведение операции с сокращением объема операционной кровопотери. Существенное уменьшение величины матки и, соответственно, опухоли происходит в течение первого месяца лечения ( $-26,5 \pm 10,1\%$ ), и в несколько меньшей степени в течение второго месяца ( $-10,2 \pm 6,5\%$ ). В течение же третьего ( $-3,8 \pm 6,5\%$ ) и четвертого месяцев воздействия последующего изменения величины опухоли чаще всего не происходит. К подобному же заключению пришли и исследователи, изучавшие эффек-

тивность  $\alpha$ -ГнРГ на протяжении более длительного периода времени – до 6 месяцев. В одном из этих наблюдений, осуществленных до лапароскопического удаления межмышечных и/или подбрюшинных миоматозных узлов диаметром 4-10 см, уменьшение величины опухоли на  $35\% \pm 2,4\%$  отмечено у большего числа больных в течение первых 3-4 месяцев лечения. Вместе с тем, у части больных этот эффект отсутствовал [6]. По мнению авторов, предоперационное медикаментозное воздействие  $\alpha$ -ГнРГ оправдывает себя при энуклеации узлов ЛМ значительной величины и узлов, расположенных вблизи сосудистых пучков и трубных углов матки. Вместе с тем определенные затруднения возникают у больных с множественными узлами опухоли небольших размеров, так как после проведения предоперационной подготовки  $\alpha$ -ГнРГ не всегда удается идентифицировать эти узлы с помощью УЗИ непосредственно перед оперативным вмешательством. Наш опыт свидетельствует о преимуществах в этих условиях 6-месячной предоперационной подготовки гестагенами норстероидного ряда, что способствует более четкому выделению узлов опухоли от интактного миометрия и в некоторых случаях их миграции в эксцентрическом направлении [1].

Результаты изучения локального гистопатологического эффекта  $\alpha$ -ГнРГ при ЛМ несколько вариабельны и противоречивы, что может быть обусловлено различиями как в химической структуре препаратов, так и в гормональной чувствительности опухоли. Вместе с тем наиболее значимые изменения в образцах опухоли, в сравнении с полученными у нелеченых до хирургического вмешательства женщин, характеризуются существенным уменьшением количества клеточных элементов, возрастанием степени гиалиноза и коллагеноза, утолщением стенок сосудов, скоплениями ядерных элементов, а на ультраструктурном

уровне значительным повреждением клеток с разрывом клеточных мембран, сморщиванием цитоплазмы и интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией. Стереологическое измерение толщины стенок артериол на электронно-микроскопическом уровне выявило существенное ее увеличение в сравнении с контролем и соответствие таковой у женщин постменопаузального возраста, что обусловлено гиперплазией гладкомышечных клеток сосудистой стенки и приводит к снижению кровотока в опухоли [14]. В ткани ЛМ под влиянием  $\alpha$ -ГнРГ отмечается угнетение клеточной пролиферации и транзитное усиление апоптоза, хотя строгой корреляции между клеточной пролиферацией и уменьшением величины опухоли не наблюдается. Высказывается предположение о том, что степень уменьшения величины опухоли частично связана с уровнем содержания в ткани опухоли свободных гормональных рецепторов.

Существенным преимуществом фармакодинамического эффекта  $\alpha$ -ГнРГ является отсутствие значительного повреждения клеточных элементов миометрия, что, с одной стороны, обуславливает восстановление размеров опухоли после отмены препарата, но с другой – служит гарантией восстановления функции интактного миометрия после консервативно-восстановительного лечения.

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования данной группы препаратов в качестве самостоятельного метода лечения. Ответом на него в некоторой степени могут служить данные об их влиянии на показатели минеральной плотности костей у больных ЛМ. После 6 месяцев лечения среднее снижение показателя минеральной плотности костной ткани в поясничной области составляет 2,4% без изменения его в области тазобедренных суставов [16]. Таким образом, при наличии соответствующих показаний больным могут быть назначены прерывистые кур-

сы лечения с соответствующей антирезорбтивной медикаментозной коррекцией.

Проблема лапароскопической миомэктомии, также как и удаление узлов опухоли при чревосечении, перекликается с вопросом о восстановлении репродуктивной функции после хирургического вмешательства. Как известно, почти у половины больных с ЛМ и бесплодием имеет место сочетание опухоли с другими нарушениями репродуктивной системы – генитальным эндометриозом, трубноперитонеальным фактором и/или пороками развития матки. В результате целенаправленного воздействия с учетом этиологии бесплодия и состояния репродуктивной системы способность к зачатию восстанавливается у 45,5% больных. У каждой третьей из числа пролеченных женщин беременность завершается родами (34,5%), у 10,9% – абортотом. Течение и исход беременности в значительной степени определяются характером сопутствующего заболевания [5]. Аналогичные результаты получены при двухлетнем наблюдении за женщинами после миомэктомии – показатель спонтанного наступления беременности составляет 43,9% и не зависит от возраста пациенток и продолжительности бесплодия. Вместе с тем лапароскопическая миомэктомия действительно эффективна у больных с ЛМ без других факторов бесплодия. В данной серии исследований частота наступления беременности составила 69,9% (при 95% С.И. 50,3-89,5%), тогда как при наличии ассоциированных с ЛМ факторов бесплодия – 31,5% (95% С.И. 18,4-44,6%) [10].

В связи с гетерогенностью нарушений репродуктивной функции, развивающихся у больных ЛМ, особенно важное значение приобретает дифференцированное применение адъювантной терапии и как можно более раннее удаление миоматозных узлов с расширением спектра лечебного воздействия, направленного на индуцирование



овуляции с целью повышения эффективности восстановления детородной функции. Значительно расширяются эти возможности при доклиническом выявлении опухоли у ближайших родственниц пробандов в семьях с одним или несколькими случаями заболевания [2].

Самостоятельное значение имеет вопрос о тактике ведения больных пре- и перименопаузального возраста в связи с потенциальной возможностью ускорения и/или хронологического совпадения эффектов адъювантной терапии с ходом естественной инволюции гормональной активности репродуктивной системы. Наш личный опыт в этом направлении основан на рандомизированном проспективном сравнительном изучении фармакодинамического эффекта антигонадотропного препарата Данатрола и антигестагена Гестринона у больных перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями при умеренном увеличении размеров матки и сочетанных гиперпластических изменениях эндометрия. Клинический эффект этих препаратов при 6-месячном курсе лечения оказался идентичным с преимущественно благоприятным воздействием на величину и продолжительность менструальной кровопотери и состояние эндометрия. Однако тормозящее влияние на секрецию ЛГ, ФСГ и  $E_2$  отмечается лишь в процессе лечения, а в цикле отмены содержание этих гормонов в плазме периферической крови возвращается к исходному уровню. Величина же опухоли к 12-му месяцу по окончании лечения не изменилась у половины женщин, тогда как у остальных имело место некоторое уменьшение ее размеров или даже наблюдался ее рост. В эти же сроки у 21% женщин наступила менопауза, у 40% имела место ремиссия заболевания, 15% было показано проведение повторного курса лечения, а каждая четвертая пациентка подверглась гистерэктомии [1].

При неуспехе медикаментозного воздействия для лечения больных ЛМ в последние годы стали прибегать к одно- или двусторонней эмболизации маточных артерий. Большинство исследователей отмечают благоприятное влияние на клиническое течение заболевания: отчетливую тенденцию к уменьшению размеров опухоли к 6-му месяцу наблюдения (у 47,5% пациенток) и исчезновение меноррагий в условиях длительного проспективного наблюдения на протяжении 12-24 месяцев (в 88,5% наблюдений). И хотя этот метод лечения используется преимущественно у женщин перименопаузального возраста, описано несколько случаев наступления беременности с благоприятными исходами после подобного воздействия у женщин детородного возраста. При количественной оценке эффективности данной процедуры через 3 месяца после лечения отмечено уменьшение величины матки на 33,3% и размеров опухоли на 40,4% [13]. При этом оценка степени кровоснабжения опухоли с помощью ЯМР играет важную роль в прогнозировании эффекта. По мере накопления опыта на фоне первого увлечения этой процедурой ее недостатки, такие как сроки пребывания в стационаре, необходимость обезболивания и удлинение, в сравнении с предполагаемым вначале, продолжительности периода восстановления после вмешательства.

Рассмотрение молекулярно-генетических особенностей роста ЛМ с выявлением четкой зависимости между величиной опухоли и включением патогенетических механизмов, обуславливающих необратимость постепенной потери ее гормональной зависимости, свидетельствует о том, что сохранение репродуктивного здоровья данного контингента больных в значительной степени определяется своевременностью и сроками выявления опухоли.

Результаты выполненных в последние годы многочисленных

исследований в этой области способствовали развитию новых перспективных направлений лечебного воздействия, подобно тому как это осуществляется в онкологической практике при гормонозависимом раке молочной железы путем применения ингибиторов ароматазы. Развитие этих направлений экспериментальной фармакотерапии ЛМ основано на попытках вмешательства в отдельные звенья ее патогенеза – воздействия на селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, X-рецептор ретиноида, ангиогенный фактор [7, 11, 12, 18].

Повседневные клинические наблюдения свидетельствуют о нередком сочетании ЛМ с другими патологическими состояниями, в том числе и опухолевыми процессами репродуктивной системы женщины. В этом ракурсе особое значение приобретает проблема онкологической настороженности, которая в соответствии с современной стратегией должна сопутствовать всем этапам ведения данного контингента женщин, начиная от момента выявления опухоли до постменопаузального периода вне зависимости от факта проведения и объема хирургического вмешательства [1, 2].

Таким образом, основными компонентами стратегии при ЛМ служат: тактика с момента выявления опухоли, определение возможностей и пределов медикаментозного воздействия и оптимальных сроков хирургического вмешательства, ведение больных в перименопаузе и оценка степени онкологического риска.

#### Литература

1. Вихляева Е.М. Адъювантная терапия при миоме матки // Вестник РАМН. – 1997. – № 2. – С. 16-20.
2. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии при лейомиоме матки // Вопросы онкологии. – 2001. – 47 (2-3): (в печати).

3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. М.: Медицина. – 2000. – С. 431-523.
4. Савицкий Г.А. «Строгие положения терапии фибромиомы матки» Д.О. Отта и современные аспекты функциональной хирургии при миоме матки // Вестник Росс. Ассоц. акуш.-гинекол. – 1997. – №3. – С. 84-86.
5. Сидельникова В.М., Ходжаева З.С. Восстановление репродуктивной функции в течение беременности после лапароскопической миомэктомии // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 1998. – С. 304-6.
6. Шилова М.Н., Волков Н.И., Стыгар А.М. и др. Тактика ведения больных с бесплодием и миомой матки // Акушерство и гинекология. – 1997. – №3. – С. 28-30
7. Burroughs K.D., Fuchs-Young R., Davis B. et al. Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas in the rat // Biol. Reprod. – 2000. – 63(5): 1322-30.
8. Casen-Cummings K., Walker C.L., Davis B.J. Lessons from pregnancy and parturition: uterine leiomyomas result from discordant differentiation responses in smooth muscle cells // Med. Hypotheses. – 2000. – 55 (6): 485-490.
9. Dixon D., He H., Haseman J.K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium // Environ. Health. Perspect. – 2000. – 108, Suppl. 5: 795-802.
10. Dubuisson J.B., Fauconnier A., Chapron C. et al. Reproductive outcome after laparoscopic myomectomy in infertile women // J. Reprod. Med. – 2000. – 45(1): 23-30.
11. Gamage S.D., Bischoff E.D., Burroughs K.D. et al. Efficacy of LGD1069 (targretini), a retinoid X receptor-selective ligand, for treatment of uterine leiomyoma // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – 295(2): 677-81.
12. Hague S., Zhang L., Oehler M.K. et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density // Clin. Cancer. Res. – 2000. – 6 (7): 2808-14.
13. Jha R.C., Ascher S.M., Imaoka I. et al. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after arterial embolization // Radiology. – 2000. – 217(1): 228-35.
14. Kalir T., Wu H., Gordon R.E. et al. Morphometric and electron microscopic analyses of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on arteriole size in uterine leiomyomas // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – 124 (9): 1295-8.
15. Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis // Environ. Health. Perspect. – 2000. – 108, Suppl 5:791-3.
16. Scialli A.R., Levi A.J. Intermittent leuprolide acetate for the nonsurgical management of women with leiomyomata uteri // Fertil. Steril. – 2000. – 74 (3): 540-6.
17. Sumitani H., Shozu M., Segawa T. et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/ intracrine mechanism // Endocrinology. – 2000. – 141 (10): 3852-61.
18. Walker C.L., Burroughs K.D., Davis B. et al. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2000. – 7(4): 249-56.



А.Ф. УРМАНЧЕЕВА,  
Л.М. БЕРНШТЕЙН, М.М. БУРНИНА,  
Д.Р. ЗЕЛЬДОВИЧ,  
В.Б. ГАМАЮНОВА, И.Г. КОВАЛЕНКО

Кафедра онкологии с курсом клинической  
радиологии СПбМАПО,  
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова,  
Городской онкологический диспансер,  
г. Санкт-Петербург

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Современные методы лечения злокачественных новообразований не обеспечивают качественных характеристик жизни. В частности, у больных РШМ выключение функции яичников вследствие хирургического лечения вызывает развитие постовариэктомического синдрома (ПОЭС). Учитывая генез расстройств у женщин с ПОЭС, можно утверждать, что единственным патогенетически обоснованным методом коррекции является заместительная гормонотерапия (ЗГТ). Наблюдалось 85 больных РШМ с проявлениями ПОЭС. Изучена возможность применения и эффективность ЗГТ в качестве гормональной реабилитации после радикального лечения у 59 пациенток. Отмечена высокая эффективность ЗГТ в коррекции проявлений ПОЭС. Препараты ЗГТ обладают способностью благоприятно влиять на липидный спектр крови, гормональный гомеостаз и являются безопасными средствами в коррекции ПОЭС у больных РШМ.**

*Больные раком шейки матки (РШМ) занимают особое место среди онкологических больных. Несмотря на клиническое впечатление, что в последнее десятилетие имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла к 1,5 раза. В России ежегодно выявляется около 12000 новых случаев инвазивных форм РШМ. В Санкт-Петербурге 36,5% заболевших РШМ моложе 50 лет, а 4,7% – моложе 30 лет. В группе больных до 29 лет прирост показателей заболеваемости составил 51,6% [2].*

*Несомненные достижения в изучении этиологии этой опухоли, стратегии и тактике цитологического скрининга, усовершенствование хирургического, лучевого и комбинированного лечения позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей пятилетней выживаемости, которые составляют среди больных моложе 50 лет 64,6%. Однако современные методы лечения злокачественных новообразований не обеспечивают качественных характеристик жизни. В частности, у больных РШМ выключение функции яичников вследствие хирургического и/или лучевого лечения, обеспечивающее радикальность терапии, вызывает сложный комплекс сдвигов в нейроэндокринной регуляции функции организма. Основным проявлением этих нарушений является постовариэктомический синдром (ПОЭС), характеризующийся вегетативно-сосудистыми, психо-эмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями, следствием чего являются закономерные иволютивные процессы в женском организме.*

*В последние годы все чаще делается акцент на появлении «новой философии» в лечении гинекологического рака: целью терапии сегодня является не только сохранение жизни, но также и качества жизни пациента [7]. Отмечается, что больные РШМ после радикального лечения в большинстве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социально-экономический статус, а следовательно, и трудовую активность [6]. Все большее внимание привлекает серьезность постовариэктомических расстройств у излеченных онкологических больных.*

*Рациональное терапевтическое вмешательство на относительно ранних этапах развивающегося дефицита половых гормонов может оказать благоприятное влияние на качество жизни женщины в последующие годы. Учитывая, что средний возраст больных РШМ – 44,6±0,59 лет – является возрастом наибольшей социальной активности женщин, накопивших определенный жизненный и творческий опыт, то правомочно поставить вопрос не только о том, сколько они прожили, но как.*

*Учитывая генез расстройств у женщин с ПОЭС, единственным патогенетически обоснованным методом в настоящее время является заместительная гормонотерапия (ЗГТ), о чем свидетельствуют результаты научных исследований последних лет.*

*Все более широкий интерес проявляется к изучению роли ЗГТ в лечении онкологических больных. Взгляд на эту проблему неоднозначен. Как правило, лечение данной группы пациенток, особенно назначение гормональных препаратов, вызывает настороженность не только у гинекологов, но и у*

## Клиническая характеристика больных РШМ

Группы обследования	Средний возраст (лет)	Средняя длительность послеоперационного периода (мес.)
ЭЗГТ (n=35)	41,46±1,12	11,06±3,35
КЗГТ (n=24)	43,63±1,05	7,46±1,52
Группа сравнения (n=26)	40,96±1,46	13,72±4,42
Всего (n=85)	41,91±0,71	10,68±2,01

ЭЗГТ – эстрогензаместительная гормонотерапия (заместительная монотерапия эстрогенами)

КЗГТ – комбинированная заместительная терапия (эстрогены + гестагены)

Таблица 2

## Распределение больных РШМ по стадиям заболевания

Группы обследования	Стадия заболевания			
	0	I	II	III
ЭЗГТ (n=35)	4	15	8	8
КЗГТ (n=24)	4	13	4	3
Группа сравнения (n=26)	1	8	11	6
Всего (n=85)	9	36	23	17

онкологов. В связи с этим следует отметить, что в этиологии и патогенезе РШМ доминирующая роль принадлежит вирусной инфекции, передаваемой половым путем (6, 11, 16, 18, 31 генотипы вируса папилломы человека в синергизме с вирусом простого герпеса 2 серотипа). Международное агентство по исследованию рака официально объявило HPV 16-го и 18-го типов канцерогенными факторами, а 31-го, 33-го и 35-го типов возможными канцерогенами.

Совокупность эпидемиологических, клинко-морфологических и молекулярно-биологических данных указывает на отсутствие гормональной зависимости возникновения плоскоклеточных форм РШМ. До настоящего времени исследования взаимосвязи между ЗГТ в анамнезе и риском РШМ единичны. Ряд авторов отмечают снижение риска развития РШМ на фоне эстрогензаместительной терапии. Кроме того, снижение риска сохраняется в течение 10 лет и более после проведения ЗГТ [3, 4, 5, 8, 9].

С этих позиций представляет интерес исследование выраженности ПОЭС у больных РШМ в различные сроки после радикального лечения и оценка возможности применения и эффективности ЗГТ у данной категории больных, что и явилось целью настоящей работы.

### Материалы и методы

Обследовано 85 больных с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой РШМ в различные сроки после хирургического и/или комбинированного лечения, находящихся в состоянии клинической ремиссии и предъявляющих жалобы, свойственные ПОЭС. В исследование были включены больные, получившие лечение в онкогинекологических отделениях Городского онкологического диспансера и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. Пациентки разделены на 2 группы: 1 группа – больные, получающие ЗГТ (59 человек), 2 группа – группа сравнения (26 человек), которые

ЗГТ не получали. 59 пациенток с целью коррекции ПОЭС получали ЗГТ в двух основных вариантах: 35 пациенток – ЭЗГТ-препаратами, в состав которых входят только эстрогены (Эстрофем (n=14), Дивигель (n=7), Климара (n=9), Прогинова (n=5)) и 24 пациентки – КЗГТ-препаратами, содержащими комбинацию эстрогенов и гестагенов в различных дозных соотношениях (Фемостон (n=11), Дивитрен (n=10), Цикло-Прогинова (n=3)). Длительность лечения в среднем составила 8 месяцев (с колебаниями от 6 до 18 месяцев) (табл. 1).

Рандомизация с целью включения пациенток в отдельные группы осуществлялась конвертным методом с учетом экстрагениальной патологии, являющейся противопоказанием к ЗГТ. До начала исследования, а также через 3 и 6 месяцев проводились следующие клинко-лабораторные исследования: гинекологический осмотр, цитологический контроль, обследование молочных желез,

Оценка степени выраженности ПОЭС у больных РШМ (n=85, начало исследования)

Степень выраженности	ПОЭС	Симптомы ПОЭС		
		Психоэмоциональные	Нейровегетативные	Метаболические
Слабая (n, % случаев)	50 (59%)	40 (47%)	53 (62%)	45 (53%)
Умеренная (n, % случаев)	30 (35%)	40 (47%)	29 (34%)	32 (38%)
Тяжелая (n, % случаев)	5 (6%)	5 (6%)	3 (4%)	8 (9%)

Таблица 4

Оценка выраженности ПОЭС у больных РШМ по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ)

Группа больных	Симптомы (ММИ, баллы)							
	Психоэмоциональные		Нейровегетативные		Метаболические		Суммарная величина ММИ	
	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев
ЭЗГТ (n=35)	7,6±0,7	3,1±0,3*	14,0±0,7	8,5±0,9*	7,4±1,1	4,1±0,6*	29,0±1,6	15,75±0,9*
КЗГТ (n=24)	7,1±0,5	3,5±0,4*	14,5±1,9	7,17±1,1*	6,6±0,9	5,3±0,5 #	28,3±1,6	15,9±1,5*
ЗГТ (n=59)	7,42±0,4	3,2±0,3*	14,2±11,1	7,9±1,0*	7,1±1,0	3,7±0,5*	28,7±1,3	15,0±1,0*
Группа сравнения, (n=26)	8,0±1,4	9,4±1,2#	12,5±1,5	12,9±1,7#	9,5±1,8	9,13±1,1#	29,6±1,3	31,43±1,9#

\* - p&lt;0,05, # - p&gt;0,05

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, определение гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и эстрадиола радиоиммунологическим методом, определение липидного спектра крови энзимокориметрическим методом, коагулограмма по показаниям. Выраженность проявлений ПОЭС и степени их устранения в процессе лечения оценивалась по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) при осмотре и опросе с помощью специально разработанных анкет.

### Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из вышеизложенного, под наблюдением находилось 85 больных РШМ в возрасте от 22 до 31 года. Средний возраст составил 41,91±0,71 г. Длительность послеоперационного периода в среднем равнялась 10,96±2,01 месяцев (от 2 недель до 7 лет). Распределение больных по стадиям заболевания было следующим. 0 стадия – 9 пациенток, I стадия – 36 пациенток, II стадия – 23 и

III стадия – 17 больных (к III стадии относились все наблюдения (T<sub>1,2</sub>) метастазами в регионарных лимфатических узлах) (табл. 2). Хирургическое печение в качестве самостоятельного метода проведено у 57 пациенток (67%).

На момент включения в исследование все 85 пациенток отмечали проявления ПОЭС различной степени выраженности (табл. 3). В структуре расстройств у больных РШМ с ПОЭС доминировали вегетососудистые нарушения. 55 пациенток (65%) отмечали появление симптомов ПОЭС уже в первые 2 недели послеоперационного периода: приливы жара, потливость, головные боли, сердцебиения.

Изменения нейровегетативного характера, несмотря на их раннее появление и выраженность, эффективно устранялись на фоне проведения ЗГТ (табл. 4). Отмеченная динамика ММИ с 14,2±1,1 до 7,9±1,0 баллов свидетельствует об уменьшении нейровегетативных симптомов на 44% на фоне ЗГТ. В группе сравнения вегето-сосуди-

стые нарушения оставались стойко выраженными в течение всего периода наблюдения, что согласуется с данными литературы о том, что спонтанное обратное движение синдрома происходит лишь у 16-18% больных ПОЭС.

Известно, что нейровегетативные изменения преобладают в первые два года после овариэктомии у 70-100% женщин [1, 6]. Изменения функционального состояния как центральных регуляторных систем, так и периферических механизмов при остром прогрессирующем дефиците эстрогенов служит основой наблюдаемых у больных РШМ с ПОЭС эмоционально-психических расстройств. На момент включения больных в исследование психоэмоциональные расстройства были наиболее выраженными. Тяжелая и умеренная степень выраженности этих нарушений отмечались в 53% случаев (45 больных) (табл. 3). Психо-вегетативные нарушения в обследуемой группе больных проявлялись раздражительностью, потерей сна, снижением памяти, внима-

## Динамика липидного спектра крови у больных РШМ

Показатели	Группы больных			
	ЗГТ		Группа сравнения	
	Начало исследования, n=57	Через 6 месяцев, n=57	Начало исследования, n=26	Через 6 месяцев, n=13
Холестерин, ммоль/л	5,2±0,16	4,93±0,11#	5,79±0,29	5,54±0,29#
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,03	1,3±0,03*	1,23±0,06	1,35±0,08#
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,13	1,08±0,07**	0,75±0,06	1,55±0,15**
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,89±0,08	3,14±0,05*	4,22±0,12	3,89±0,14#
Индекс атерогенности	4,64±0,12	3,08±0,08*	4,29±0,18	3,71±0,21#

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,1$ , # –  $p > 0,05$ . Величина  $p$  характеризует различия между значениями показателей до начала лечения и после его завершения, а у больных группы сравнения – через 6 месяцев от начала наблюдения

ния, мнительностью, эмоциональной неустойчивостью, депрессией.

В целом спектр жалоб, связанных с психо-эмоциональными нарушениями у больных РШМ с ПОЭС, очень широк. Он зависит от индивидуального, экономического, профессионального и особенно социального статуса пациентки. Сообщение об онкологическом заболевании является пусковым механизмом возникновения психологического кризиса у больной. Возникновение и развитие эмоционального дистресса происходит уже в процессе лечения основного заболевания. Тем не менее, на фоне ЗГТ выраженность психо-эмоциональных проявлений у больных РШМ с ПОЭС уменьшилась на 57% (ММИ снизился с  $7,42 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,3$  баллов) (табл. 4). В группе сравнения спектр жалоб эмоционально-психического характера постепенно расширялся и выраженность проявлений увеличилась на 17,5%.

Одномоментное тотальное выключение функции яичников, сопровождающееся острым дефицитом эстрогенов, приводит к раннему возникновению обменно-трофических изменений. Тяжесть нарушений у подавляющего большинства больных обуславливалась урогенитальными расстройствами, выражающимися в явлениях атрофического вагинита, уродинамических нарушениях. Одним из факторов, влияющих на степень выраженности дан-

ных проявлений, следует считать характер лечения больных РШМ, которое включает в себя радикальную гистерэктомию по методике Вертгейма-Мейгса и пред- и/или послеоперационную лучевую терапию. Последствия лечения нередко приводят к выраженным атрофическим процессам и индуцируют хроническое течение воспалительных процессов в нижних отделах мочеполовой системы, что обуславливает различные сексуальные нарушения вплоть до невозможности половой близости. Развивающиеся сексуальные расстройства у больных РШМ с ПОЭС усугубляют течение эмоционально-психических нарушений. На фоне ЗГТ отмечалась положительная динамика в снижении степени выраженности урогенитальных расстройств за счет исчезновения дизурических явлений, сухости влагалища, недержания мочи, никтурии. ММИ в этом случае снизился с  $7,1 \pm 1,0$  до  $3,7 \pm 0,5$  баллов после проведения ЗГТ.

Частью обменно-метаболических изменений при ПОЭС является повышение атерогенной фракции липопротеинов в крови, что вносит значительный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии, являющейся одним из наиболее частых и тяжелых последствий одномоментного тотального выключения функции яичников. Представляет интерес тот факт, что у

женщин после овариэктомии в 7 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и в 2 раза повышается уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение показателей липидного спектра крови у больных РШМ с ПОЭС выявило повышенный уровень общего холестерина и атерогенных фракций липопротеинов на момент включения в исследование (табл. 5).

На фоне проведения ЗГТ отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопротеинов. Тенденция к снижению концентрации общего холестерина сопровождалась повышением уровня ХС-ЛПВП на 36,8% и снижением уровня ХС-ЛПНП на 19,3%. Для оценки атерогенности крови рассчитывался атерогенный индекс, позволяющий судить о риске развития атеросклероза. При индексе атерогенности  $< 5$  риск развития ИБС считается минимальным. Нами отмечено снижение этого показателя на фоне ЗГТ с  $4,64 \pm 0,12$  до  $3,08 \pm 0,08$  (33,6%). Установленное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови на фоне ЗГТ является благоприятным прогностическим признаком и указывает на безопасность используемых препаратов.

При изучении гормонального спектра крови у больных РШМ с ПОЭС до начала ЗГТ характерным явилось резкое повышение концентрации ФСГ и ЛГ и сни-

## Динамика гормонального спектра крови у больных РШМ

Показатели	Группы больных			
	ЗГТ		Группа сравнения	
	Начало исследования, n=51	Через 6 месяцев, n=51	Начало исследования, n=7	Через 6 месяцев, n=7
ФСГ, мЕ/мл	87,63±4,34	60,85±4,53*	82,05±12,4	93,8±11,97#
ЛГ, мЕ/мл	53,05±4,7	44,85±4,8**	50,0±9,4	53,8±11,2#
Эстрадиол, рМ/л	144,3±13,3	1158,8±69,4*	173,58±26,7	207,25±28,1#

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,1$ , # –  $p > 0,05$

жение уровня эстрадиола, что соответствовало универсальной характеристике постовариэктомиического состояния. Снижение индекса ЛГ/ФСГ до 0,6 отражало тяжесть проявлений ПОЭС. ЗГТ эстрогенсодержащими препаратами приводила к значительному росту содержания в сыворотке крови эстрадиола. Концентрация ЛГ и ФСГ значительно снижалась, но не достигала базального уровня (табл. 6).

За период наблюдения отмечалось повышение упомянутого индекса до 0,74 на фоне ЗГТ и его снижение до 0,57 в группе сравнения, что отражалось изменением состояния пациенток с ПОЭС.

Рецидива заболевания не отмечено ни у одной больной за время проведения ЗГТ и далее в течение последующих 6-12 месяцев наблюдения. На фоне проведения ЗГТ и в течение последующего периода наблюдения не отмечено изменений в состоянии молочных желез.

### Заключение

Результаты исследования показали, что своей сложностью проблема постовариэктомиических расстройств у больных РШМ обязана большому количеству факторов, ее обуславливающих. Сочетание различных аспектов ПОЭС: психосоматических нарушений, нейрогуморальных изменений, факторов психологического стресса – выражается в особенностях клинического течения синдрома. Более широкий взгляд на данную проблему необходим с учетом не только уже

появившихся симптомов, но факторов риска развития других системных нарушений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, болезнь Альцгеймера. Полученные нами данные позволяют заключить, что ЗГТ высокоэффективна в коррекции ПОЭС у исследуемой категории больных. Учитывая раннее появление и выраженность не только нейровегетативных, психоэмоциональных, но и обменно-трофических нарушений у больных РШМ после выключения функции яичников, целесообразно назначать ЗГТ уже в раннем послеоперационном периоде. Из приведенных результатов следует, что препараты ЗГТ обладают способностью благоприятно влиять на липидный спектр крови, гормональный гомеостаз и являются безопасными средствами в коррекции ПОЭС у больных РШМ.

Таким образом, патогенетически ориентированное применение ЗГТ в коррекции последствий выключения функции яичников у больных РШМ может обеспечить повышение качества жизни, улучшая результаты комплексного лечения исследуемой категории пациенток. Данное направление в реабилитации онкогинекологических больных представляет собой развивающуюся и перспективную область клинической онкологии.

### Литература

1. Алиханова З.М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии //

Акушерство и гинекология. – 1996. – №1. – С. 111-14.

2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Мерабишвили В.М., Петрова Г.В., Александрова Л.М., Харченко Н.В., Филиппова Е.Р. Злокачественные опухоли в России: статистика, научные достижения, проблемы // Казанский медицинский журнал. – 2000. – №4. – С. 241-249.

3. Adami H.O., Persson I., Hoover R. et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy // Int. J. Cancer. – 1989: 44: 833-839.

4. Burger C.W., Koomen I., Peters N.A.Y.B., van Leewen F.E., Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement and cancer of the female genital tract and the breast // Eur. Menopause J. 1997: 4(1): 23-36.

5. Burger C.W., van Leewen F.E., Scheele F. et. al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecologic malignancy // Maturitas. 1999: 32: 69-76.

6. Li C. et al. Quality of life in long-term survivors of cervical cancer // Maturitas. 1999. 32(2): 95-102.

7. Onnis A., Marchetti M. Hormonal replacement therapy and gynecological cancer // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 1999: 26(1): 5-8.

8. Parazzini F. et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer // Br. Med. J. 1997: 315: 85-88.

9. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // Gynecol. Oncol. 1987: 26: 169-177.

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (СКТ) В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И СОЧЕТАННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

На основе ретроспективного и проспективного анализа историй болезни 540 больных с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и с сочетанной внутриматочной патологией (рецидивирующая гиперплазия эндометрия + миома матки и/или внутренний эндометриоз тела матки) в статье пересматриваются некоторые аспекты хирургического лечения данной патологии, сравнивается эффективность различных видов эндоскопических операций, рассматриваются возможности СКТ в диагностике патологии матки.

С появлением эндоскопии диагностика и лечение гинекологических заболеваний получили новый стимул для своего развития. Эндоскопическое направление позволило не только расширить диапазон диагностических манипуляций, но и разработать новые оперативные методики, которые по эффективности не уступают традиционным хирургическим операциям. Так, хирурги-гинекологи осваивают все новые виды хирургических энергий и разрабатывают оборудование для их доставки с помощью гистероскопического метода непосредственно к патологическому участку в полости матки [1, 9, 11, 12, 16]. В настоящее время такой метод внутриматочного применения электрической энергии как гистерорезектоскопия стал традиционным [1, 2, 9, 13, 19]. Гистероскопия – это уже не просто внутриматочное исследование, а доступ при органосохраняющих операциях, которые являются альтернативой традиционным гинекологическим операциям на матке [2, 5, 9, 18]. Широкое внедрение гистероскопии и резектоскопии ознаменовало собой открытие нового важного раздела оперативной гинекологии – внутриматочной хирургии. Появились современные методы визуализации и диагностики [8, 17], а также хирургического лечения заболеваний эндометрия, избирательно воздействующие только на патологически измененные клетки и ткани на молекулярном уровне. Это хорошо сочетается с целым рядом возможностей и преимуществ гистероскопии, которая является един-

ственным методом, позволяющим визуально осмотреть полость матки, установить характер внутриматочной патологии, немедленно приступить к внутриматочной хирургии и осуществлять ее под контролем зрения [2, 9, 15, 18].

Внутриматочная патология, ее диагностика и последующее лечение на сегодняшний день продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой современной оперативной гинекологии. Гиперпластические заболевания эндометрия относят к числу наиболее распространенных патологических процессов в матке [3, 4, 19]. Особого внимания заслуживают длительно существующие, часто рецидивирующие гиперпластические процессы, тесная связь которых с развитием инвазивного рака матки отмечена в 20-30% наблюдений [3, 4, 10, 18]. На сегодняшний день современные консервативные методы лечения этих заболеваний не дают обнадеживающих перспектив, тем более что значительная часть пациенток имеет противопоказания к назначению гормональных препаратов, широко применяющихся в терапии гиперпластических процессов эндометрия [6, 14]. С учетом высокой стоимости гормональных препаратов в настоящее время возникают не только медицинские, но и социальные аспекты проблемы, требующие обоснованного выбора конкретного вида лечения для каждой пациентки [6].

### Цель

Целью настоящей работы явилось изучение возможностей со-



временных технических средств в диагностике и хирургическом лечении гиперпластических процессов эндометрия и сочетанной гинекологической патологии.

### **Материалы, методы и результаты исследования**

В основу исследования положен анализ историй болезни 540 больных, находившихся на обследовании и хирургическом лечении в отделе оперативной гинекологии НЦ АГиП РАМН в период с 1992 по 2000 г. с изолированной рецидивирующей гиперплазией эндометрия (железисто-кистозной) (1 группа – 42 больные) и с сочетанной внутриматочной патологией (2-я группа – 498 больных), у которых рецидивирующая гиперплазия эндометрия (железисто-кистозная, аденоматозная) сочеталась с миомой матки и/или внутренним эндометриозом тела матки. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 6 лет. Возраст обследованных пациенток был от 39 до 50 лет. 32% больных до момента операции длительное время лечились гормональными препаратами и другими методами консервативной терапии без положительного эффекта. 24% подвергались неоднократным выскабливаниям стенок полости матки по поводу маточных кровотечений в различных лечебных учреждениях.

При изучении структуры жалоб было выявлено, что большинство пациенток (89%) беспокоили обильные и длительные менструации, анемизирующие больную, беспорядочные ациклические кровянистые выделения из половых путей, боли в нижних отделах живота, слабость, недомогание. Анемия на момент поступления имела место у 214 больных. Длительность клинических проявлений заболевания варьировала от 3 месяцев до 7 лет.

Всем пациенткам на догоспитальном этапе помимо обычных исследований проводилось трансвагинальное ультразвуковое сканирование, в особо сложных

случаях (56 больных), когда имело место выраженная сочетанная гинекологическая патология, – СКТ. Спиральная компьютерная томография – современная методика объемного сканирования, преимуществами которой являются: обширные возможности постпроцессорной обработки полученной информации, мультипланарная и трехмерная реконструкция изображения, большая скорость сканирования. Эта методика является безусловно информативной, так как позволяет наиболее точно определить расположение патологического очага, степень деформации полости матки, глубину поражения, что было подтверждено результатами диагностических гистероскопий.

42 больным с изолированной рецидивирующей гиперплазией эндометрия, имеющим соматические противопоказания к проведению радикального хирургического лечения или отказывающимся от удаления матки, проведена абляция эндометрия как альтернатива гистерэктомии. Для этой цели использовалась электрохирургическая резектоскопическая методика операции. Для облегчения проведения операции у 24 больных была применена предоперационная гормональная подготовка в течение 1-3 мес. капсулированным антигонадотропином даназолом (7 больных) или агонистами ГнРГ – инъекционными формами золадекс, декапептил-депо или эндоназальными спреями – синарел и бузерелин (6, 3, 4 и 4 больных соответственно). Медикаментозная подготовка облегчает проведение операции вследствие атрофии эндометрия, что улучшает визуализацию внутриматочной патологии, снижает интраоперационную кровопотерю, сокращает длительность операции. Желаемым результатом является истончение эндометрия до 0,5 мм. Такой эндометрий легко удаляется, меньше кровоточит, содержит небольшое количество коагулированных тканей, подлежащих удалению из полости матки.

При абляции эндометрия обрабатывали зоны трубных углов (I зона), дна матки (II зона), передней, задней, боковых стенок (III зона) матки, заканчивая выше внутреннего зева цервикального канала. При резектоскопическом удалении эндометрия для зоны III использовали петельный электрод с углом наклона 90°, для зоны II – петельный электрод с углом наклона 45°, для зоны I – шаровой электрод. Интра- и постоперационных осложнений не отмечено. Продолжительность операции варьировала от 15 до 30 минут. Пациентки выписывались в день операции или на вторые сутки после нее. Преимуществами гистерорезектоскопической абляции эндометрия у женщин с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия являются малая травматичность операции, хорошая переносимость пациенткой, сокращение сроков активизации больных и послеоперационного койко-дня. Критерием эффективности мы считали аменорею, которая наблюдалась после операции у 32 больных. Данные контрольной гистероскопии, проведенной у 28 пациенток через 4-6 месяцев после гистерорезектоскопии, выявили рубцово-спаечный процесс в полости матки, что подтверждает высокую эффективность резектоскопического удаления эндометрия.

У 498 больных с описанной сочетанной патологией после проведения диагностической гистероскопии с последующей патоморфологической верификацией диагноза была проведена тотальная интрафасциальная лапароскопическая гистерэктомия по методике отделения оперативной гинекологии НЦ АГиП РАМН [7]. Используемая нами техника тотальной лапароскопической гистерэктомии у больных миомой более проста, чем предлагавшиеся ранее (Reich, Liu, Garry). Она включает следующие этапы: 1) коагуляцию и рассечение круглых маточных связок с одновременным вскрытием пузырно-маточной складки брюши-

ны, отсепаровкой мочевого пузыря книзу и выделением маточных сосудов спереди; 2) создание «око» в широких маточных связках путем рассечения брюшины их задних листков до уровня крестцово-маточных связок с частичным пересечением последних и одновременным выделением маточных сосудов сзади; 3) перевязка яичниковых связок; 4) лигирование маточных сосудов путем прошивания на уровне внутреннего зева шейки матки; 5) пересечение яичниковых связок после лигирования маточных сосудов (во всех случаях, когда это осуществимо технически); 6) пересечение маточных сосудов и циркулярное рассечение тазовой фасции и сводов влагалища одновременно с пересечением кардинальных и крестцово-маточных связок с помощью обозначившего своды влагалища маточного манипулятора (Clermont-Ferrand или АПЕКС); 7) зашивание влагалища двумя восьмеркообразными швами с захватыванием в шов кардинальных и крестцово-маточных связок.

Упрощение техники обусловлено следующим: 1) мы считаем, что при большинстве лапароскопических гистерэктомий у больных миомой матки нет необходимости в выделении мочеточников с целью последующего лигирования основного ствола маточной артерии, а вполне достаточным является выделение, лигирование и коагуляция восходящей ветви маточной артерии вместе с маточными венами; 2) пересечение яичниковых сосудов после лигирования маточных позволяет избежать проблем «обратного» кровотечения; 3) рассечение фасции, крестцово-маточно-кардинального комплекса и сводов влагалища монополярным током с одновременным усиленным поднятием сводов сверху обеспечивает эффект постепенного «вылуцивания» шейки матки, идентичный таковому при проведении лапаротомической интрафасциальной гистерэктомии.

Все операции производились целиком лапароскопически. Часто

из-за анатомических причин матку нельзя было извлечь из брюшной полости целиком. В этих случаях извлечение удаленной матки осуществлялось влагалищным путем с помощью морцелляции, выполняемой по правилам, предложенным для влагалищной гистерэктомии. Для выполнения тотальной лапароскопической гистерэктомии за исключением специального маточного манипулятора использовались стандартные лапароскопические инструменты.

Средняя интраоперационная кровопотеря составила 120 мл, средняя продолжительность операции – 84 мин. Углубленное исследование удаленной матки с помощью гистологического и электронно-микроскопического методов подтвердило высокую частоту сочетания патологии эндометрия и миометрия в виде миомы матки и различной степени выраженности внутреннего эндометриоза (в 33% случаев). Использование лапароскопической методики тотальной гистерэктомии при сочетанной внутриматочной патологии также имеет выраженные преимущества по сравнению с лапаротомными операциями, а именно снижение количества осложнений, сокращение длительности операции, послеоперационного койко-дня, сроков реабилитации больных.

Результатами глубокого всестороннего ретроспективного и проспективного анализов являются выводы о высокой эффективности применения современных передовых технологий, являющихся альтернативой лапаротомным операциям при различных видах гинекологической патологии. Внедрение в гинекологическую практику современных технологий, к числу которых относится и гистерорезектоскопия, дает возможность пересмотреть некоторые аспекты хирургического лечения данной патологии матки, позволяет избежать радикальных операций у женщин, имеющих тяжелую соматическую патологию или категорически отказывающихся от радикального лечения. Эндоскопическое

направление позволяет использовать современные достижения технического прогресса во благо женщины, что отражается на качестве жизни пациентки. На сегодняшний день это является важной психологической и медицинской проблемой.

## Литература

1. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Гистероскопия в оперативной гинекологии // Акуш. и гин. – 1991. – №4. С. 73-75.
2. Адамян Л.В., Киселев С.И., Зурабиани З.Р. Лапароскопический и гистероскопический доступы при органосохраняющих операциях у больных миомой матки // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1997. – Т.1. – С. 200-204.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
4. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Хирургическая лапароскопия в гинекологии. – Акуш. и гин. -1995. – №5. -С. 3-5.
6. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М.: Медицина, 1999. – 311 с.
7. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Киселев С.И. Тотальная лапароскопическая гистерэктомия // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 79-93
8. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д. Магнитно-резонансная томография в гинекологии. – М.: Антидор., 1999. – 192 с.
9. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 172 с.
10. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. – М.: Медицина, 1980. – 168 с.
11. Adamson G. D., Martin D.C. (ed.) Endoscopic management of

*gynecologic disease.* – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. – 1996. – 440 p.

12. Cohen S.M. (ed.) *Operative laparoscopy and hysteroscopy.* – New York: Churchill Livingstone. – 1996. – 320 p.

13. Edstrom K.G.B. *Intrauterine surgical procedures during hysteroscopy // Endoscopy.* – 1974. – N6. – P. 175.

14. Garry R., Reich H. (eds.). *Laparoscopic hysterectomy.* Blackwell Science. – 1993. – 197 p.

15. Hamou J., Taylor P.J. *Panoramic, contact and microhysteroscopy // In: Current problems in obstetrics and gynecology: VI Gynecologic practice.* – Chicago: Year Books Medical Publishers. – 1982. – P. 61-64.

16. Loffer F.D. *Removal of large symptomatic intrauterine growths by the hysteroscopic resectoscope // Obstet. Gynecol.* – 1990. – 76. – P. 836-840.

17. Reich H. *New techniques in advance laparoscopic surgery // In: Sutton C. (ed.): Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology.* – 1989. – Vol. 3. – P. 655-681.

18. Siegler A.M., Lindemann H.J. (eds.). *Hysteroscopy principles and practice.* – Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1983. – 624 p.

19. Vancaillie T. *Endometrial electroablation // In: Sutton C., Diamond M. (eds.): Endoscopic surgery for gynecologists.* – London: W.B. Saunders. – 1993. – P. 307.

## ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ТЕНДЕНЦИЯХ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**В статье рассмотрены показатели заболеваемости раком органов репродуктивной системы (молочная железа, эндометрий, яичники, шейка матки) в г. Москве за 1999 год, проанализирована тенденция этих показателей за последние 10 лет, обоснована необходимость пересмотра принципов работы первичного звена акушерско-гинекологической службы (женских консультаций), предложена модель гинекологического диагностического центра.**

Основной целью медицины является увеличение средней и максимальной продолжительности жизни. Несмотря на огромный прогресс в фундаментальных и прикладных направлениях медицины, каждому виден тот разрыв, который существует между целью медицины и ее современными возможностями. Вероятно, на современном этапе развития в медицине необходимы интегральные, системные подходы, которые могут быть обеспечены динамичными механизмами внедрения. Наиболее актуален этот тезис в тех отраслях медицины, где высоки показатели заболеваемости и особенно смертности.

За последние 100 лет резко изменилась структура основных причин смертности [7] (рис. 1). Во второй половине XX века на первый план вышли хронические болезни и их осложнения, тогда как инфекционные болезни перестали играть доминирующую роль. В первую очередь это связано с социальным прогрессом и успехами медицины в области лечения инфекций. В целом эти два фактора способствовали увеличению средней продолжительности жизни на 8-15 лет [9, 10]. Достаточно динамично эти изменения проявились в женской популяции. Если принять во внимание, что репродуктивная функция у женщин обычно прекращается примерно в 50-летнем возрасте, то можно ожидать, что к 2005 г. каждая вторая – каждая третья женщина после наступления менопаузы проживет около 30 лет [8]. Несомненно, что наряду с изменениями в продолжительности жизни должна измениться и структура основных заболеваний и причин смертности у женщин. Так, анализируя повозрастную динамику онкологической заболеваемости,

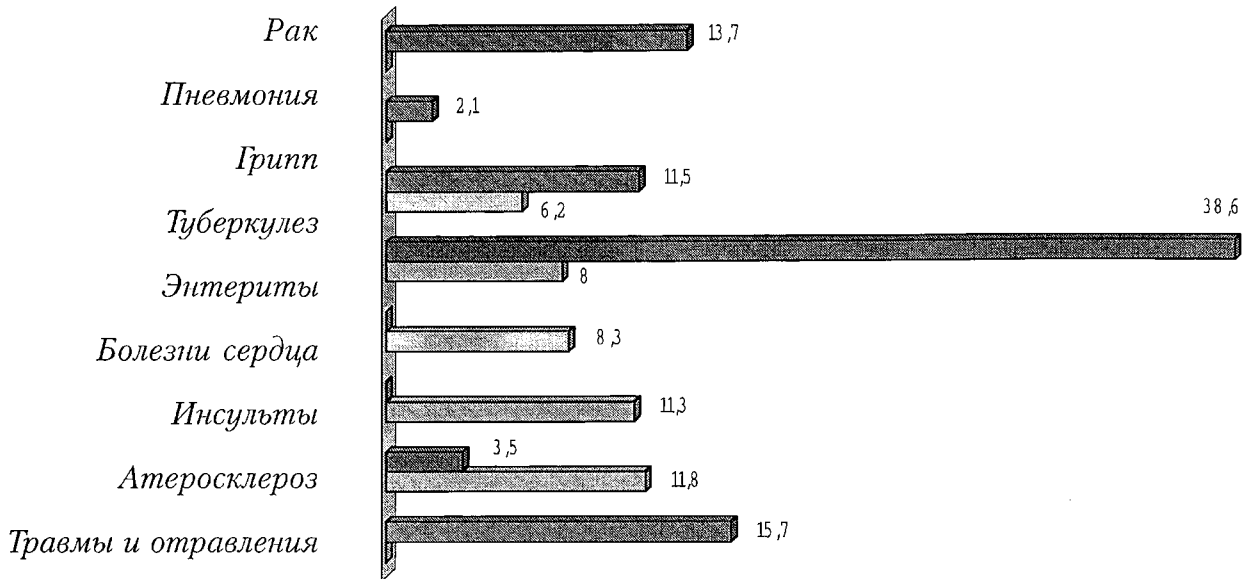
можно отметить, что основные изменения происходят в самой структуре, где за последние 20 лет отмечено достоверное увеличение гормонозависимых опухолей в среднем на 25-50% [2, 3]. Особенно ярко это проявилось на примере демографических показателей по г. Москва. Так, увеличение в общей популяции женщин старше 50 лет привело к резкому нарастанию гормонозависимых опухолей (рис. 2). Этот фактор сегодня достаточно очевиден и тенденция сохраняется.

За последние годы принципы, лежащие в основе проведения и интерпретации эпидемиологических исследований, развились в систему логически взаимосвязанных понятий, предлагающих достаточно конкретное планирование мероприятий по наиболее актуальному разделу.

Москва – мегаполис, где наиболее остро видны все проблемы заболеваемости и смертности от гинекологического рака, где существует хорошо отлаженная организационная структура первичной медико-санитарной помощи (поликлиники, женские консультации, медсанчасти, диспансеры), где финансово-экономическое обеспечение в здравоохранении чаще всего формируется из поливалентных источников. Иными словами, в рамках московского здравоохранения имеются все условия для внедрения самых передовых разработок, где динамично и адекватно можно перестраивать организационно-методологическую базу первичной и специализированной медицинской помощи с учетом первоочередных задач, возникающих перед здравоохранением.

Анализ заболеваемости раком органов репродуктивной системы за период 1990-1999 гг. по г. Москва показал, что заболеваемость

Рис.1. Болезни, являющиеся основными причинами смертности (по Стреллеру Б., 1964)



раком молочной железы увеличилась на 73,1% (с 49,8 на 100 000 женского населения в 1990 году до 86,2 в 1999 году) (рис. 3). При этом, если темпы роста с 1990 по 1995 гг. составили 39,4%, то за период 1995-1999 гг. они равнялись 24,2%. Аналогичная ситуация имела место и при раке эндометрия: заболеваемость увеличилась на 48,4% – с 18,6 в 1990 году до 27,6 в 1999 году. Здесь также необходимо отметить некоторое снижение темпов роста во второй половине 90-х годов.

В случае рака яичников также отмечено резкое увеличение заболеваемости (на 62%): с 12,9 в 1990 году до 20,9 в 1999 году.

Наметившаяся тенденция к снижению заболеваемости раком шейки матки в 70-80-х годах отмечена медленным и достоверным ростом за период 1990-1999 гг. (с 11,4 до 16,4, что составило 43,9%) преимущественно за счет II-III стадий заболеваний (45%) [4, 5, 6].

Наряду с ростом заболеваемости отмечено увеличение смертности по всем локализациям рака органов репродуктивной системы (рис. 4).

При этом значительно возросла летальность в течение первого года с момента установления диагноза (до 17,5%) (рис.5):

- для рака молочной железы – 12,8% (524 летальных исхода в

1999 году);

- для рака эндометрия – 16,5% (211 летальных исходов);

- для рака яичников – 36,8% (342 летальных исхода);

- для рака шейки матки – 20,9% (159 летальных исходов).

Анализ показывает, что наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (свыше 35,9%), при этом опухоли половых органов составляют 7,0% всех злокачественных новообразований у женщин [6].

За последнее десятилетие отмечено значительное нарастание

Рис. 2. Доля гормонозависимых опухолей в структуре онкологической заболеваемости в постменопаузе (по г. Москва, 1999)

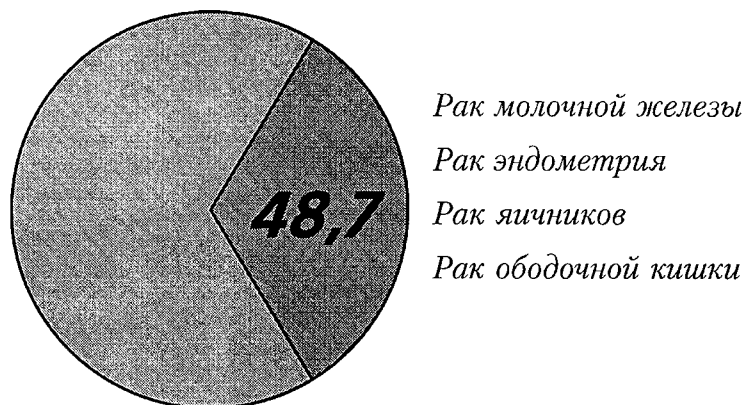
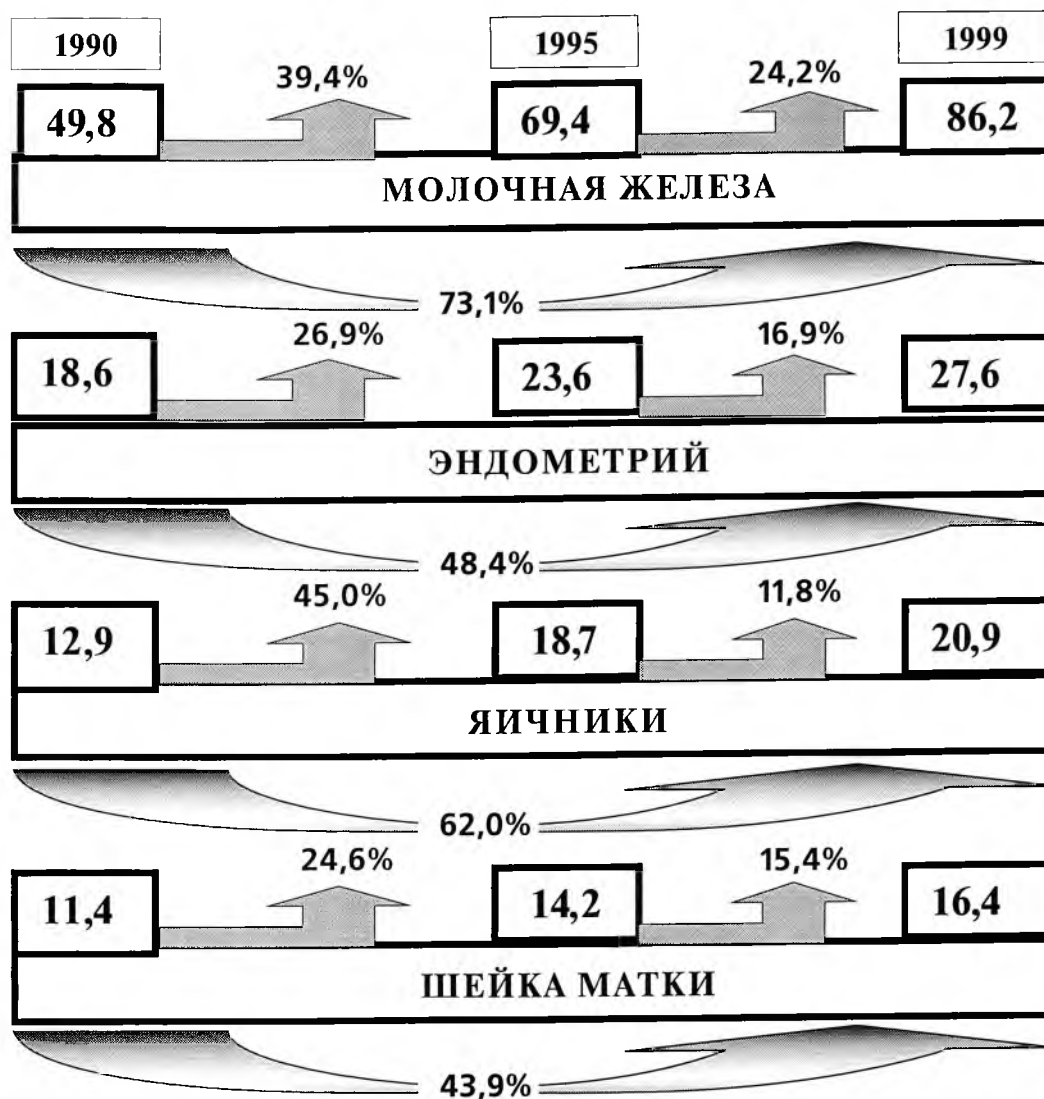


Рис. 3. Динамика заболеваемости злокачественными опухолями органов репродуктивной системы у женщин за период 1990-1999 гг.



в женской популяции гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы – в среднем на 28,8%. Наряду с ростом заболеваемости отмечена и отчетливая тенденция роста смертности от гинекологического рака. В 24,8% причиной смерти у женщин становится рак молочной железы.

Обращает на себя внимание то, что сегодня имеются достаточно эффективные методы ранней диагностики таких локализаций рака как шейка матки, эндометрий и молочная железа. Очевидно, что большинство пациенток, которые погибли в течение первого года с момента установления диагноза, имели запущенные формы заболевания, что свидетельствует

о низком уровне реализации скрининговых программ или программ по ранней диагностике гинекологического рака.

Иллюстрацией к сказанному является то, что из 4098 больных раком молочной железы в 1999 году (рис. 6) только в 18,8% наблюдений заболевание диагностировано в ходе так называемого профилактического осмотра; при раке эндометрия доля пациенток, выявленных в ходе профосмотра, составила 10,4%, при рака яичников – 9,6%, шейки матки – 17,4%.

Анализируя организационно-методическую базу, на которой строится сегодня ранняя диагностика, следует признать существенный разрыв между тем, что нарабатано научной медициной, и тем, как

это реализовано в рамках практического здравоохранения. Ретроспективный опрос 675 больных с III стадией рака органов репродуктивной системы установил, что за 6 месяцев до установления диагноза все пациентки обращались к врачам, причем в 68,4% наблюдений это были гинекологи!..

Анализ данных о 831 больной раком эндометрия, выявленной в 1987 году в Москве (мы убеждены, что за прошедшие годы ситуация не претерпела каких-либо положительных изменений), свидетельствует о том, что в течение первых трех месяцев с момента появления первичных симптомов болезни (атипические маточные кровотечения) к гинекологу обратились 58,8% пациенток, в то вре-

мя как заболевание в указанные сроки диагностировано лишь в 17,6% наблюдений [1]. Столь низкий процент эффективной первичной диагностики на этапе женских консультаций находит объяснения в следующем:

- только в 36,1% наблюдений предпринимается попытка морфологической верификации процесса;
- в 36,8% предпринимаются различные методы обследования, не имеющие прямого значения для диагностики причин атипических маточных кровотечений;
- в 17,8% рекомендуется медикаментозная терапия (в том числе и гормональная);
- в 5,5% рекомендуется динамическое наблюдение;
- в 5,1% рекомендуются консультации других специалистов (терапевт, эндокринолог, уролог, проктолог и др.);
- в 0,7% наблюдений пациентки отказываются от обследования.

Таким образом, на основе проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

- очевиден интенсивный рост заболеваемости раком органов репродуктивной системы;
- основной пик заболеваемости наблюдается в возрасте 56-65 лет;
- на фоне роста заболеваемости

и смертности практически отсутствует скрининг, а мероприятия, используемые при профилактических осмотрах, ориентированы на выявление клинически выраженных форм злокачественного процесса;

- наконец, полностью отсутствуют научно обоснованные программы по профилактике злокачественных опухолей репродуктивных органов.

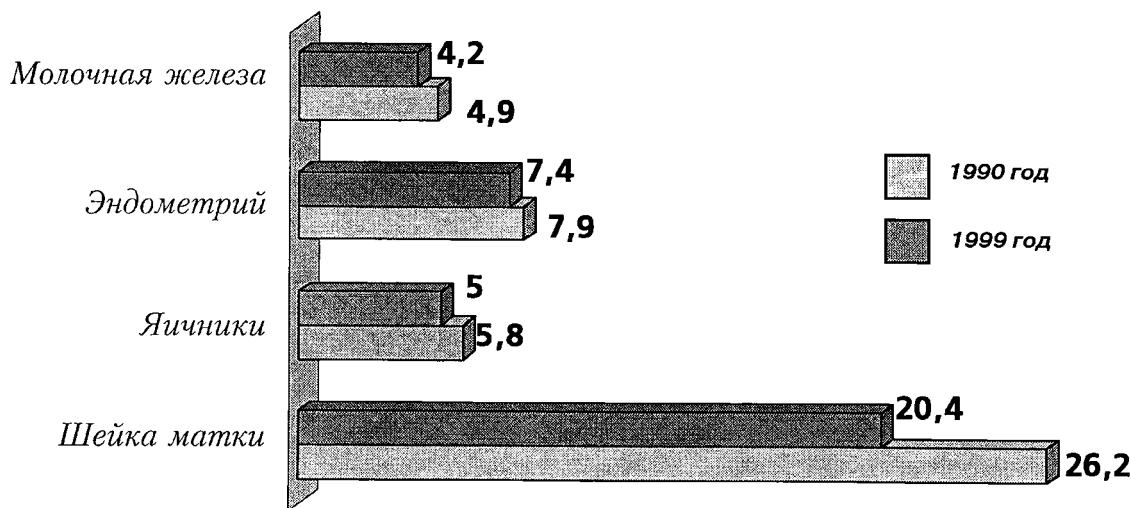
Общезвестно, что принципы профилактики и ранней диагностики в отечественном здравоохранении строго ориентированы на первичную медико-санитарную помощь (поликлиники, женские консультации). Ее главные функции: выявление болезней, ранняя диагностика, вмешательство на ранних стадиях заболевания, снижение смертности, санитарное просвещение, профилактика болезней, программы скрининга и др. [9, 10]. Нет сомнений в том, что в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы в определенном смысле отражается уровень готовности первичного звена (женские консультации) к тем задачам и проблемам, которые существуют в современной онкогинекологии.

На протяжении многих десятилетий основные принципы акушер-

ско-гинекологической службы на уровне женских консультаций оставались практически неизменными, а перестройка в диагностическом разделе отечественного здравоохранения (организация диагностических центров) совершенно не затронула ее. Более того, возникшие за прошедшие годы проблемы финансирования в отечественном здравоохранении еще более усугубили реализацию этого направления.

Вместе с тем, здравоохранение всего мира столкнулось с необходимостью интенсификации диагностики. Это обусловлено тем, что современная диагностика, определяющая успех лечения, превратилась в сложное, государственного значения производство информации и стала самым дорогостоящим разделом здравоохранения. При этом продуктивность, например, всей амбулаторной диагностики, призванной выполнять основную часть диагностических процедур, остается чрезвычайно низкой, и нагрузка на нее не превышает 40-50%. Не менее 70% организованного потока пациентов обследуются в краевых, областных и крупных городских больницах с так называемого «нулевого цикла», хотя в составе этих учреждений не более 20-25% штата и средств диагностики прикреплен-

Рис.4. Сравнительные данные стандартизированных показателей смертности (на 100 000 населения) у женщин, больных злокачественными опухолями органов репродуктивной системы в 1990 и 1999 гг. ( по г. Москва)



ного к ним региона. В то же время основная часть диагностического потенциала расплывлена в системе поликлиник и настолько рассредоточена (особенно в акушерско-гинекологической сети), что возможности «индустриализации» работы, ресурсосбережения и контроля качества технических средств диагностики не реализуются. Как показала практика, преодоление многих проблем в области диагностики стало возможным после организационно-структурных изменений, которые произошли за последние 10 лет.

Мы прежде всего имеем в виду Приказ МЗ СССР №480 от 15 июля 1988 г. «Об организации медицинских диагностических цент-

ров».

Организация диагностических центров коренным образом изменила в ряде регионов не только качество и скорость диагностического процесса, но во многом повысила эффективность лечебных мероприятий на поликлиническом уровне: заметно снизилось дублирование диагностических процедур, повысилась селективность направления больных в специализированные и профилированные лечебно-профилактические учреждения, увеличилась активность службы стационарной помощи, увеличилась экономическая эффективность использования диагностического оборудования. Кроме того, появилась возможность прогнозировать,

планировать и модернизировать диагностическую деятельность.

Таким образом, мы стоим перед объективным фактом необходимости коренного пересмотра спектра деятельности диагностического раздела этой службы. В противном случае мы не в состоянии положительно влиять и своевременно реагировать на рост заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы, какие бы эффективные методики ни внедрялись.

Давайте еще раз обратимся к аргументации высказанных позиций:

- за последние два десятилетия произошли значительные изменения в структуре женской заболе-

Рис. 5. Сравнительные данные заболеваемости (абс. число) и процент летальности на первом году с момента установления диагноза у женщин со злокачественными опухолями репродуктивной системы в 1999 (по г. Москва)

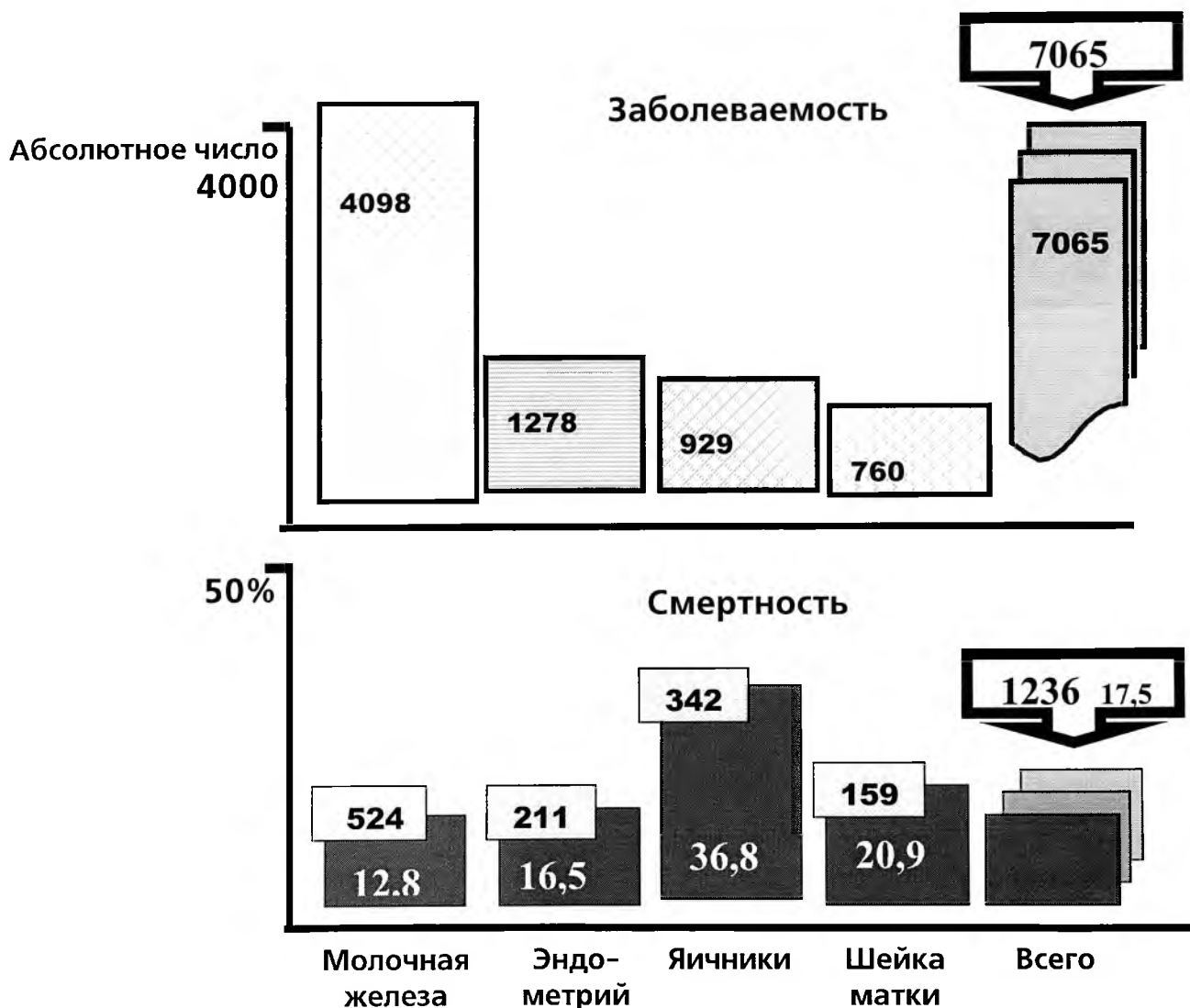
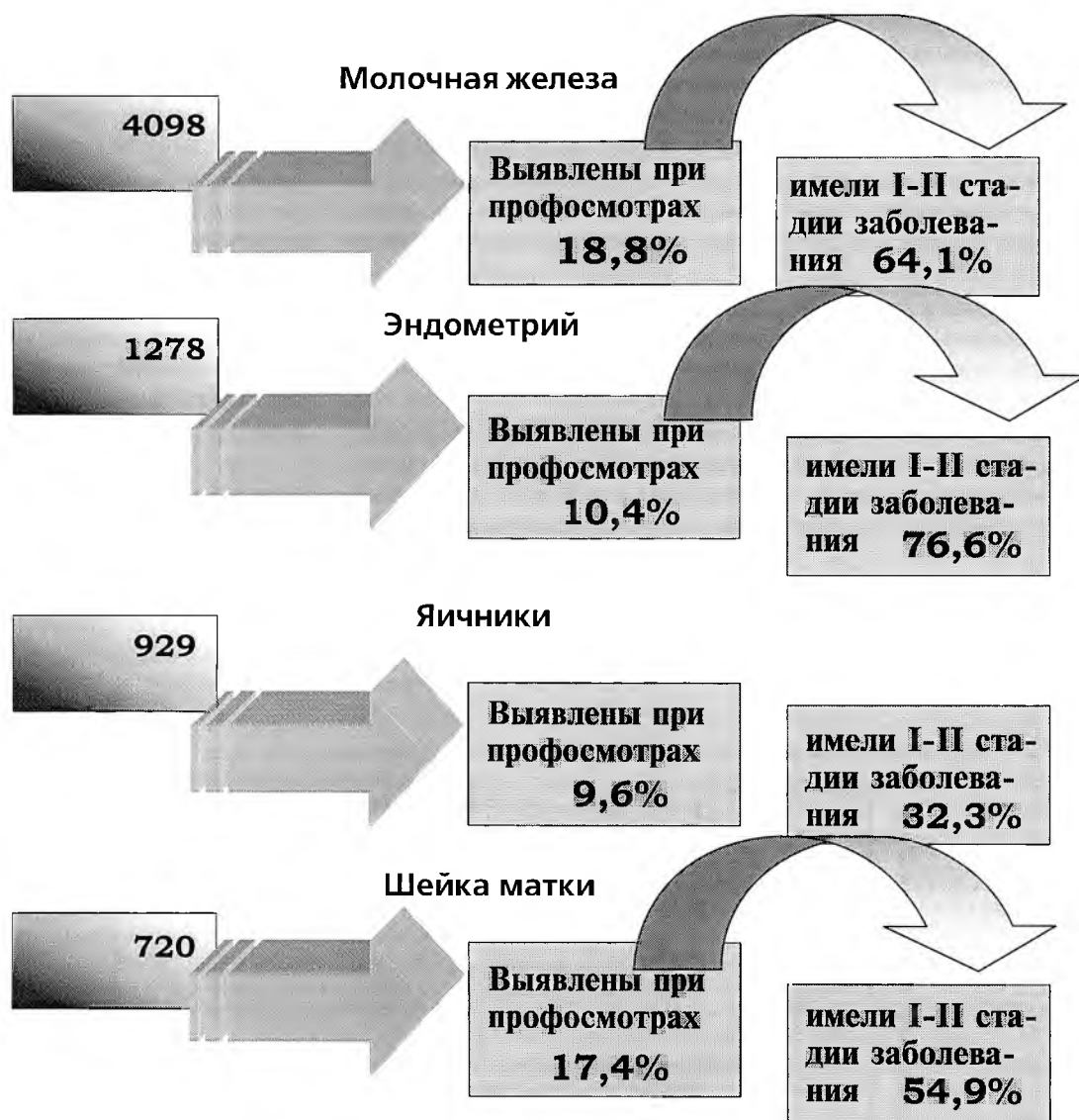




Рис. 6. Эффективность профилактических осмотров при злокачественных опухолях органов репродуктивной системы у женщин в 1999 году (по г. Москва)



ваемости и смертности;

- прогресс в современном медицинском приборостроении сегодня привел к необходимости отказа от ряда инвазивных методов диагностики, что предопределяет переориентацию диагностического процесса со стационара на амбулаторный этап;

- в структуре гинекологической помощи совершенно отсутствует направление, способное комплексно решать задачи, ассоциированные с пери- и постменопаузой, возрастом, где реализуются наиболее значимые в социальном плане заболевания, на долю которых сегод-

ня приходится более 70% женской смертности;

- один из важных разделов современной гинекологии – проблема дисфункциональных и органических заболеваний молочной железы – практически полностью оказалась за пределами внимания гинекологов.

Вот основные аргументы нашей позиции в отношении необходимости перестройки работы амбулаторно-поликлинического звена акушерско-гинекологической помощи. Понятно, что однозначной модели в реформировании этого звена службы быть не может.

Необходимо учитывать специфические особенности структуры гинекологической заболеваемости регионов, численность женского населения, материально-техническую базу, уровень подготовки среднестатистического специалиста, отсутствие достаточного количества врачей ряда специальностей и т.д.

Но работу эту нужно начинать незамедлительно. Мы предлагаем два наиболее приемлемых направления:

- коренная перестройка структурно-методических принципов работы женских консультаций

Рис. 7. Структура регионального гинекологического центра



(однако затраты при этом подходе максимальные);

- формирование регионального (межрайонного, областного, краевого, республиканского) гинекологического диагностического центра на основе существующей базовой женской консультации (рис. 7).

#### Литература

1. Ашрафян Л.А. Стандартизованная диагностика рака эндометрия. Автореф. ... дисс. д-ра мед. наук. – Москва, 1989.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина. – 1989, – 463 с.
3. Дильман В.М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987. – 287 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 1980-1995 годах / Под ред. академика В.И. Чиссова, проф. В.В. Старинского, к.м.н. Л.В. Ременник. Москва, 1998. – С. 168.
5. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. академика РАМН В.И. Чиссова, профессора В.В. Старинского. Москва, 1999. – С. 284.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 1999 году / Под ред. академика В.В. Чиссова и проф. В.В. Старинского. Москва, 2000. С. 175.
7. Стреллер Б. Время, клетки, старение: пер. с англ. – М.: Мир, 1964. – 251 с.
8. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas*, 1996, 23: 113-127.
9. World Bank. *World development report 1993: investing in health*. New York: NY, Oxford University Press, 1993.
10. World health organization. *Sixth report on the world health situation. Part 1. Global analyses*. Geneva. – 1980.

## ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

**В качестве критерия предраковых изменений многослойного плоского эпителия шейки матки рассмотрена его пролиферативная активность, изученная с помощью моноклональных антител PC-10 к антигену ядер пролиферирующих клеток (PCNA). Результаты исследований показали, что для больных с низкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения характерна слабая пролиферативная активность, а для больных с высокой степенью поражения – умеренная и выраженная. Повышение пролиферативной активности является прогностическим фактором, определяющим длительную персистенцию и вероятную прогрессию поражения.**

*В течение последнего десятилетия, когда однозначно признана связь вируса папилломы человека (ВПЧ) с предшественниками цервикального рака, стало ясно, что основной принцип, лежащий в основе их классификации, некорректен. Патология эпителия, отнесенная к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), не имеет единой сущности и содержит поражения двух типов. Поражения, которые цитологически и гистологически относятся к высокой степени, имеют моноклональную пролиферацию плоскоэпителиальных клеток, которая обычно анеуплоидна и связана почти всегда с «канцер-ассоциированными» ВПЧ-типами, такими как 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51 и 58 [5, 14]. Проспективные исследования продемонстрировали, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (В-ПИП) являются истинной неоплазией и ведут к персистенции или прогрессии, если их не лечить [9, 11].*

*Гистологически и цитологически низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (Н-ПИП) характеризуется значительным цитопатическим эффектом, проявляющимся в продуктивной ВПЧ-инфекции, и обычно содержит большое количество вирионов. В противоположность В-ПИП, Н-ПИП совершенно гетерогенны. Они могут быть как моноклональными, так и поликлональными, обычно они диплоидные или полиплоидные и могут быть связаны с любым из более чем 25 типов ВПЧ, которые инфицируют аногенитальный тракт. Н-ПИП имеют гетерогенное биологическое поведение: хотя более половины спонтанно регрессирует в отсутствие терапии, приблизительно 16% имеют вероятность прогрес-*

*сировать в В-ПИП или инвазивный рак, если остаются непролеченными [6, 11].*

*В то время как ВПЧ играет критическую роль в процессе цервикального канцерогенеза, взаимодействие с другими онкогенами может быть важным для финального превращения в рак. В настоящее время внимание исследователей привлечено к изучению цервикального канцерогенеза путем наблюдения за взаимосвязью различных биомаркеров с цервикальными поражениями во время их прогрессии в цервикальный рак. Изучаются количественные гистопатологические маркеры, пролиферативные, регуляторные маркеры, основные маркеры стабильности генома и др. Особое место принадлежит белку p53. Исследованьем его структуры занимаются ведущие биологи мира, считая, что он является узловой точкой генома, изменения в которой запускают развитие опухоли [2, 4, 13, 15]. В 1990 г. были определены функции p53 в нормальных клетках как гена-супрессора опухолевого роста [1, 10], особенностью которого является одновременное функционирование обоих аллелей в нормальных клетках. Нарушение функции p53 может происходить в результате потери одного аллеля и/или мутации в другом. Итогом является повышенная сверхэкспрессия гена и, как следствие, появление в клетке мутантной формы белка p53, утрата его сдерживающего влияния на пролиферацию клеток, что может приводить к их неконтролируемому делению [1, 7, 8]. На тканевом уровне нарушения в геноме проявляются в неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.*

*Исследованию пролиферативной активности (ПА) как показателю биологической агрессии*

опухоли в последнее десятилетие придается большое значение, чему особенно способствовало появление моноклональных антител к белкам пролиферации и внедрение в лабораторную практику проточных цитофотометров и анализаторов изображения, что позволило стандартизировать подходы к определению ПА [12].

Широкое распространение в настоящее время получили антитела PC-10, которые реагируют с формалин-резистентным эпителиальным ядром, где содержится антиген пролиферирующих клеток (PCNA), накапливающийся во время клеточного цикла. Использование моноклональных антител к PCNA дает возможность предположить, что PCNA является существенным компонентом при синтезе ДНК. Полупериод существования белка PCNA составляет около 20 часов и, таким образом, его можно обнаружить иммуногистохимически в клетках, которые завершили клеточный цикл.

Пролиферативная активность многослойного плоского эпителия (МПЭ) изучена нами с помощью моноклональных антител PC-10 к антигену ядер пролиферирующих клеток (PCNA) в биоптатах 144 пациенток с гистологически подтвержденным плоскоклеточным интраэпителиальным поражением (ПИП). Оценка интенсивности реакции проводилась полуколичественным методом путем подсчета количества окрашенных ядер в процентах по отношению к их общему числу. Использованы следующие критерии: количество окрашенных клеток; интенсивность окраски (изменение окраски ядер от светло-коричневой до темно-коричневой); распределение окрашенных клеток в ткани (в пласте многослойного плоского эпителия).

Поскольку у большей части больных (71%) атипичный эпителий находился в пределах зоны трансформации, в качестве контроля исследованы 3 биоптата оригинального МПЭ и 7 биоптатов, соответствующих морфологичес-

кому диагнозу эндоцервикоза. Установлено, что ни в одном случае контроля (как при нормальном МПЭ, так и эндоцервикозе) экспрессия PCNA иммуногистохимическим методом не выявляется.

Среди 144 биоптатов с наличием ПИП в 120 (84%) случаев была выявлена пролиферативная активность. Слабая реакция (+), когда было окрашено до 25% ядер, наблюдалась в 54 (38%) биоптатах, подавляющая часть которых (89%) приходилась на гистологическую группу с Н-ПИП. Иммуногистохимический анализ показал наличие окрашенных ядер только в базальном слое МПЭ. Специфическое окрашивание изменялось от светло-коричневого до коричневого цветов. При этом отмечено преобладание слабоокрашенных ядер и только отдельные клетки были окрашены умеренно. Число окрашенных ядер варьировало от 6,2% до 24,6%.

Умеренная экспрессия PCNA (++) была выявлена в 40 (28%) биоптатов, большей частью представленных В-ПИП (65%). Отмечалось сходство иммуногистохимических картин в препаратах, относящихся к различным гистологическим группам. В поверхностных слоях МПЭ ядер с продуктами реакции не выявлено. В основном пролиферирующие ядра располагались в базальном и парабазальном слоях эпителиального пласта ткани шейки матки. Количество клеток с меткой в ядрах при данном уровне ПА увеличилось по сравнению со слабым, окрашенные составили от 38,8% до 49,0% всех клеток МПЭ.

Высокий уровень экспрессии PCNA (+++) присутствовал в 26 (18%) биоптатах и также чаще встречался у больных с В-ПИП (62%). Окрашенные в темно-коричневый цвет ядра пролиферирующих клеток располагались по всему эпителиальному пласту, включая поверхностные слои. В некоторых случаях отмечалась зональность реакции, что проявлялось в наличии очагов клеток с окрашенными ядрами в пределах

покровного эпителия. Какой-либо закономерности расположения клеток не наблюдалось. Количество клеток с мечеными ядрами составило больше 50% от всех клеток МПЭ.

И наконец, в 24 (16%) случаях ПИП выявлена отрицательная иммуногистохимическая реакция, чаще наблюдаемая в группе Н-ПИП (63%).

Таким образом, результаты исследований показали, что 84% ПИП сопровождаются экспрессией PCNA. При этом 55% Н-ПИП характеризуются наличием слабой пролиферативной активности и только 11% – высокой. Для большинства же больных с В-ПИП (74%) характерна умеренная и выраженная ПА, являющаяся, по видимому, критерием предраковых изменений МПЭ.

Как известно, продукты вирусных онкогенов E6 и E7 инактивируют продукты генов опухолевой супрессии p53 и Rb. Белок p53 контролирует начальную фазу цикла клеточного деления. Продолжительная экспрессия онкогенов ВПЧ ведет к деградации p53, геномной нестабильности цервикальных клеток и их неконтролируемому делению [1, 7]. В то же время некоторые авторы [12] обнаружили наиболее высокую ПА в базальных слоях цервикальных кондилом, содержащих ДНК ВПЧ типов «низкого риска» (6/11). Возможно, этот факт свидетельствует о пролиферативной фазе развития поражения, подобно наличию таковой при остроконечных кондиломах [3], и плоские кондиломы, как и остроконечные, могут быть разделены на три группы: пролиферативные, с наличием вирусной репликации и регрессивные. Следовательно, повышение ПА является если и не критерием неопластического процесса, то, по крайней мере, фактором прогноза, определяющим длительную персистенцию и вероятную прогрессию ПИП, что чрезвычайно важно для определения лечебной тактики. Выжидательная тактика и надежда на самопроизвольную рег-

рессию оправданы только при поражениях низкой степени со слабой пролиферативной активностью. Все поражения высокой степени и Н-ПИП с умеренной и выраженной ПА должны подвергаться локальной деструкции.

### Литература

1. Crook T., Wrede D., Tidy J.A. et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer association with human papillomavirus negative tumours // *Lancet*. – 1992. No. 339. – P. 1070-1073.
2. Dellas A., Schultheiss E., Almendral A.C. et al. Altered expression of mdm-2 and its association with p53 protein status, tumor-cell-proliferation rate and prognosis in cervical neoplasia // *Int. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 74. – No. 4. – P. 421-425.
3. Dias E.P., Gouvea A.L., Eyer C.C. Condyloma acuminatum: its histopathological pattern // *Rev. Paul. Med.* – 1997, Mar-Apr. – Vol. 115. – No.2. – P. 1383-1389.
4. Gu Z., Pim D., Labrecque S. et al. DNA damage induced p53 mediated transcription is inhibited by human papillomavirus type 18 E6 // *Oncogene*. – 1994. – Vol.9. – P. 629-633.
5. Haba T., Enomoto T., Fujita M. et al. Clonal analysis of cervical intraepithelial neoplasia // *Abstract Proc. Annu Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* – 1997. – P. 38 (A 717).
6. Ho G.Y., Burk R.D., Klein S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 1365-1371.
7. Lane S., Wells M. Human papillomaviruses, p53 and cervical neoplasia // *J. Pathol.* – 1994. – Vol. 172. – P. 299-300.
8. Lassus J., Ranki A. Simultaneously detected aberrant p53 tumor suppressor protein and HPV-DNA localize mostly in separate keratinocytes in anogenital and common warts // *Experiment. Dermatol.* – 1996. – Vol. 5. – No. 2. – P. 72-78.
9. Lungu O., Sun X.W., Felix J. et al. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia // *JAMA*. – 1992. – Vol. 267. – P. 2493-2496.
10. Midgeley C.A., Fisher C.J., Bartek J. et al. Analysis of p53 expression in human tumours: An antibody raised against human p53 expressed in *Escherichia coli* // *J. Cell. Sci.* – 1992. – No. 101. – P. 183-189.
11. Mitchell M.F., Schottenfeld D. The natural history of CIN and management of the abnormal Papanicolaou smear // Rubin S.C, Hoskins W.J. (eds). *Cervical cancer and preinvasive neoplasia*. – New York: Lippincott-Raven., 1996. – P. 103-113.
12. Mittal K., Demopoulos R.I., Tata M. A comparison of proliferative activity and atypical mitosis in cervical condylomas with various HPV types // *Int. J. Gynaecol. Pathol.* – 1998, Jan. – Vol. 17. – No. 1. – P. 24-28.
13. Park D.G., Wilczynski S.P., Paquette R.L. et al. P53 mutations in HPV-negative cervical carcinoma // *Oncogene*. – 1994. – Vol.9 – P. 205-210.
14. Rihet S., Lorenzato M., Clavel C. Oncogenic human papillomaviruses and ploidy in cervical lesions // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 49. – No. 11. – P. 892-896.
15. Woodworth C.D., Wang H., Simpson S. et al. Overexpression of wild-type p53 alters growth and differentiation of normal human keratinocytes but no human papillomavirus-expressing cell lines // *Cell. Growth. Differ.* – 1993. – Vol.4. – P. 367-376.

## ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

В присутствии аутосыворотки изучена продукция ИЛ1 $\beta$ , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6 и ФНО $\alpha$  лимфоцитами периферической крови 30 женщин, больных доброкачественными эпителиальными опухолями яичников, и 50 женщин с эпителиальным раком яичников I-IV стадии. Полученные данные позволяют констатировать повышение активности мононуклеарных клеток в процессе прогрессирования эпителиальных опухолей яичников, повышение активности Т-хелперов 2 типа при одновременном снижении активности Т-хелперов 1 типа в периферической крови больных, а также нарушение ИЛ6-зависимого механизма контроля продукции ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  лимфоцитами периферической крови больных эпителиальным раком яичников.

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости эпителиальных опухолей яичников (ЭОЯ), в связи с чем вопросы профилактики, ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания являются весьма актуальными.

Одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии является изучение роли иммунной системы в патогенезе опухолей и возможности применения иммунологических методов для их диагностики и лечения. Иммунология канцерогенеза активно изучается на протяжении последних 20 лет. Получены данные, подтверждающие роль иммунной системы в противоопухолевой защите организма, изучаются механизмы, ведущие к деструкции клеток новообразования, а также механизмы феномена иммунологической толерантности клеток опухоли. Особое значение в реализации противоопухолевого иммунитета в настоящее время уделяется цитокинам – биологически активным веществам, продуцируемым иммунокомпетентными клетками и опосредующим все реакции иммунитета, в том числе противоопухолевого [2, 4].

Несмотря на активное изучение роли отдельных цитокинов в реализации противоопухолевого иммунитета, а также возможности применения их в диагностике и лечении опухолей разной локализации, особенности цитокинового обмена у больных ЭОЯ изучены недостаточно. Имеющиеся литературные данные относительно обмена цитокинов у больных ЭОЯ немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [3, 5, 7, 8, 9].

### Цель исследования

Целью исследования стало изучение продукции лимфоцитами периферической крови (ЛПК) больных опухолями яичников отдельных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) как цитокинов, обладающих цитотоксической активностью в отношении клеток опухоли; интерлейкина-2 (ИЛ2) и интерлейкина-4 (ИЛ4) как цитокинов, опосредующих клеточную реакцию Т-лимфоцитов по 1 или 2 типу; интерлейкина-6 (ИЛ6) как цитокина, замыкающего воспалительную реакцию и являющегося антагонистом ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ .

### Методы исследования

Были изучены особенности спонтанной и стимулированной продукции цитокинов ЛПК больных ЭОЯ, находившихся на лечении в Ставропольском краевом онкологическом диспансере в период с 1998 по 1999 гг.

Всего было обследовано 80 больных опухолями яичников. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

После клинического обследования, проведения УЗИ, КТГ и гистологического исследования образцов удаленных опухолей все больные женщины были распределены на 3 группы: 30 больных доброкачественными эпителиальными опухолями яичников (ДЭОЯ), 20 больных эпителиальным раком яичников I-II стадии (ЭРЯ I-II) и 30 пациенток с эпителиальным раком яичников III-IV стадии (ЭРЯ III-IV).

Выделение ЛПК осуществлялось на градиенте плотности Ficoll-Paque ( $\rho=1,077$  г/мл), производства «Pharmacia Fine

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ1 $\beta$ и ФНО $\alpha$ ЛПК больных ЭОЯ				
Группы пациенток	ИЛ1 $\beta$ , пкг/мл		ФНО $\alpha$ , пкг/мл	
	Спонтанная, (M $\pm$ m)	Стимулированная, (M $\pm$ m)	Спонтанная, (M $\pm$ m)	Стимулированная, (M $\pm$ m)
Здоровые, n=30	47,5 $\pm$ 4,1	578,4 $\pm$ 60,3 #	58,8 $\pm$ 2,9	981,8 $\pm$ 90,9 #
ДЭОЯ, n=30	617,5 $\pm$ 88,0 *	1556,0 $\pm$ 205,4 * #	1056,0 $\pm$ 72,3 *	2228 $\pm$ 203,5 * #
ЭРЯ I-II, n=20	699,3 $\pm$ 54,7 *	1500,0 $\pm$ 112,5 * #	1114,0 $\pm$ 78,2 *	2267 $\pm$ 157,8 * #
ЭРЯ III-IV, n=30	1506,0 $\pm$ 174,2 **	2270,0 $\pm$ 175,9 ** #	1804,0 $\pm$ 170,1 **	2872 $\pm$ 117,5 ** #

\* – различия между больными ЭОЯ и здоровыми женщинами ( $p < 0,05$ );

\*\* – различия между больными ЭРЯ и больными ДЭОЯ ( $p < 0,05$ );

# – различия между спонтанной и стимулированной продукцией цитокинов ЛПК ( $p < 0,05$ )

Chemicals» (Швеция), по методу описанному Vouit (1968) [6].

Культивирование ЛПК с целью моделирования условий *in vivo* проводили по методике, предложенной Н.М. Бережной и соавт. (1993) [1]. Для этого к клеточной суспензии, содержащей ЛПК в конечной концентрации  $2 \times 10^6$  /мл среды 199, добавляли 10% ауто-сыворотки обследованных женщин и 40 мкг/мл гентамицина. Для оценки стимулированной продукции цитокинов в полученные клеточные суспензии добавляли по 20 мкг/мл фитогемагглютина (ФГА) производства «ПанЭко» (Россия). Клеточные суспензии инкубировали в течение 24 часов при 37 $^{\circ}$ C и 100% влажности в атмосфере 5% CO $_2$ . После истечения срока культивирования супернатанты очищали центрифугированием при 800 g в течение 30 мин, собирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили до тестирования при -30 $^{\circ}$ C не более 6 мес.

Уровень цитокинов в культуральных средах определялся методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMS Reader MF» (Швеция) с помощью наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Россия). По данным титрования стандар-

тных образцов строились калибровочные графики для каждого из цитокинов, по которым в исследуемых образцах определялась концентрация ИЛ1 $\beta$ , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6 и ФНО $\alpha$ .

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере PENTIUM 300 с использованием программы «Primer Biostatistic 4.03». Для всех показателей, полученных у женщин основной и контрольной группы, определялись средние значения (M), а также стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности различий между значениями использовался простой критерий Стьюдента. Различия между показателями считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

По нашим данным (табл. 1), спонтанная и стимулированная продукция ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  лимфоцитами всех больных опухолями яичников вне зависимости от степени их злокачественности и распространения опухолевого процесса выше, чем у здоровых женщин. Увеличение продукции этих цитокинов прогрессирует с распространением рака яичников, вследствие чего лимфоциты больных ЭРЯ III-IV стадии продуцируют большее количество ИЛ1 $\beta$  и

ФНО $\alpha$ , чем лимфоциты больных доброкачественными опухолями.

В ответ на стимуляцию ФГА мононуклеарные клетки здоровых женщин увеличивают продукцию ИЛ1 $\beta$  12,3 раза и ФНО $\alpha$  в 17 раз, у больных опухолями яичников продукция этих цитокинов в ответ на стимуляцию возрастает всего в 1,5-2 раза.

Полученные данные относительно продукции ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  ЛПК больных ЭОЯ соответствуют данным литературы и убедительно подтверждают факт повышенной исходной цитотоксической активности мононуклеарных клеток у этих больных. Снижение способности мононуклеаров отвечать повышением продукции ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  связано с достижением максимальной активности этих клеток, при которой их дальнейшая активация невозможна.

При изучении продукции выделенными из периферической крови лимфоцитами интерлейкина-2 и интерлейкина-4 (табл. 2) нами установлено достоверное снижение спонтанной и стимулированной продукции ИЛ2 только у больных раком яичников по сравнению со здоровыми женщинами и больными доброкачественными опухолями. Лимфоциты больных ДЭОЯ продуцируют такое же количе-

Таблица 2

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ2 и ИЛ4 ЛПК больных ЭОЯ				
Группы пациенток	ИЛ2, МЕ/мл		ИЛ4, пкг/мл	
	Спонтанная, (M±m)	Стимулированная, (M±m)	Спонтанная, (M±m)	Стимулированная, (M±m)
Здоровые, (n=30)	110,2±0,9	116,1±0,7 #	25,7±1,0	33,7±1,9 #
ДЭОЯ, (n=30)	110,6±1,0	115,6±0,4 #	37,9±3,6 *	53,7±5,4 * #
ЭРЯ I-II, (n=20)	105,5±1,3 **	113,2±0,5 ** #	42,4±4,5 *	52,5±5,2 * #
ЭРЯ III-IV, (n=30)	104,2±1,4 **	113,1±0,3 ** #	62,4±5,2 **	85,9±8,8 ** #

\* – различия между больными ЭОЯ и здоровыми женщинами (p<0,05);

\*\* – различия между больными ЭРЯ и больными ДЭОЯ (p<0,05);

# – различия между спонтанной и стимулированной продукцией цитокинов ЛПК (p<0,05)

Таблица 3

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ6 ЛПК больных ЭОЯ		
Группы пациенток	ИЛ6, пкг/мл	
	Спонтанная (M±m)	Стимулированная (M±m)
Здоровые, (n=30)	5409±534	14880±142 #
ДЭОЯ, (n=30)	14030±233 *	15070±149
ЭРЯ I-II, (n=20)	15360±209 *	14600±172 #
ЭРЯ III-IV, (n=30)	15630±152 *	14700±147 #

\* – различия между больными ЭОЯ и здоровыми женщинами (p<0,05);

\*\* – различия между больными ЭРЯ и больными ДЭОЯ (p<0,05);

# – различия между спонтанной и стимулированной продукцией цитокинов ЛПК (p<0,05)

ство ИЛ2, что и лимфоциты здоровых женщин.

В отличие от ИЛ2, продукция ИЛ4 возрастает с прогрессированием опухолевого процесса. При этом ЛПК всех больных опухолями яичников вне зависимости от их злокачественности и степени распространения продуцируют больше ИЛ4, чем ЛПК здоровых женщин, а лимфоциты больных раком продуцируют больше ИЛ4, чем лимфоциты больных доброкачественными опухолями яичников.

Лимфоциты больных ЭОЯ сохраняют способность отвечать увеличением продукции ИЛ2 и ИЛ4 на стимуляцию ФГА, что свидетельствует о сохраненных резервных возможностях проти-

воопухолевой активности Т-лимфоцитов у этих больных.

Снижение продукции ИЛ2 и повышение концентрации ИЛ4 у больных опухолями яичников в процессе прогрессирования опухоли позволяет предположить наличие иммунной перестройки, которая проявляется в преимущественной активации Т-хелперов 2 типа, за дифференцировку которой отвечает ИЛ4 [2, 4].

По нашим данным (табл. 3), спонтанная продукция ИЛ6 лимфоцитами больных ЭОЯ выше, чем у здоровых женщин, вне зависимости от степени злокачественности и распространенности опухоли. В отличие от базальной, стимулированная продукция ИЛ6

больных опухолями яичников не отличается от таковой у здоровых женщин.

При сравнении спонтанной и стимулированной продукции ИЛ6 ЛПК больных ЭОЯ нами установлено, что, в отличие от лимфоцитов здоровых женщин, которые отвечают повышением продукции ИЛ6 на стимуляцию ФГА, лимфоциты больных ДЭОЯ не реагируют на неспецифическую иммуностимуляцию повышением продукции ИЛ6, а лимфоциты больных ЭРЯ в ответ на стимуляцию ФГА снижают продукцию этого интерлейкина.

Подобная парадоксальная реакция лимфоцитов больных опухолями яичников в отношении про-



дукции ИЛ6 может быть объяснена достижением максимальной активности клеток, продуцирующих ИЛ6, и истощением их компенсаторных возможностей.

### **Выводы**

1. Мононуклеарные клетки периферической крови больных ЭОЯ находятся в состоянии повышенной активации, которая прогрессирует с распространением опухолевого процесса.

2. Снижение интенсивности иммунного ответа мононуклеаров периферической крови больных ЭОЯ в ответ на неспецифическую иммуностимуляцию свидетельствует об истощении потенциала активации этих клеток.

3. На фоне повышенной продукции ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  резко выраженная декомпенсация резервных возможностей ЛПК больных ЭОЯ, продуцирующих ИЛ6, указывает на гиперпродукцию цитокинов, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, и на нарушение механизмов, регулирующих их синтез.

4. Снижение у больных ЭОЯ иммунного ответа мононуклеаров периферической крови в ответ на стимуляцию и нарушение защитных механизмов, контролирующих продукцию ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , делает сомнительной эффективность неспецифической иммунотерапии этих больных.

5. Снижение продукции ИЛ2 и повышение продукции ИЛ4 ЛПК больных ЭОЯ свидетельствует о нарушении активности Т-клеточных реакций 1 типа у этих больных и делает применение рекомбинантных препаратов ИЛ2 методом выбора в противоопухолевой терапии ЭОЯ.

### **Литература**

1. Бережная Н.М., Ковальчук Б.В., Осипова Е.В. Влияние продуктов культивирования опухолевых клеток различного гистогенеза на функциональную активность лимфоцитов крови человека в зависимости от чувствительности опухолевых биоптатов к ИЛ-2 //

Экспериментальная онкология. – 1993. – Том 10, № 3. – С. 46-50.

2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – Киев: Наукова думка, 1998. – 317 с.

3. Володько Н.А., Билинский Б.Т., Кадар О.В. Оценка активности фактора некроза опухоли (ФНО) у онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1994. – Том 40, №4-6. – С. 181-185.

4. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. – М.: Алтус, 1996. – 122 с.

5. Яковлева Н.В., Аксенова Н.Я., Ковальчук Л.В., Павлюк А.С. Иммунорегуляторная роль моноцитов при злокачественных опухолях яичников // Тезисы доклада I Съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992. – Новосибирск, 1992. – С. 580.

6. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol.21, N3. – P. 77-82.

7. Elsässer-Beile U., von Kleist S., Gallati H., Pfeleiderer A. Evaluation of cytokine levels in whole cell cultures of patients with gynaecological tumors as diagnostic parameters // Anticancer Res. – 1991. – Vol. 11, N3. – P. 1093 – 1095.

8. Schöndorf T., Engel H., Lindemann C., Kolhagen H., von Rücker A.A., Mallmann P. Cellular characteristics of peripheral blood lymphocytes and tumour-infiltrating lymphocytes in patients with gynaecological tumours // Cancer Immunol. Immunother. – 1997. – Vol.44, N2. – P. 88-96.

9. Schöndorf T., Engel H., Kurbacher C.M., Brenne U., Kolhagen H., Göhring U.J., Scharl A., Mallmann P. Immunologic features of tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral blood lymphocytes in ovarian cancer patients // J. Soc. Gynecol. Investig. – 1998. – Vol.5, N2. – P.102 – 107.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

**Заболеваемость злокачественными новообразованиями женских половых органов составила 38,2 в 1998г. и 41,0 в 1999г. на 100000 женского населения. По локализации злокачественных новообразований преобладают рак шейки и тела матки. Количество активно выявленных больных злокачественными образованиями женских половых органов низкое. Поздняя диагностика заболевания определяет неблагоприятный прогноз. Смертность от рака всех локализаций в течение трех лет снизилась, но остается высокой. Для снижения уровня онкозаболеваний женских половых органов разработана региональная программа, включающая скрининг предопухолевых и опухолевых заболеваний.**

Амурская область расположена на юге Дальнего Востока и представлена 17 районами. Женское население области, за исключением детей, составляет 223964 человек, из них в репродуктивном возрасте 44,3%, в пременопаузе – 8,1% и в постменопаузе – 34,1% женщин.

В южных районах области сконцентрирована сельскохозяйственная и угольная промышленность, в северных – лесная и золотодобывающая. На территории области находится Зейская гидроэлектростанция, строится Бурейская и функционирует космодром в г. Свободном.

Сеть лечебно-профилактических учреждений достаточна для оказания доврачебной, первой врачебной, квалифицированной и специализированной медицинской помощи, в том числе онкологическим больным.

При существующей проблеме экологического загрязнения окружающей среды заболеваемость злокачественными новообразованиями женских половых органов за последние 2 года несколько снизилась и составила 38,2 в 1998 г. и 41,0 в 1999 г. на 100000 женского населения против 45,7 в 1997 году. Четкой зависимости частоты заболеваний от социально-экономических и экологических условий районов не отмечается.

По локализации злокачественных новообразований преобладают рак шейки и тела матки. Рак шейки составляет от 20,0 до 15,0 на 100000 женского населения (стандартизированный показатель по РФ 10,8). Такой уровень заболеваемости обусловлен увеличением частоты половых инфекций, ранним началом половой жизни и промискуитетом у подростков. За-

болеваемость раком тела матки имеет тенденцию к увеличению и составляет 14,2-15,2 (стандартизированный показатель по РФ 12,5). Высокий показатель рака тела матки можно объяснить тем, что каждая вторая женщина в области имеет возраст старше 45 лет, увеличивается частота эндокринной патологии (нейро-обменно-эндокринный синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы). Показатель заболеваемости раком яичников является стабильным – 9,4-9,9 (стандартизированный показатель по РФ 10,2).

Максимальный уровень заболеваемости раком шейки матки приходится на женщин старше 50 лет (35,0-40,0). Примечательно, что в репродуктивном возрасте заболеваемость раком шейки матки снизилась до 7,3 на 100000 женщин этой возрастной группы.

Рак тела матки преобладает у женщин в постменопаузе (58,6). В репродуктивном периоде и пременопаузе он значительно снизился и составил 5,8 и 41,8 соответственно. Это можно объяснить эффективностью профилактики в этих возрастных группах.

Наиболее высока заболеваемость раком яичников у женщин в периоде постменопаузы – 33,8. У женщин, находящихся в пременопаузе и в репродуктивном периоде, заболеваемость раком яичников значительно снизилась и составила 6,3 и 22,0 соответственно.

Следовательно, у женщин старше 50 лет увеличивается заболеваемость раком женских половых органов всех локализаций.

Из числа заболевших раком шейки матки ранняя стадия выявляется только у 65,8%; в течение последних трех лет этот

показатель снизился на 3-5%. У каждой третьей больной в момент установления диагноза была запущенная стадия рака. Это можно объяснить недостаточным охватом женского населения профилактическими осмотрами и цитологическим скринингом.

Локализованные формы рака тела матки выявлены у 85% заболевших. Имеет значение своевременное обращение больных при появлении специфических симптомов заболевания (мажочные кровотечения в пре- и постменопаузе), особенности опухолевого процесса и современные методы диагностики, включая эндоскопические.

Высокие показатели запущенных форм рака яичников (34 на 100000 женского населения) в значительной мере обусловлены объективными трудностями диагностики опухоли этой локализации. Однако внедрение современных информативных методов диагностики, в том числе ультразвукового сканирования, цветного доплеровского картирования, магнитно-ядерного резонанса, компьютерной томографии и лапароскопии позволило уменьшить число запущенных стадий в 1999 году по сравнению с предыдущими годами. Наибольшее число запущенных форм рака яичников отмечается в северных районах области, отдаленных от лечебных учреждений областного центра.

Количество больных злокачественными образованиями женских половых органов, выявленных активно, низкое; в 1999 году оно составило 21,1% при раке шейки матки, 6,8% – тела матки и 10,9% – яичников.

Несмотря на то, что в области разработана скрининговая программа ранней диагностики онкогинекологических заболеваний, по ряду объективных причин ее не удается в полной мере внедрить в работу лечебных учреждений. Безусловно, что поздняя диагностика заболевания определяет неблагоприятный прогноз. Смертность от рака всех локализаций

в течение трех лет снизилась, но она остается высокой и составляет 9,0 у больных с раком шейки матки, 4,0 – тела матки и 2,9 – яичников на 100000 женского населения.

Показатель одногодичной летальности коррелирует со стадией заболевания. Каждая третья женщина, заболевшая раком шейки матки и яичников, умирает, не прожив одного года со времени установления диагноза. Одногодичная летальность при раке яичников стабильна и составляет 11,3%.

Пятилетняя выживаемость при раке всех трех локализаций остается устойчивой и составляет при раке шейки матки 76,9-76,3%, тела – 60,0-61,0%, яичников – 51,2-53,8%.

Патоморфологическая верификация диагноза составляет 98%.

Таким образом, заболеваемость злокачественными новообразованиями женских половых органов является одной из серьезных и сложных проблем здравоохранения области. Для снижения онкозаболеваний женских половых органов разработана региональная программа, включающая скрининг предопухолевых и опухолевых заболеваний. В реализации этой программы участвуют врачи общей лечебной сети и областного онкологического диспансера. Организация ракового регистра позволила получать информацию об онкологической заболеваемости в области, проводить анализ лечебных и профилактических мероприятий, что имеет положительное значение в решении проблемы снижения заболеваемости и смертности от этой патологии.

#### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина. – 1989. – 464 с.
2. Бохман Я.В., Ткелашвили В.Т., Вишневский А.С. и др. Миома матки в пре- и постменопаузе как маркер онкогинекологической патологии // Акуш. и гинек. – 1987. – №7. – С.12-16.

3. Мерабишвили В.М., Попова С.П., Урманчиева А.Ф. и др. Анализ онкогинекологической заболеваемости и оценка эффективности лечения злокачественных опухолей женских гениталий в Санкт-Петербурге // Вопросы онкологии. – 1999. – Т.45. – №3, С. 233-237.

4. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Люкина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Российский онкологический журнал. – 1997. – №6. – С. 4-8.

5. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 1980-1995 гг. – Москва. – 1998.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Статья посвящена поиску новых решений в области лечения злокачественных опухолей яичников и, в частности, новых подходов для преодоления иммунной резистентности при комплексном методе терапии. Рассматривается опыт лечения данной патологии оригинальным методом послеоперационной иммунотерапии с помощью аутологических иммуномодуляторов, который из-за простоты и относительно низкой стоимости должен найти широкое применение в онкогинекологии.

В настоящее время наиболее эффективным в тактике ведения больных со злокачественными опухолями яичников является комплексный метод лечения. Однако наличие злокачественного процесса, оперативное вмешательство, применение химиотерапии приводит к развитию иммунодепрессии. Поэтому в поиске новых решений в области тактики лечения злокачественных опухолей исследования направлены на создание новых подходов с целью преодоления иммунной резистентности. В схемы терапии данной патологии стали включать иммунные препараты, что является более физиологичным и позволяет изменить взаимоотношения между опухолью и организмом в пользу последнего.

Иммунный ответ формируют НК-клетки, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (DC). НК-клетки могут лизировать опухолевые клетки без предварительной иммунизации. Дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты – это клетки, формирующие специфический иммунный ответ. DC, макрофаги, В-лимфоциты представляют опухолевый антиген Т-лимфоцитам. Наибольшей способностью активизировать «отдыхающие» Т-клетки и цитотоксические лимфоциты обладают дендритные клетки. После активации Т-клетки начинают продуцировать цитокины – IL-2, IFN, TNF и экспрессировать стимуляторные молекулы – CD 40 – лиганды, которые играют ключевую роль в усилении специфического противоопухолевого иммунного ответа. Далее цитотоксические лимфоциты пролиферируют и поражают опухолевые клетки в зависимости от класса молекулы главного комплекса гистосовместимости. Процесс пролиферации цитотоксических лимфоцитов регулируется цитокинами, секретируемыми Т-лимфоцитами

(хелперами). В-лимфоциты продуцируют опухолево-специфические антитела, участвующие в иммунном ответе.

Как известно, иммунная система играет важную роль в возникновении и развитии злокачественных опухолей. Это подтверждается примерами редких спонтанных регрессий опухолей различного типа у человека. Доказательством этого служит также относительно высокая концентрация иммунокомпетентных клеток в злокачественных опухолях и высокий риск развития злокачественных новообразований у людей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации органов и тканей.

Таким образом, в настоящее время исследования направлены на развитие и изучение новых подходов в лечении злокачественных процессов с целью преодоления иммунной резистентности. Появившееся около 20 лет назад новое направление в послеоперационной терапии больных – иммунотерапия – имеет множество способов и препаратов как неспецифического, так и специфического характера. Среди методов и препаратов неспецифической иммунотерапии можно выделить следующие:

- а) препараты растительного и животного происхождения (Т-активин, миелопид, бластофаг, травы, акулий хрящ и пр.);
- б) эндотоксины бактерий и разработанные на их основе препараты (БЦЖ, ОК-432, препараты из стрептококков и клебсилл и др.);
- в) синтетические фармакологические препараты (левамизол, неовир, циметидин и др.);
- г) фотодинамическая иммунотерапия (экстракорпоральное облучение крови);
- д) препараты, вырабатываемые

Объем оперативного вмешательства у больных раком яичников

Объем операций	I группа	II группа	Всего
ЭМПС	20	24	44
НАПС	7	4	11
ПС	7	6	13
Пробная лапаротомия	2	0	2
Всего	36	34	70

ЭМПС – экстирпация матки с придатками и резекция сальника

НАПС – надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция сальника

ПС – удаление придатков матки с обеих сторон и резекция сальника

клетками иммунной системы, – цитокины (интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли и пр.).

Среди методов специфической иммунотерапии выделяют следующие подгруппы:

а) пассивная специфическая иммунотерапия (иммунотоксины);

б) адаптивная специфическая иммунотерапия;

в) активная послеоперационная иммунотерапия аутологичными препаратами.

Особенно необходимо отметить, что иммунотерапия, в отличие от радио- и химиотерапии, физиологична, практически не имеет противопоказаний и направлена на восстановление собственных защитных сил организма, нарушенных ростом опухоли.

В силу того, что методы иммунотерапии лишь сравнительно недавно стали применяться в клинике в качестве рутинных способов лечения, мы пока имеем мало информации относительно использования этого метода для лечения злокачественных новообразований яичников. Но даже отдельные сведения о применении таких иммуностропных препаратов как  $\alpha$ -интерфероны, интерлейкин-2, препараты тимуса (тимозин, тактивин, тималин) свидетельствуют об их достаточно высокой эффективности. Эти данные способствуют расширению спектра работ в плане поиска адекватных иммунологических подходов для послеоперационного лечения опухо-

лей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Следовательно, в настоящее время исследования концентрируются в области поиска новых терапевтических подходов с целью преодоления иммунной резистентности. Потенциальные возможности неспецифической иммунотерапии с использованием интерлейкина-2 (IL-2), интерферонов (IFN-), лимфокин-активированных киллерных клеток (LAK), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) ограничены высокой стоимостью этого лечения и относительно невысоким уровнем объективного эффекта. Поэтому современные исследования сосредоточены на поиске более специфической и эффективной иммунотерапии.

Учитывая все позитивные моменты применения АИМ в онкологической практике, мы провели комплексное исследование и попытались адаптировать данный способ для лечения опухолей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Разработанный в Институте иммунологии Министерства здравоохранения России метод послеоперационной иммунотерапии с помощью аутологичных иммуномодуляторов, который хорошо себя зарекомендовал при лечении опухолей II-IV стадий челюстно-лицевой области, желудочно-кишечного тракта и меланом, возможно, будет эффективен и для опухолей яичников. Он нашел свое

отражение в патенте РФ № 1775909. Данный способ прост, физиологичен и активизирует специфические механизмы защиты у конкретного пациента благодаря применению в послеоперационном периоде аутологичных медиаторов, полученных в результате кратковременного культивирования лимфоидных клеток больного с его же клетками или тканями опухоли. Учитывая все позитивные моменты применения АИМ в онкологической практике, мы провели комплексное исследование и попытались адаптировать данный способ для лечения опухолей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Из венозной крови пациента выделяют мононуклеарные клетки (лимфоциты) и после двукратного отмывания в свежих порциях среды 199 смешивают с опухолевыми клетками или гомогенизированной тканью опухоли больной. Опухолевые препараты перед смешиванием в культуре облучают  $\gamma$ -лучами  $Co\ 60$  в дозе 100 Гр. Смесь инкубируют в течение 16-18 часов, полученный супернатант очищают центрифугированием, стерилизуют и разливают по флаконам.

В послеоперационном периоде больной по ходу лимфатических сосудов в локтевых и паховых областях подкожно дробно вводили этот препарат по 3 мл на процедуру. Введение повторяли 5 раз через день с интервалом между курсами 4 недели.

Сравнительный анализ изменений количества лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников

Период	Изменение количества лимфоцитов, %	
	I группа больных	II группа больных
До операции	17,9±0,9	17,1±0,9
После операции	14,6±1,2	15,2±0,9
После 1 курса АИМ	30,1±1,5**	16,8±0,9*
После 1 курса ПХТ	25,1±1,7**	18,8±1,2*
После 2 курса АИМ	34,9±1,7**	17,9±1,1*

\*\* при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

\* при  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями

Предполагают, что химиотерапия и иммунотерапия обладают синергизмом по отношению друг к другу. Химиотерапия уменьшает опухолевую массу, а иммунные взаимодействия в опухолевой ткани могут нарушить нормальную архитектуру опухоли и сделать ее более восприимчивой к цитотоксическим агентам.

Поэтому мы применили этот метод иммунотерапии в лечении 36 больных со злокачественными новообразованиями яичников в сочетании с оперативным вмешательством и курсами полихимиотерапии. Они составили I группу больных. Во II контрольную группу вошло 34 больных раком яичников, которые получали комплексное лечение без применения иммунотерапии.

На первом этапе комплексного лечения выполнялось оперативное вмешательство, объем которого зависел от распространенности процесса.

Оперативное вмешательство производили с целью максимального удаления первичной опухоли и взятия материала для приготовления иммунного препарата. Чаще всего выполнялась операция экстирпация матки с придатками. Объем оперативного вмешательства, выполненный у наших больных, представлен в таблице 1.

На втором этапе комплексного лечения применяли специфическую иммунотерапию аутологичным иммуномодулятором (АИМ) в раннем послеоперационном пери-

оде и в интервалах между курсами полихимиотерапии по принятой схеме (6 курсов с интервалом 4 недели) препаратами платины и циклофосфаном.

В процессе лечения проводили клиническое обследование больных: общий и гинекологический осмотр, рентгенография легких, УЗИ малого таза и брюшной полости, общий анализ крови, определение количества опухолевого маркера СА 125 и иммунного статуса.

В общем анализе крови определяли количество лимфоцитов (так как они являются ключевыми клетками иммунитета) до и после операции, после 1 и 2 курсов иммунотерапии АИМ, после 1 курса полихимиотерапии.

Кроме того, до и после лечения иммуноферментным методом определяли количество опухолевого маркера СА-125.

Результаты исследований приведены в таблицах 2 и 3.

Проведенные исследования у больных раком яичников показали снижение количества лимфоцитов до и сразу после операции в обеих группах. После 1-го и 2-го курсов специфической иммунотерапии у больных первой группы в послеоперационном периоде отмечалось повышение количества лимфоцитов, уровень которых в среднем составил 30,1±1,5% и 34,9±1,7% соответственно. При проведении полихимиотерапии между курсами АИМ резкого снижения лимфоцитов не было. У больных с традиционным лечени-

ем сохранялось низкое содержание лимфоцитов в течение всего периода наблюдения.

Другим параметром контроля за течением злокачественного процесса был выбран опухолевый маркер СА-125.

При анализе динамики опухолевого маркера СА-125 до операции (627,9±57,9) и после 2-х курсов АИМ (45,0±17,5), отмечено снижение этого показателя в 10,8 раз. Во 2-ой контрольной группе также имеются изменения показателей опухолевого маркера СА-125, но несколько меньше – в 6,7 раза.

У больных, которые получали дополнительно иммунотерапию, определяли иммунный статус до и после лечения. При этом особое внимание обращают на себя следующие закономерности:

1) практически у всех обследуемых пациенток отмечается снижение фагоцитоза нейтрофилов – 54,2±14,2%;

2) снижение Т-хелперов (CD4) – 28,6±5,1%;

3) снижение коэффициента CD4/CD8 – 1,48±0,27% до лечения и повышение этих показателей после проведенного комплексного лечения в сочетании со специфической иммунотерапией – 65,5±14,42%, 43,9±6,18 и 2,08±0,45 соответственно.

В I группе больных рецидивы заболевания наблюдались у 15 больных из 36 пролеченных в среднем через 13,1 месяцев, а во II группе – у 17 больных из 34 в среднем

Сравнительный анализ опухолевого маркера СА-125 у больных раком яичников

Период	Опухолевый маркер СА-125, МЕ/л	
	I группа больных	II группа больных
До лечения	627,9±57,9	493,0±73,7
После лечения	45,0±17,5*	77,5±12,8*

\* при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

через 8,6 месяцев.

Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между злокачественными новообразованиями яичников и угнетением фагоцитоза нейтрофилов, снижением числа Т-хелперов (CD4) и соотношением CD4/CD8 и тенденцией к повышению этих показателей после проведения комплексного лечения в сочетании с АИМ, улучшением общего состояния больных и безрецидивным течением основного заболевания.

Как показывают результаты исследований, послеоперационная иммунотерапия является щадящим методом реабилитации больных после операции и воздействия химиотерапии, что позволяет более эффективно лечить онкологических больных.

Таким образом, метод специфической иммунотерапии с помощью АИМ может успешно использоваться в качестве дополнительного средства в комплексном послеоперационном лечении злокачественных опухолей яичников. При этом правильный подбор временных параметров применения специфической иммунотерапии и полихимиотерапии во многом определяет дальнейшую эффективность комплексного метода лечения.

В силу своей простоты и относительно низкой стоимости метод может найти широкое применение в лечении злокачественных новообразований в гинекологии. Его эффективность подтверждается примерами лечения рака яичников. Контроль над эффективностью применения данного метода в лечении опухолей яичников довольно прост – необходимо следить за уровнем лимфоцитов периферической крови, уров-

нем опухолевого маркера СА-125 и показателями клеточного иммунитета: CD4, CD4/CD8 и фагоцитозом нейтрофилов.

#### Литература

1. Бутенко Г.М. Возрастные изменения иммунитета как предпосылка для развития патологии и старости // Вестник АМН СССР. – 1980. – №3. – С. 41-45.
2. Власов А.А., Новиков В.И., Затевахин И.И. и др. Иммунотерапия злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта человека аутологичными препаратами в послеоперационном периоде // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 46-47.
3. Власов А.А., Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Послеоперационная иммунотерапия больных со злокачественными новообразованиями // Росс. Мед. журн. – 1996. – №6. – С. 17-19.
4. Клиническая иммунология: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. А.В. Караулова. – М. Медицинское информационное агентство. – 1999. – С. 604.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов: Пособие для студентов, врачей. – М. – 1999. – 79 с.
6. Ляхов В.В., Новиков В.И., Власов А.А., Сидорович И.Г. Усиление гуморального и клеточного иммунитета медиаторами иммунных лимфатических узлов // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 32-34.
7. Новиков В.И., Карандашов В.И., Власов А.А. Способ лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. Патент РФ № 1775909, 1993.

8. Ван ден Ээртвег А.Д.М., Шепер Р.Д., Пинеда Г.М.. Специфическая иммунотерапия в онкологии: вызов следующему тысячелетию // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции. 29 ноября – 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург.

9. Van der Tirtwegh A.J.M., Boersma W.J.A., Claassen E. Immunological functions and in vivo cell-cell interaction of T-lymphocytes in the spleen // Crit. Rev. Immunol. 11337-80 (1992).

10. Tonntnsen H., Bullow S., Fisherman K. et al. Effect of cimetidine on survival after gastric cancer // Lancet. – 1998. Vol. 2. – № 8718.

11. Van der Berg M.E., van Lent M., Buyse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Concern Cooperative Group of the EORTC. N. Engl. Med. 1995: 332: 629-634.

12. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muut L.M. et al. A progress in the treatment of 157 patients with advanced cancer using LAK cells and IL-2 or high dose IL-2 alone // Engl. J. Med. – 316: 889-897, 1987.

13. Moscatello D.K, Ramizez G., Wong A.J. A naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor as a target for peptide vaccine immunotherapy of tumors // Cancer Rec. – 1997. – № 57 (8). – P. 1-11.

14. Jacobs I., Bast R.C. Tumor markers for ovarian cancer // Cancer Immunology. – 1995. – Ch. 122. – P. 811-816.

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

**В статье представлены данные по 231 случаю диагностированной дисплазии шейки матки у пациенток в возрасте от 21 до 80 лет. Изучено клиническое течение и биологическое поведение патологического процесса в зависимости от степени тяжести и методов лечения у больных в различных возрастных группах. Отмечено более агрессивное течение заболевания у женщин в возрасте до 30 лет.**

Неоспоримым фактом является то, что с начала 90-х годов дисплазия и преинвазивный рак шейки матки имеет выраженную тенденцию к омоложению (Muroga T., Suehiro Y., Umayahara K., Akiya T. et al., 1996). Учитывая то, что эти патологические изменения, по данным Koss (1989), являются обязательными этапами малигнизации плоского эпителия шейки матки, основной задачей врача-клинициста становится предупреждение прогрессирования дисплазии в пре- и инвазивный рак шейки матки. Эта задача может быть решена путем своевременной диагностики и адекватности проводимой терапии. Последняя должна предприниматься с учетом таких факторов как степень тяжести дисплазии, ее локализация, а также возраст больной и состояние генеративной функции.

Нами была прослежена динамика заболеваемости дисплазией шейки матки за период с 1980 по 1995 год (по данным ретроспективных и проспективных исследований, проведенных в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова) (табл. 1).

Из 231 исследуемого случая заболеваний дисплазией наибольшая частота была выявлена у женщин до 40 лет (121 пациентка), что составило 52,4% от общего числа наблюдений.

Средний возраст больных дисплазией (CIN I-III) составил 37,6 лет, причем дисплазией слабой степени выраженности – 33,5 лет, умеренной – 38,4 и тяжелой – 41,1 лет.

У женщин в возрасте от 31 до 50 лет отмечается достоверное увеличение частоты выявления слабой дисплазии (CIN I). Из 144 женщин этой возрастной группы данная патология выявлена в 79

наблюдениях (54,9%), из которых лишь в 20 случаях (35,3%) не отмечалось визуальных изменений влагалищной части шейки матки. У 59 (74,8%) пациенток наличие слабой дисплазии сочеталось с такими патологическими изменениями шейки, как эрозированный эктропион у 35 человек (44,3%) и эрозия и/или псевдоэрозия у 24 (30,4%). У 113 больных этой возрастной группы при CIN I в анамнезе или в момент осмотра были отмечены явления кольпита не уточненной этиологии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что дисплазия умеренной степени тяжести (CIN I) и тяжелая (CIN III) в значительной степени выражена у женщин в возрастной группе от 21 до 30 лет (27 пациенток). Эрозированный эктропион в этом случае выявлен у 23 больных (85,2%), эктопия шейки матки у 4 (14,8%), кольпит отмечен в 97,3% наблюдениях. У женщин старше 60 лет в основном преобладает дисплазия слабой степени выраженности, что в значительной мере объясняется большой частотой сенильных кольпитов, встречающихся в этом возрасте.

Изучение данных по локализации дисплазии показало, что область эндоцервикса поражалась с большей частотой у женщин старших возрастных групп (109 наблюдений – 47,2%).

При проведении кольпоскопического исследования шейки матки по простой и расширенной методике, а также при изучении материалов, полученных при цитологическом исследовании и с помощью прицельной биопсии, выявлены следующие области локализации дисплазии: в группе больных от 21 до 30 лет в 42,5% (37 случаев) дисплазия выявлена в области эк-



Таблица 1

## Распределение больных по возрастным группам в соответствии со стадией дисплазии

Возрастные группы	Количество больных	Стадии дисплазии		
		Слабая	Умеренная	Тяжелая
21-30	40 (17,3%)	13 (32,5%)	16 (40,0%)	11 (27,5%)
31-40	81 (35,1%)	44 (54,3%)	22 (27,2%)	15 (18,5%)
41-50	63 (27,3%)	35 (55,6%)	24 (38,0%)	4 (6,4%)
51-60	23 (9,9%)	8 (34,8%)	9 (39,1%)	6 (26,1%)
61-70	19 (8,2%)	16 (84,2%)	1 (5,3%)	2 (2,7%)
71-80	5 (2,2%)	5 (100,0%)	-	-
Всего	231	121 (52,4%)	72 (31,2%)	38 (16,4%)

Таблица 2

## Применение хирургических методов лечения в зависимости от степени тяжести дисплазии

Методы лечения	Количество больных	Стадии дисплазии		
		CIN I	CIN II	CIN III
Электрокоагуляция	136	66 (48,5%)	44 (32,4%)	26 (19,1%)
Криодеструкция	20	15 (75,0%)	5 (25,0%)	-
Экстирпация матки	15	7 (46,7%)	5 (33,3%)	3 (20,0%)
Операция Фора	35	11 (31,4%)	15 (42,9%)	9 (25,7%)
Всего	206	99 (48,1%)	69 (33,5%)	38 (18,4%)

тоцервикса, у 14 человек (35,0%) в цервикальном канале; в 9 наблюдениях (22,5%) отмечено смешанное распространение.

Ретроспективный анализ применявшихся методов терапии показал, что у подавляющего количества больных – в 206 случаях (89,2%) – преобладали методы оперативного лечения: конусовидная диатермоэксцизия шейки матки (136 наблюдений – 66,0%), криодеструкция (20 случаев – 9,7%), экстирпация матки с придатками или без и операция по методу Фора (50 случаев – 24,3%) (табл. 2).

Расширение объема хирургического лечения (экстирпация матки или операция по методу Фора) имела место в основном у женщин в возрасте от 41 года и старше в связи с тем, что дисплазия сочеталась с миомой матки, ати-

тической гиперплазией эндометрия, кистамами яичников.

По данным Я.В. Бохмана с соавт. (1991), интервал между выявлением слабой дисплазии и развитием *Ca in situ* в среднем составляет 6 лет, умеренной – 3 года, а тяжелой всего 1 год. В связи с этим автор рекомендует шире использовать радикальные лечебные воздействия: консервативное лечение при слабой дисплазии не должно длиться более 3 месяцев, а при отсутствии эффекта необходимо переходить к хирургическим методам [1].

В наших исследованиях консервативное лечение как основной метод и только при CIN I проводилось у 18 больных (7,9%) (табл. 3). Консервативные методы лечения слабой дисплазии у женщин старших возрастных групп, особенно в возрасте от 71 до 80 лет,

вынужденно применялись в связи с тяжелой сопутствующей соматической патологией (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, тяжелые заболевания центральной нервной системы).

Высокий процент консервативных методов терапии, по нашим данным, имел место в возрастной группе от 21 до 30 лет.

У 7 женщин (из 231 пациентки с дисплазией) по тем или иным причинам не проводилось никакого лечения. Из них при CIN I – в 3 случаях (2,5%); CIN II – в 3 (4,2%) и при CIN III – в одном наблюдении (2,6%).

При умеренной и тяжелой степени дисплазии в 107 случаях в качестве оптимального метода лечения был избран хирургический. Этому предшествовали различные варианты предоперационной консервативной подготовки (проти-

## Применение консервативной терапии при слабой дисплазии в зависимости от возраста больных

Возрастные группы, лет	Количество больных со слабой дисплазией	Количество больных, получавших консервативное лечение
21-30	13	4 (30,7%)
31-40	44	3 (6,8%)
41-50	35	1 (2,8%)
51-60	8	3 (37,5%)
61-70	16	4 (25,0%)
71-80	5	3 (60,0%)
Всего	121	18 (7,9%)

вовоспалительная терапия, иммунотерапия – аппликации лейкоцитарного интерферона или его индукторов). Такой терапии была подвергнута 41 пациентка (38,3%).

Отмечено, что для предраковых заболеваний консервативное лечение малоэффективно, при этом часто имеют место рецидивы.

Из 224 женщин, которые были пролечены по поводу выявленной дисплазии, в течение первого года рецидив наступил в 21 случае (9,4%). Причем наибольшая частота выявлена в возрастной группе от 21 до 30 лет (7 наблюдений – 33,3%).

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Наличие сочетания дисплазии I-III степени тяжести с фоновыми и воспалительными заболеваниями шейки матки и/или влагалища выявлено у 194 больных (84,0%) всех возрастных групп; их своевременная и адекватная терапия в дальнейшем послужит профилактикой развития рака шейки матки;

- Учитывая преобладание в возрастной группе от 21 до 30 лет дисплазии умеренной и выраженной степени тяжести (у 67,5% пациентов), следует рекомендовать в качестве основного метода лечения электро- или ножевую конизацию шейки матки как с лечебной, так и с диагностической целью;

- С целью своевременного выявления рецидивов рекомендуется проводить динамический цитологический и кольпомикроскопический мониторинг в условиях диспансерного наблюдения.

## Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Москва: Медицина, 1989. – С. 173-275.
2. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиница, 1991. – С. 208.
3. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. – Москва: Медицина, 1986. – С. 157.
4. Koss L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. JAMA, 1989. Vol. 26, N5. P. 737-743.
5. Muroya T., Suehiro Y., Umayhara K., Akiya T., Iwabuchi H., Sakunaga R., Sakamoto M., Sugishita T., Tejin Y. Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer // Gan to Kagaku [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy] – 1996, Jan. 23(1). P. 47-56.

## ФАКТОРЫ РИСКА ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИПЕРПЛАЗИЙ И РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

**Изучены факторы риска возникновения доброкачественных заболеваний и рака молочной железы при сравнительном анализе данных анкетирования 321 женщины, оперированной на молочной железе, имеющей установленный гистологический диагноз и состоящей на учете в онкокабинетах поликлиник г. Курска (основная группа), и 150 женщин, не имеющих ни клинических, ни объективных проявлений патологии молочных желез (группа сравнения).**

**Для изучения частоты дисгормональных гиперплазий молочных желез и факторов риска у девочек проведен углубленный профилактический осмотр 390 школьниц в возрасте 13-17 лет.**

Почти во всех экономически развитых странах рак молочной железы является самой распространенной формой онкологических заболеваний у женщин, составляя во Франции 28% от всех случаев злокачественных заболеваний у женщин, в США – 29%, в Швеции 24%, в Японии – 13,9% [13, 16]. В России к 1998 г. этот показатель был равен 17-18% [2, 3, 5, 6].

Занимая ведущее место в структуре заболеваний молочных желез, мастопатия, как принято считать, представляет значительную опасность для возникновения на ее фоне злокачественного процесса [7, 17, 18, 19, 21, 24]. Частота выявления фиброзно-кистозной мастопатии в препаратах молочных желез, удаленных по поводу рака, колеблется от 20,9 до 48,3% [1, 25, 27].

Для выявления факторов риска возникновения доброкачественных заболеваний и рака молочной железы проведен сравнительный анализ данных анкетирования 321 женщины, оперированной на молочной железе (основная группа), имеющей установленный гистологический диагноз и состоящей на учете в онкокабинетах поликлиник г. Курска. Группу сравнения составили 150 женщин, не имеющих ни клинических, ни объективных проявлений патологии молочных желез.

Зарегистрированы некоторые конституциональные особенности: 7 из 10 женщин основной группы были смуглокожими брюнетками, а в группе сравнения 6 из 10 – светлокожими блондинками.

В основной группе преобладали женщины с повышенным индексом массы тела ( $27,36 \pm 0,26$  против  $25,19 \pm 0,62$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). При

этом женщины с дефицитом массы тела было в 20 раз меньше ( $1,87 \pm 0,76\%$  против  $37,33 \pm 3,95\%$ ,  $p < 0,001$ ); с избытком – в 3,9 раза больше ( $71,03 \pm 2,53\%$  против  $18,01 \pm 3,10\%$ ,  $p < 0,001$ ), а наибольший удельный вес пришелся на женщин с избытком массы тела более 10% – их было в 6,2 раза больше ( $62,62\%$  против  $10,00\%$ ), чем в группе сравнения. Кроме этого, у женщин основной группы 62,6% ближайших родственников по материнской и 43,9% по отцовской линии (40% и 32,7% в группе сравнения) имели повышенную массу тела.

Оказалось, что у женщин основной группы в фертильном возрасте в 1,6 раза чаще, чем в группе сравнения, были выражены явления стертой вирилизации (52,3% против 32,7%). При этом ее клинические проявления в виде повышенной жирности кожи и волос головы, аспе *vilgaris* отмечены уже в пубертатном периоде (43,9% против 32,7%) и сохранялись в постпубертатном и фертильном периодах (36,2% против 26,0%). Но наиболее характерными были явления гипертрихоза, причем существенно выше была как частота (40,2% против 20,0%), так и степень выраженности оволосения по шкале Ферримана-Галлвея ( $14,4 \pm 1,1$  против  $6,2 \pm 0,6$  балла).

Средний возраст начала развития молочных желез у женщин основной группы составил  $11,74 \pm 0,14$  года, в контрольной –  $12,54 \pm 0,23$  года. Возраст окончательного развития молочных желез («зрелая» грудь), по субъективному мнению женщин основной группы, составил  $15,64 \pm 0,19$  года (в группе сравнения –  $16,13 \pm 0,26$  года). Средний размер молочных желез, оценен-

ный по размеру бюстгалтера, в репродуктивном возрасте у женщин основной группы соответствовал  $3,36 \pm 0,10$ , в группе сравнения –  $2,59 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ), что совпадает с данными литературы [9]. Размер молочных желез оказался прямо пропорционален частоте злокачественных заболеваний и возрасту.

Средний возраст менархе у женщин основной группы составил  $12,87 \pm 0,17$  года, у женщин группы сравнения –  $12,95 \pm 0,21$ . Учитывая факт явного преобладания больных с патологической менструальной функцией среди пациенток, оперированных на молочной железе, (78,3%), мы задались целью проследить, какие же ее показатели и параметры были здесь характерны. Итак, менструации установились сразу лишь у 41,1%, тогда как в группе сравнения – у 72,0%, или в 1,7 раза чаще; в течение года и позже у 22,1%, или в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе (6,0%); они оставались нерегулярными у 10,9%, или в 4 раза чаще (против 2,7% в группе сравнения). Для женщин основной группы была характерна полименорея (54,2%), гиперменорея (28,3%) и альгоменорея (65,4%), в группе сравнения в 2 раза меньше – соответственно 20,0%, 12,7% и 32,7%.

Мы не увидели какой-либо строгой зависимости заболеваемости молочных желез ни от времени первых родов, ни от числа родов, хотя D. Trihopoulos et al. (1983) подчеркивали увеличение риска возникновения рака молочных желез у женщин, которые впервые рожали после 35 лет, а Q.-S. Wang et al. (1985) – снижение риска в 3,5 раза у первородящих до 19 лет. Наши результаты оказались полностью противоположными этим данным, так как роды до 19 лет были лишь у 8,4% женщин основной группы, а роды после 30 лет отмечены в 9,7 раза чаще у женщин группы сравнения (8,7% против 0,9%). Среднее число родов оказалось достоверно выше в основной группе –  $1,51 \pm 0,05$  против  $1,17 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

Среднее число абортотворений в основной группе составило  $2,67 \pm 0,17$ , в группе сравнения –  $1,71 \pm 0,12$ , или в 1,6 раза меньше. Среднее число самопроизвольных выкидышей в основной группе было в 1,8 раза больше ( $0,33 \pm 0,03$ ), чем в группе сравнения ( $0,18 \pm 0,03$ ), при этом риск заболевания молочных желез, видимо, увеличивается при наличии в анамнезе более 4 абортотворений, так как именно с этого количества частота абортотворений становится выше у женщин основной группы. Это согласуется с эпидемиологическими исследованиями, указывающими на увеличение риска заболевания раком молочной железы и мастопатией при наличии в анамнезе у женщин 3 и более абортотворений по сравнению с женщинами, не имевшими абортотворений [4]. Вместе с этим предшествующие родам искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши, видимо, не имеют большого значения в генезе онкопатологии молочных желез, так как их общая частота оказалась даже несколько выше у женщин группы сравнения – 25,3% против 24,3%. Кроме того, у 10,28% нерожавших женщин основной группы число абортотворений было самым низким –  $0,82 \pm 0,02$ , а выкидышей не было вообще. Таким образом, ни число родов, ни число абортотворений не могут, на наш взгляд, быть поставлены в этиологическую связь с возникновением дисгормональных гиперплазий и рака молочных желез.

Общепризнано, что одним из факторов риска возникновения онкопатологии молочных желез является кратковременность лактационного периода [22, 28]. Мы проанализировали некоторые особенности лактации среди рожавших женщин сравниваемых групп после первых и вторых родов. У первородящих основной группы более позднее начало лактации наблюдалось в 24,2% и у повторнородящих – в 22,2%, тогда как у женщин группы сравнения это отмечено только у 6,2% первородящих. Только у 1,1% первородящих и у 1,9% повторнородящих женщин основной группы лактация не наступила вообще.

Недостаточная продукция молока у женщин обеих групп наблюдалась практически с одинаковой частотой – соответственно в 37,9% и 38,7% после первых и в 24,1% и 27,8% после вторых родов. Боли и нагрубание молочных желез в лактационном периоде наблюдались преимущественно среди женщин основной группы – в 64,2% случаев у первородящих и в 51,9% – у повторнородящих (в группе сравнения только у 3,1% первородящих). В связи с отсутствием спонтанной лактации или ее подавлением из-за потери ребенка не кормили детей 5,3% первородящих основной и 3,1% – контрольной группы, соответственно 11,1% и 7,4% повторнородящих. Средняя продолжительность грудного вскармливания детей у первородящих в основной группе составила  $7,24 \pm 0,21$  мес., в контрольной –  $7,63 \pm 0,39$  мес., у повторнородящих – соответственно  $8,9 \pm 0,38$  и  $8,58 \pm 0,75$  месяцев. Частота мастита после первых родов была в 3,3 раза выше у женщин основной группы – 10,5% против 3,2%, а после вторых родов отмечена только у 14,8% женщин основной группы. Следует подчеркнуть, что как боли и нагрубание молочных желез, так и частота мастита в обеих группах были больше у женщин с патологическими параметрами менструальной функции. Тот факт, что 10,28% женщин основной группы были нерожавшими, т.е. у них не было проблем лактационного периода, заставляет задуматься о значимости этих нарушений в генезе онкопатологии данной локализации. Между тем, все сказанное не приближает нас к пониманию роли изначально существующих дисгормональных гиперплазий молочных желез в последующем возникновении патологии периода лактации.

Практически все выявленные нами из анамнеза гинекологические заболевания, в связи с которыми осуществлялась диспансеризация, наблюдались чаще у женщин основной группы. Так, частота воспаления придатков матки была в 1,7 раза больше (52,3% против 30,4%),

дисфункциональных маточных кровотечений – в 2,1 раза (9,4% против 4,4%), миом матки – в 4,5 раза (19,6% против 4,4%), доброкачественных опухолей яичников – в 3,2 раза (14% против 4,4%) больше, чем в группе сравнения. Воспалительные заболевания матки после аборт (5,6%), удаление придатков матки (11,2%) и ампутация матки в связи с миомой (8,4%) имели место только у женщин основной группы. Мастопатия в анамнезе в среднем в течение  $5,28 \pm 0,55$  лет (от 0,5 до 20 лет) отмечена у 55,1% женщин основной группы.

В анамнезе у женщин-ближайших родственниц по материнской и отцовской линии также намного чаще наблюдались как гинекологические, так и экстрагенитальные заболевания, тем или иным образом связанные с нарушениями эндокринной регуляции менструальной функции. Так, у кровных родственниц по материнской линии миомы матки были в 4,5 раза чаще, чем у родственниц женщины группы сравнения (44,9% против 10%), операции на матке и придатках – в 4,9 раза чаще (21,5% против 4,4%), заболевания печени – в 7 раз чаще (30,8% против 4,4%), ожирение – в 10,1 раза чаще (43,9% против 4,35%). Заболевания и операции на щитовидной железе (8,4%), гирсутизм (6,5%) и бесплодие (2,8%) отмечены только у родственниц женщин основной группы. Однако самым показательным оказалась частота операций в связи с опухолями молочных желез, составившая 20,6% среди родственниц женщин основной группы.

Кроме уже известных факторов риска мастопатии и рака молочной железы, мы попытались определить роль еще некоторых самых разнообразных, но вероятных причин. Возможное воздействие экологических факторов, связанных с производством (капролактан и др. смолы; свинец, кислоты, щелочи; лаки, растворители, красители, синтетический клей), отмечено у 18,7% женщин основной группы, что в 2,1 раза реже, чем в группе

сравнения (39,3%). Таким образом, мы не можем констатировать влияние вредных химических производств на формирование онкопатологии молочных желез. Следует учесть и тот факт, что воздействие того или иного производственного фактора началось уже после завершения физического и полового развития. Мы не увидели возможного влияния аэрозольных дезодорантов при частом (9,3% против 17,3%) и ежедневном (33,6% против 30,0%) применении и использования синтетических моющих средств, частота применения которых при замачивании и стирке белья была отмечена соответственно в 86,9% и 91,3%. Частота применения транквилизаторов у женщин основной группы составила 19,6%, в группе сравнения таких пациенток не было. Анализируя особенности питания женщин обеих групп, мы не в состоянии подтвердить роль метилксантинсодержащих продуктов (кофе, чай, шоколад), так как женщины основной группы (43%) использовали их реже, чем женщины группы сравнения (52,2%). Вместе с этим, возможно, имеет значение предпочтение женщинами основной группы мясной пищи (65,4% против 43,5% в контрольной группе), жиров животного происхождения (51,4% против 30,4%) и особенно маринованных продуктов (70% против 30,4%).

Подводя итоги вышесказанному, наибольший акцент мы делаем на том факте, что 78,3% женщин, оперированных на молочной железе, имели те или иные признаки нарушения менструальной функции в виде длительного установления менструального цикла, склонности к нерегулярным, продолжительным, обильным и болезненным менструациям. При этом как среди этих пациенток, так и среди женщин с нормальными характеристиками менструальной функции преобладали смуглокожие брюнетки с повышенным массо-ростовым индексом и с различными проявлениями стертой вирилизации, начинающимися проявляться в пубертатном периоде

и усиливающимися к концу его и в раннем репродуктивном периоде. На наш взгляд, довольно заметна в генезе онкопатологии молочных желез роль хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Наличие же других гинекологических заболеваний, связанных с нарушениями в системе регуляции репродуктивной функции и являющихся их отражением, несмотря на достоверно большую их частоту по сравнению с контрольной группой, скорее следует отнести к своему рода последствиям этих нарушений и, соответственно, к маркерам гиперпластических процессов в молочных железах, а мастопатию – к маркерам нарушения гормональной регуляции менструальной функции. Видимо, в генезе мастопатии и рака молочных желез не следует переоценивать роли длительности лактационного периода, его нарушений и частоты мастита. Создается впечатление, что они возникают на фоне изначально существующих дисгормональных гиперплазий молочных желез. Несомненно, имеют значение аборт и ряд экстрагенитальных заболеваний, но их влияние проявляется, видимо, позже. Конечно, нельзя полностью исключить значение и экзогенных факторов. Однако высокая частота нарушений менструальной функции с момента ее становления, раннее проявление признаков гиперандрогении, также, как правило, связанное с периодом становления менструальной функции, значительное число (63,6%) нерожавших женщин молодого возраста ( $26,8 \pm 0,3$  года) заставляет искать причинно-следственные связи мастопатии еще в более раннем возрасте, а именно у девочек в период их полового созревания.

Для изучения частоты дисгормональных гиперплазий молочных желез у девочек проведен углубленный профосмотр 390 школьниц в возрасте 13-17 лет. При пальпации молочных желез у 140 девочек (35,9%) были выявлены гиперпластические изменения, подтвержденные затем ультразвуковым исследованием. Диффузные изменения в

обеих молочных железах в виде уплотнений с мелкобугристой поверхностью, умеренно болезненных при пальпации у каждой второй девочки перед менструацией, с преимущественной локализацией в верхнем наружном квадранте, более выраженные в правой молочной железе, не спаянные с кожей и окружающими тканями, относительно подвижные, отмечены в 83,8% случаев и узловатые образования – в 16,2%. У двух девочек основной группы (1,4%) были обнаружены добавочные доли молочных желез, а у двух других в анамнезе отмечено удаление фиброаденомы молочной железы справа. Галакторея не выявлена ни в одном из случаев. На эхограмме на фоне патологических изменений железистой ткани у 6-ти девочек (4,3%) обнаружены единичные (1-3) мелкокистозные жидкостные образования диаметром 3-4 мм. Наиболее примечательным оказался факт постепенного роста частоты дисгормональных гиперплазий молочных желез у девочек по мере увеличения возраста: в 13 лет она составила 23,3%, в 14 лет – 34,0%, в 15 лет – 37,5% и в 16-17 лет – 42,8%, достигая средних показателей в популяции. Это свидетельствует о том, что гиперплазии молочных желез у девочек носят функциональный характер. То обстоятельство, что их частота, по нашим данным, оказалась существенно выше, чем по данным литературы, с одной стороны, подчеркивает значимость разрабатываемой проблемы, а с другой – указывает на ухудшение гинекологического здоровья девочек.

При анализе возможных факторов риска гиперпластических процессов в молочных железах у девочек мы опирались на те данные, которые получили при анкетировании взрослых женщин. Остановимся лишь на наиболее существенных данных. При сравнительном анализе росто-весовых показателей (как это мы видели у женщин) у девочек с гиперплазиями молочных желез всех возрастных групп, начиная с 14 лет, наблюдается некото-

рое преобладание росто-весовых параметров и массо-ростового индекса.

Признаки стертой гиперандрогении, проявления которой совпадают с началом становления менструальной функции, были довольно высоки и отмечались у 65,7%, а явления гирсутизма различной степени выраженности наблюдались у 75,7% девочек основной группы, что было в 36,1% или в 2,1 раза чаще, чем в группе сравнения. Это согласуется с данными, полученными нами при анкетировании женщин, оперированных на молочных железах.

Можно констатировать низкое качество гинекологического здоровья у родственниц девочек основной группы. Часть из этих состояний может быть детерминирована генетически. Однако ведущую роль в генезе гиперплазии молочных желез у девочек, на наш взгляд, имеют нарушения в системе регуляции репродуктивной функции, о чем будет сказано ниже.

Учитывая высокую частоту дисгормональных гиперплазий молочных желез у девочек, у которых априори можно исключить возможное неблагоприятное влияние различных факторов риска, например, абортов, самопроизвольных выкидышей, гинекологических и большинства экстрагенитальных заболеваний, патологии периода лактации и т.п., мы попытались сравнить известные в литературе особенности становления функции яичников [3, 9, 11] и гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы [10] в антенатальном периоде онтогенеза и этапы внутриутробного развития молочных желез с осложнениями беременности. По нашим данным, наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были длительно текущий гестоз, частота которого оказалась в 1,4 раза выше у матерей девочек основной группы ( $34,29 \pm 4,04\%$  против  $24,00 \pm 2,70\%$ ,  $p < 0,05$ ), угроза прерывания беременности – в 2 раза ( $12,86 \pm 2,24\%$  против  $6,4 \pm 1,55\%$ ,  $p < 0,05$ ), внутриутробная гипоксия плода – в 3,6 раза

( $2,86 \pm 1,41\%$  против  $0,8 \pm 0,56\%$ ,  $p < 0,05$ ). Частота осложнений в целом составила соответственно 50,02% и 32,8%. Однако самым впечатляющим оказалось то, что четко обозначилось 2 пика осложнений во время беременности у матерей девочек основной группы – на сроках 17-20 и 25-28 недель (частота осложнений была выше соответственно в 2,1 и 4,3 раза), которые приходятся на критические периоды эмбрионального развития преимущественно яичников, в меньшей степени молочных желез и не являются критическими для развития структурных и функциональных элементов гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы.

Средний возраст начала развития молочных желез у девочек основной и контрольной группы составил соответственно  $11,22 \pm 0,10$  и  $11,24 \pm 0,08$  года. При сравнении этих данных с результатами анкетирования женщин, оперированных на молочной железе (соответственно  $11,74 \pm 0,14\%$  и  $12,54 \pm 0,23\%$ ), можно отметить, что в популяции имеет место общая тенденция к более раннему телархе, особенно заметная у женщин группы сравнения.

Анализируя полученные сведения, мы можем предположить, что некоторые неблагоприятные влияния, которые традиционно связывают с патологией молочных желез в качестве этиологических факторов, таковыми не являются. Кроме того, юношеская гиперплазия молочных желез является отражением эндокринного статуса, присущего пубертатному периоду. Индивидуальные особенности гормонального профиля также находят отражение в состоянии, в частности, молочных желез.

В этом смысле юношеская гипертрофия молочных желез должна называться транзиторной, т.к. в большинстве случаев в дальнейшем происходит спонтанное «самоизлечение», хотя коррекция не исключается.

Прогрессирующая или затянувшаяся (старше 16 лет) дисгормо-

нальная мастопатия требует многомесячной коррекции гормонального статуса. Все больше оснований считать гетерогенной патологией такие патологические состояния как дисгормональная гиперплазия, с одной стороны, и рак молочной железы – с другой. Факторы риска возникновения мастопатий и рака молочной железы совпадают лишь частично. Причины возникновения рака молочной железы кроются в генетически-конституциональном направлении, а также в осложненных условиях внутриутробного существования. В то же время мастопатии тесно связаны с индивидуальными особенностями эндокринологического статуса. Ткани молочной железы, будучи органами-мишенями первого порядка, неизбежно и быстро реагируют на уровень и профиль прежде всего стероидных гормонов. Маммологи, гинекологи, хирурги должны считаться с обнаруженными закономерностями.

#### Литература

1. Абдулаев В.Д., Розин Д.Л. Об отношении мастопатии к раку молочной железы // *Матер. науч.-практ. конф. Кировобад. онкологического диспансера.* – Кировобад, 1968. – С. 127-130.
2. Аксель Е.М., Летягин В.П. Статистика рака молочной железы в России // *Маммология.* – 1998. – № 1. – С. 3-18.
3. Гуркин Ю.А. Дисфункция яичников у девочек и девушек: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Л., 1986. – 39 с.
4. Двойрин В.В., Медведев А.Б. Эпидемиология рака и предопухолевых заболеваний молочной железы в Кабардино-Балкарской АССР: Сравнительные материалы. – Нальчик: Эльбрус, 1977. – 151 с.
5. Двойрин В.В., Церковный Г.Ф., Аксель Е.М. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями в 1985-89 гг. // *Вопр. онкологии.* – 1991. – № 4. – С. 401-436.
6. Двойрин В.В. Статистика рака молочной железы в России //

*Вестник ОНЦ РАМН.* – 1994. – № 1. – С. 3-12.

7. Исмаилов А.Х. Эпидемиология дисгормональных заболеваний и злокачественных опухолей молочных желез // *Хирургия.* – 1986, № 8. – С. 31-34.

8. Исмаилов А.Х. Соотношение объема молочных желез, конституции и частоты развития дисгормональных процессов у женщин // *Вестник хирургии им. Грекова.* – 1988. – Т. 141. – № 7. – С. 68-70.

9. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. – Л.: Медицина, 1988. – 296 с.

10. Рассохин А.В. Влияние особенностей течения беременности на развитие гипоталамо-гипофизарной системы плода и новорожденного: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1983. – 24 с.

11. Рыжавский Б.Я., Бачалдин С.Л. Морфологический анализ состояния яичников новорожденных // *Акушерство и гинекология.* – 1992. – № 7. – С. 64-49.

12. Aubry C., Deschamps J. Depistage du cancer du sein par l'auto-examen // *Concours med.* – 1990. – № 5. – P. 434-437.

13. Brinton L. et al. Interaction of familial and hormonal risk factors for breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1982. – Vol. 69. – P. 817.

14. Dupont W. et al. A retrospective cohort study of women with benign breast disease: interactions between histologic and others factors on breast cancer risk // *Amer. J. Epidemiol.* – 1985. – Vol. 122. – № 3. – P. 516.

15. Hulka B.S. Hormone-replacement therapy and the risk of breast cancer // *Cancer.* – 1990. – Vol. – 40. – № 5. – P. 289-296.

16. Maass H., Jonat W. Experimentelle und Klinische Aspekte der Hormontherapie des Mammakarzinoms // *Arch. Geschwulstforsch.* – 1981. – Bd. 51. – № 7. – S. 623-629.

17. Maass H., Jonat W. Steroid receptors as a guide for therapy of primary and metastatic breast cancer // *Steroid. Biochem.* – 1983. – Vol. 19. – № 10. – P. 833-837.

18. Mac Mahon B., Cole P., Brown J. Aetiology of human breast cancer: a review // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1973. – Vol. 50. – № 1. – P. 21-43.

19. Mac Mahon B., Trichopoulos D., Brown J. et al. Age of menarche, urine-estrogens and breast cancer risk // *Int. J. Cancer.* – 1982. – Vol. 30. – P. 427-431.

20. Nappi C., Farace M.J., Minutolo M., Tomasselli A.P., Montemagno U. Effect of a combination of ethynilestradiol in adolescents with oligomenorrea and ovarian hyperandrogenism // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1987. – Vol. 25. – P. 209-219.

21. Page D. et al. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1978. – Vol. 81. – № 4. – P. 1055-1063.

22. Rodriguez P.A., Candelario G.S., Moreno de Miguel L.F. Los factores de riesgo en el cancer de mama // *Rev. cub. obstet. y ginecol.* – 1984. – Vol. 10. – № 4. – P. 456-461.

23. Sartwell P. et al. Benign and malignant breast tumours // *Int. J. Epidemiol.* – 1978. – Vol. 7. – № 3. – P. 217-221.

24. Silverberg S. et al. Prognostic implications of fibrocystic displasia in breast removed for mammary carcinoma // *Cancer.* – 1972. – Vol. 29. – № 3. – P. 574-580.

25. Tavassoli F.A. et al. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65. – P. 518-529.

26. Tetti C. et al. Mammografia: aspetti morfologici e classificazione oncologica // *Minerva ginec.* – 1986. – Vol. 38. – № 78. – P. 589-592.

27. Trichopoulos D., Hsien Chung-Cheng, Mac Mahon B. et al. Age at any birth and breast cancer risk // *Int. J. Cancer.* – 1983. – Vol. 31. – № 6. – P. 701-704.

28. Wang Qing-Sheng, Yu Mini C., Henderson B.E. Risk factors for breast cancer in Tianjin, People's Republic of China // *Nat. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 69. – P. 39-42.

## РОЛЬ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИФFUЗНОГО ФИБРОАДЕНОМАТОЗА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Традиционные методы исследования молочных желез не обеспечивают достаточно высокий уровень диагностики патологии этого органа. Необходимо использовать новые методики, в числе которых следует отметить УЗ-исследование. Эхография имеет широкие возможности в диагностике различных заболеваний молочных желез, а при диффузном фиброаденоматозе является предпочтительным методом. Автором отмечены основные достоинства УЗ-исследования, а также разработаны количественные критерии, позволяющие четко диагностировать патологию и определять тяжесть заболевания.

### Введение

В настоящее время в комплекс основных методов исследования молочных желез входят: традиционное клиническое обследование, рентгеновская маммография, эхография, тепловизионное исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и тонкоигольная пункционная биопсия.

Однако несмотря на большое количество методов и пристальный интерес к вопросу ранней диагностики заболеваний молочных желез, заболеваемость раком молочной железы возрастает год от года. Неудовлетворенность результатами диагностики диктует необходимость использования новых методик. Это цветковое доплеровское картирование, применение энергетического доплера и контрастной эхографии.

Их использование в эхографии молочных желез пока находится в стадии становления. Но результаты исследований позволяют говорить о перспективности этих методик. Уже сейчас они могут оказать реальную помощь в мониторинге больных раком молочной железы, подвергающихся на первом этапе лечения лучевой и/или химиотерапии.

В последние годы ультразвуковое исследование заняло прочное положение в арсенале методов диагностики заболеваний молочных желез. Вначале, применяясь после рентгеновской маммографии, метод использовался только для дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований. Но с появлением высокочастотных датчиков возможности его значительно расширились.

Практика показала, что эхография высокоинформативна в тех случаях, когда результаты рент-

геновской маммографии сомнительны при рентгенологически «плотных» железах. Метод эхографии не имеет противопоказаний и может применяться у молодых женщин (до 35 лет), у детей, при беременности и лактации.

К несомненным положительным чертам УЗ-метода можно отнести также возможность его применения в острый период травмы и воспаления, возможность обследования грудных желез у мужчин, проведение пункционной биопсии под контролем ультразвука, а также исследование состояния эндопротезов молочных желез.

На настоящий момент разработана достаточно четкая эхосемiotика узловых образований молочных желез. Но в то же время есть вопросы, недостаточно освещенные в литературе. Это проблемы эхографических критериев и эхографической классификации диффузного фиброаденоматоза молочных желез. Для исследования молочных желез при диффузном фиброаденоматозе методом выбора является эхография, так как она дает возможность многократного динамического контроля у женщин всех возрастных групп и не имеет отрицательного лучевого воздействия. Тот факт, что в настоящее время от 40 до 50% женщин страдают диффузными дисгормональными заболеваниями молочных желез, к которым относится и фиброаденоматоз, делает вопрос развития метода эхографии еще более актуальным.

Однако отсутствие четких эхографических ориентиров и как результат – субъективный подход ведут к тому, что в заключениях специалистов нет преимущественности. Врач не в состоянии оценить динамику процесса, опираясь на

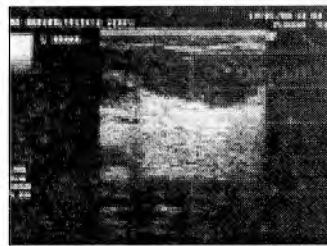
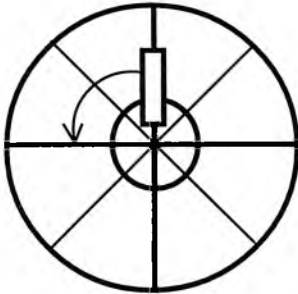


Зависимость толщины слоя железистой ткани и показателей эхоплотности от возраста в контрольной группе				
Исследуемые параметры	Возрастная группа			
	До 35 лет	35-44 года	45-54 года	54 и >лет
Толщина слоя железистой ткани (мм)	12,4	10,3	8,4	5,6
Показатели эхоплотности (усл. ед.)	26-33	26-37	34-40	36-44

Таблица 2

Симптомокомплексы различных эхографических вариантов ФАМ				
Эхосимптомы диффузного фиброаденоматоза	Эхографический вариант фиброаденоматоза			
	железистый	кистозный	фиброзный	смешанный
Железистая гиперплазия	+	-	±	+
Фиброзные изменения	-	+	+	±
Кисты	-	+	±	+
Дуктэктазия	±	-	±	±

Рис. 1. Методика измерения толщины железистого слоя



Эхографию проводили на аппарате «Logiq-500» фирмы «GE» с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Стандартная методика исследования молочных желез дополнялась измерением толщины паренхимы (слоя железистой ткани) в каждом секторе молочной железы вдоль воображаемых радиар-

чужое заключение, поскольку в описаниях отсутствуют какие-либо объективные критерии.

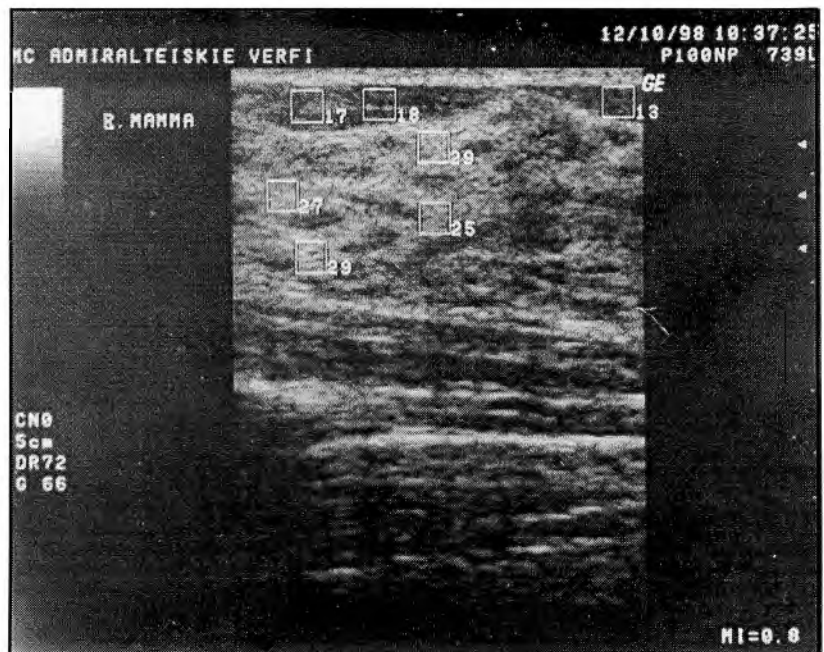
### Цель

Целью нашей работы был поиск объективных (количественных) критериев оценки эхографического изображения при диффузном фиброаденоматозе молочных желез.

### Материалы и методы

Мы провели эхографическое обследование молочных желез у 221 пациентки в возрасте от 21 до 72 лет. Из них 61 женщина составила контрольную группу без клинических проявлений заболеваний молочных желез, а 161 женщина – группу с клиническим диагнозом диффузный фиброаденоматоз.

Рис. 2. Методика измерения показателей эхоплотности: 25, 27, 29 – показатели эхоплотности железистой ткани, 17, 18 – показатели эхоплотности жировой ткани



ных линий, сходящихся к соску (рис. 1), и определением показателей эхоплотности железистой ткани (рис. 2).

Для измерения показателей эхоплотности мы использовали функцию «Echo-level», что не представляет каких-либо технических трудностей. Единственное условие для получения сопоставимых результатов – это одинаковые настройки аппарата. В наших исследованиях: глубина сканирования – 4 см, усиление (Gain) – 66, динамический диапазон (Dynamic Range) – 72.

### Результаты и обсуждение

Полученные при исследовании контрольной группы женщин результаты показали, что толщина слоя железистой ткани колебалась от 5 до 14 мм в зависимости от возраста женщин. Показатели эхоплотности также варьировали в зависимости от возраста. Мы выделили 3 группы значений этих показателей: средние (26-32), повышенные (33-37), значительно повышенные (38-44).

С возрастом отчетливо прослеживается тенденция к уменьшению толщины слоя железистой ткани и повышению показателей эхоплотности вплоть до максимальных значений у женщин старше 54 лет (табл. 1).

Такая зависимость отражает нормально протекающие в молочных железах процессы возрастной инволюции. Эти процессы проявляются жировой трансформацией железистой ткани, что приводит к уменьшению ее количества и, соответственно, к уменьшению толщины ее слоя, а также диффузным фиброзированием тканей молочной железы, что проявляется постепенным повышением показателей эхоплотности.

Исходя из этого можно сделать вывод, что в нормальной молочной железе сохранено гармоничное соотношение между фиброзной и железистой тканью и структура железы физиологически соответствует возрасту (рис. 3, 4, 5).

При исследовании женщин с клиническим диагнозом диффузный фиброаденоматоз в 76% случаев определялось утолщение слоя

железистой ткани от 15 до 33 мм, а показатели эхоплотности не соответствовали возрасту.

Мы расценили это как допол-

Рис. 3. Эхограмма молочной железы пациентки 25 лет.

Репродуктивный тип строения.

Толщина слоя железистой ткани – 14 мм.

Показатели эхоплотности – средние (26-28). Явлений возрастной инволюции нет.

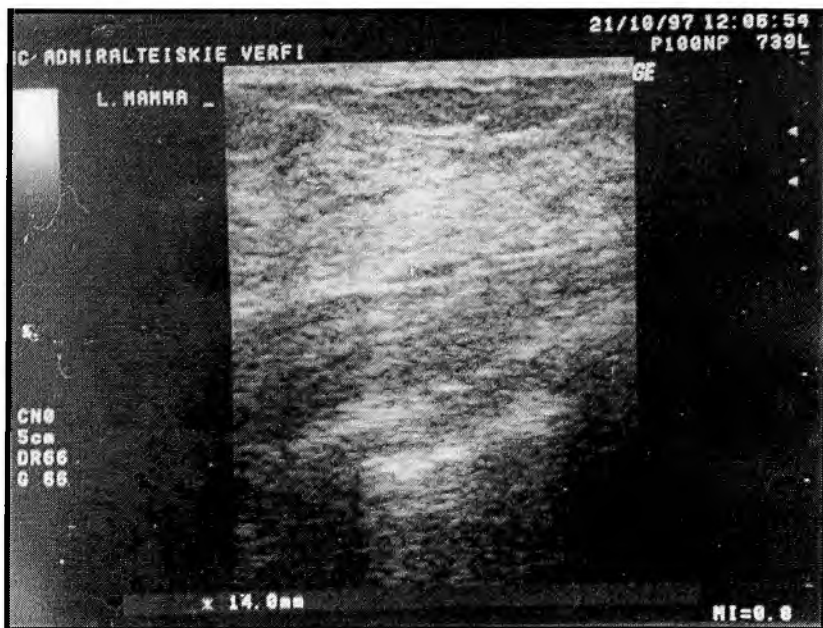


Рис. 4. Эхограмма молочной железы пациентки 45 лет.

Предменопаузальный тип строения.

Толщина слоя железистой ткани – 10 мм.

Показатели эхоплотности – повышенные (35-37).

Явления возрастной инволюции – в виде частичной жировой трансформации железистой ткани.

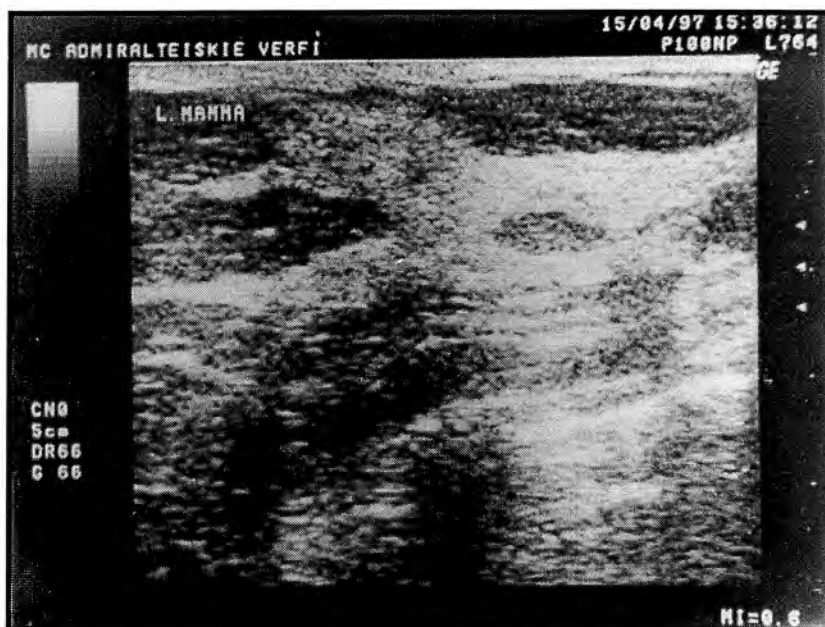


Рис. 5. Эхограмма молочной железы пациентки 63 лет. Постменопаузальный тип строения. Толщина слоя фиброзной ткани – 6 мм. Показатели эхоплотности – значительно повышенные (41–44). Явления возрастной инволюции – в виде жировой трансформации и фибрирования тканей молочной железы.

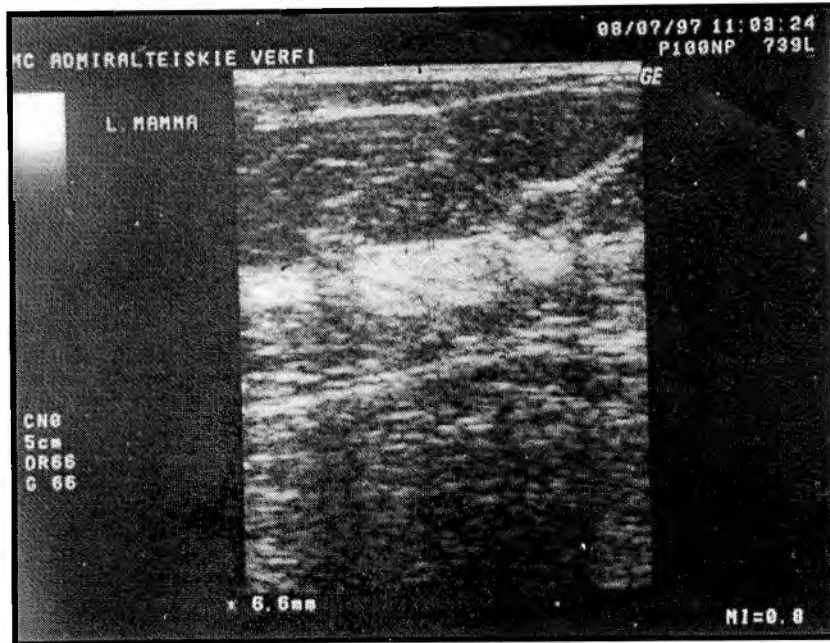
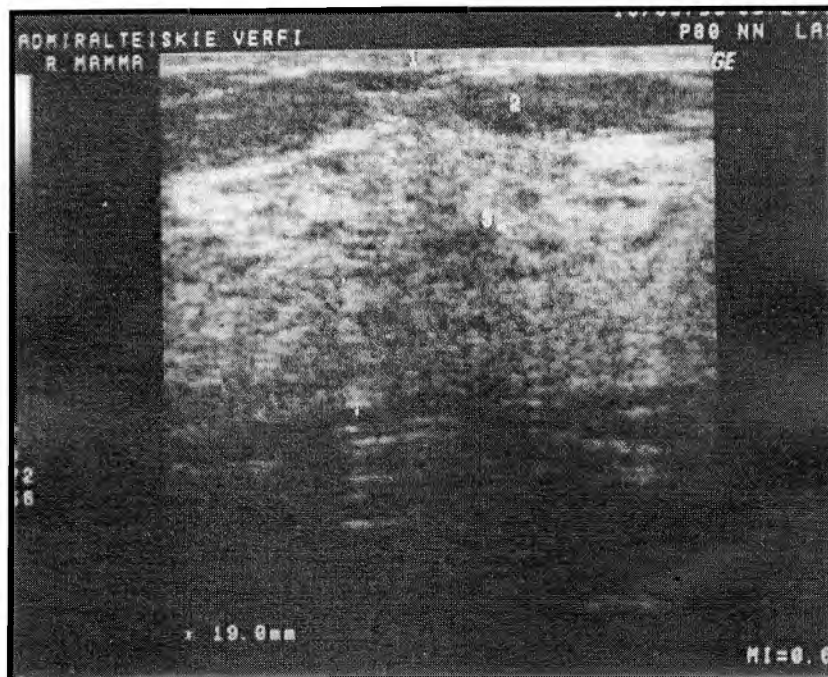


Рис. 6. Эхограмма железистого варианта диффузного фиброаденоматоза у пациентки 30 лет. Утолщение слоя железистой ткани до 19 мм. Показатели эхоплотности – средние (28–30). Отсутствуют явления возрастной инволюции.



нительные эхографические симптомы диффузного фиброаденоматоза.

Таким образом, в комплекс эхосимптомов диффузного фиброаденоматоза входят: железистая гиперплазия, фиброзные изменения, наличие кист и дуктэктазия.

Многообразие ультразвуковой картины при диффузном фиброаденоматозе обусловлено различным сочетанием этих симптомов в каждом конкретном случае. По доминированию какого-либо из симптомов мы выделили 4 основных эхографических варианта: 1) железистый; 2) кистозный; 3) фиброзный 4) смешанный.

Каждому эхографическому варианту диффузного фиброаденоматоза соответствует свой симптомокомплекс (табл. 2).

Основным эхографическим симптомом железистого варианта является железистая гиперплазия, которая проявляется утолщением слоя железистой ткани различной степени выраженности (от 15 до 33 мм) (рис. 6).

При кистозном варианте доминирующим эхосимптомом является наличие множественных кист, в большинстве случаев выявляемых на фоне фиброзных изменений ткани (повышение показателей эхоплотности) (рис. 7).

При фиброзном варианте основным эхосимптомом являются фиброзные изменения, проявляющиеся значительным повышением показателей эхоплотности, которые не соответствуют возрасту пациенток. В наших исследованиях эти изменения сочетались с утолщением слоя паренхимы молочной железы (рис. 8).

Смешанный вариант характеризуется сочетанием всех или большинства эхосимптомов диффузного фиброаденоматоза (рис. 9).

## Выводы

Таким образом, можно утверждать, что эхография имеет широкие возможности в диагностике заболеваний молочных желез, а

Рис. 7. Эхограмма кистозного варианта диффузного ФАМ у пациентки 42 лет. Толщина слоя железистой ткани – 10 мм. Показатели эхоплотности – повышенные (35–37).  
Мелкие кисты.

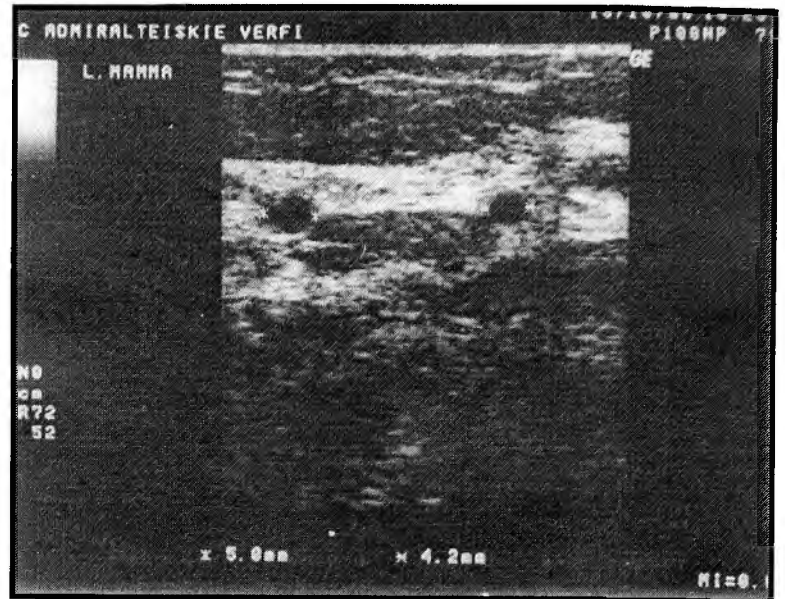


Рис. 8. Эхограмма фиброзного варианта диффузного ФАМ у пациентки 34 лет. Утолщение слоя железистой ткани до 16 мм. Показатели эхоплотности – значительно повышенные (41–43).

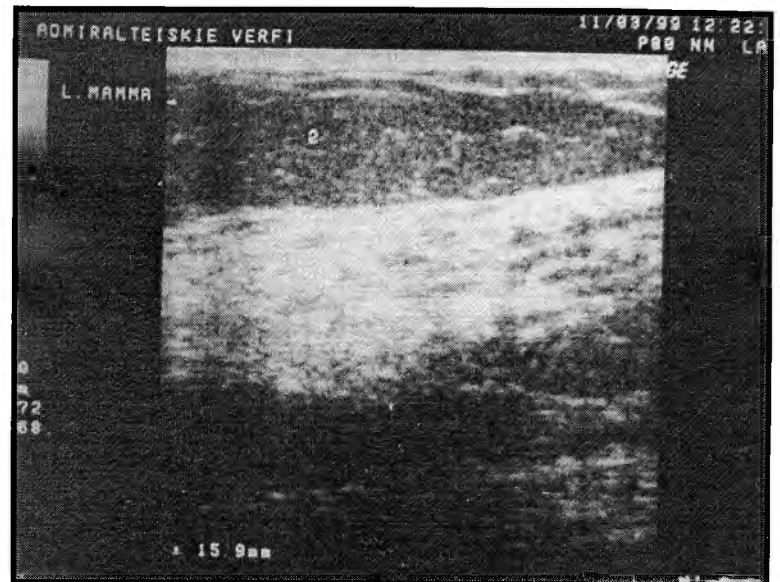
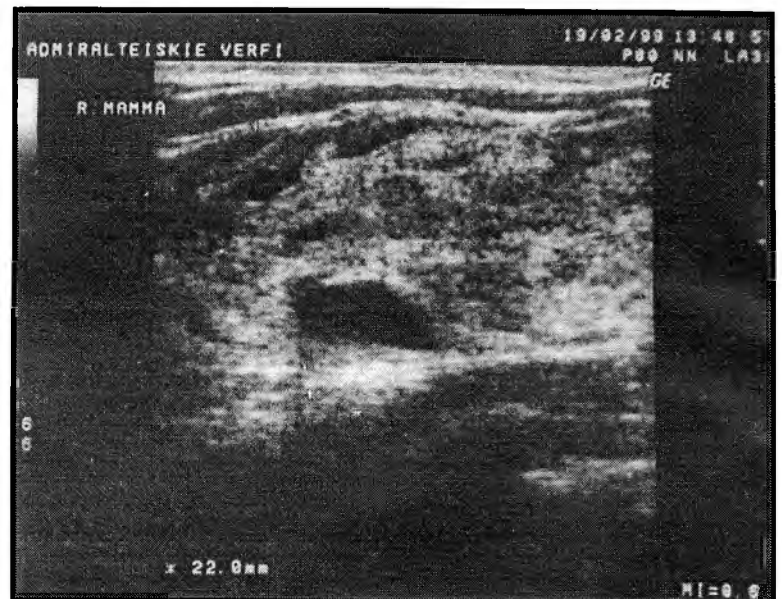


Рис. 9. Эхограмма смешанного варианта диффузного ФАМ у пациентки 40 лет. Утолщение слоя железистой ткани до 22мм. Киста. Показатели эхоплотности – повышенные (35–37).  
Дуктэктазия. Явлений возрастной инволюции нет.



при диффузном фиброаденоматозе является методом выбора.

Применение количественных критериев оценки УЗ-изображения в дополнение к стандартной методике помогает не просто сделать заключение о наличии диффузного фиброаденоматоза, но и четко выделить его эхографический вариант. В процессе динамического наблюдения, опираясь на объективные параметры, возможно выявлять даже незначительные изменения структуры молочных желез, что отражает эффективность проводимого лечения.

### Литература

1. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1996. – Т.2. – С. 331-367.
2. Шипуло М.Г. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Высшая школа, 1995. – С. 174-234.
3. Зайцев А.Н., Веснин А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Эхографические варианты фиброаденоматоза и диагностика минимальных карцином молочной железы // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – №2. – С. 198-202.
4. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: Психосоматические аспекты. – Л.: Медицина, 1991. – С. 264.
5. Egan R.I. Breast sonography // Breast imaging: diagnosis and morphology of breast diseases. Philadelphia: Saunders, 1988. – P.100-125.
6. Leucht W. Teaching Atlas of breast ultrasound. Stuttgart: Thieme Verlag, 1992.

С.С. ПОПОВА

Кафедра акушерства и гинекологии №2  
Медицинской академии последипломного  
образования,  
г. Санкт-Петербург

## БЕТАДИН (EGIS) В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Целью настоящей работы является изучение эффективности препарата Бетадин EGIS в лечении воспалительных заболеваний и дисбиотических состояний наружных половых органов у женщин. Специальное исследование клинического действия препарата Бетадин EGIS показало его эффективность у 85% пациенток. Анализ полученных данных позволил прийти к заключению, что на сегодняшний день Бетадин EGIS является рекомендуемым препаратом при лечении воспалительных и дисбиотических процессов нижнего отдела женской репродуктивной системы прежде всего благодаря его широкому спектру действия. Исследование показало, что Бетадин EGIS обладает хорошей переносимостью, при необходимости его можно использовать в сочетании с другими противовоспалительными средствами.

*В последние годы во многих странах мира отмечен рост вагинальных инфекций, которые прочно лидируют в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Внедрение современных технологий в клинической микробиологии позволяет не только расширить исследования, но и показать отрицательное влияние различных факторов на микробный пейзаж макроорганизма, в том числе влагалища, что ведет к развитию разнообразных патологических состояний как воспалительного, так и невоспалительного характера. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, терапии и профилактике воспалительных и дисбиотических состояний нижнего отдела женской половой системы, их частота не имеет отчетливой тенденции к снижению [1, 2]. Существенным является и тот факт, что в последние годы вагинальная инфекция возникает значительно чаще вследствие нарушения общего и местного иммунитета на фоне ухудшения экологической обстановки, нерационального питания, психоэмоциональных перегрузок, фармакологического бума с бесконтрольным применением лекарственных средств, в первую очередь антибиотиков [3]. Чаще всего этиологическим фактором воспалительных процессов нижнего отдела гениталий являются микробы, простейшие, грибы и вирусы, которые вызывают похожие по клиническому течению, но различные по патогенезу заболевания. В частности, фундаментальные исследова-*

*ния последнего десятилетия позволили из группы неспецифических вагинитов выделить новую нозологическую единицу – бактериальный вагиноз. Кроме того, в настоящее время моноинфекционные процессы встречаются крайне редко. Особенностью этиологии инфекций, передающихся половым путем (ИППП), на современном этапе является их полимикробность. Микст-формы выявляются у половины больных (52%), из них более трети (34,3%) имеют сочетание трех и более возбудителей [4]. В этой связи встает еще одна проблема сегодняшнего дня – это недостаточная подготовка врачей к диагностике, правильной трактовке данных бактериологического исследования и, следовательно, адекватной расшифровке сложных влагалищных биоценозов.*

*Учитывая хронический характер течения ИППП, пациентки зачастую прибегают к самолечению различными лекарственными препаратами, что приводит к бесконтрольному приему противовоспалительных средств, в том числе антибиотиков. Однако современные тенденции фармакотерапии хронических инфекций нижнего отдела гениталий, основанные на эмпирическом опыте, продемонстрировали серьезные негативные последствия такого лечения. Прежде всего это возникновение резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов и развитие тяжелых дисбиотических состояний. С этих позиций выбор противовоспалительного препара-*



та, рекомендуемого для лечения инфекций нижних отделов репродуктивной системы, должен отвечать ряду конкретных требований:

- В состав препарата не должны входить антибиотики;
- Он должен обладать широким спектром действия;
- Препарат не должен нарушать функциональную активность лактобацилл и подавлять их биологический цикл;
- Он должен обладать хорошей переносимостью.

В этом смысле практический опыт очертил круг универсальных препаратов, эффективность которых в отношении лечения ИППП и бактериального вагиноза на сегодняшний день не представляет сомнений. При этом современные критерии выбора конкретного препарата основываются прежде всего на соблюдении принципа безопасности противовоспалительного средства при доказанной клинической эффективности. Среди таких препаратов, отвечающих всем указанным требованиям, в акушерско-гинекологической практике наиболее широко используется поливинилпирролидон (Бетадин).

Действующим веществом поливинилпирролидона (ПВП) является йод. Препарат обладает достаточно широким спектром действия: антимикотическим, противовирусным, антибактериальным и антипротозойным. Кроме того, у него отсутствуют те отрицательные побочные действия, из-за которых препараты йода были некоторое время незаслуженно забыты. Поливинилпирролидон как синтетический полимер не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергических реакций. Поливинилпирролидон хорошо растворяется в воде, обладает выраженным дезинфицирующим действием и равномерным пролонгированным высвобождением. Активный йод, освобожденный из ПВП-комплекса, реагируя с аминокислотами, нивелирует каталитическую активность протеинов, которые являются необходимым структурным компонентом виру-

сов, простейших, бактерий и грибов.

### Материалы и методы

В исследование были включены 34 пациентки. У 53% пациенток диагностирован смешанный протозойно-бактериальный вагинит, причем у 28% из них в воспалительный процесс была вовлечена и уретра. Клинические признаки восходящей инфекции в данной группе отсутствовали. У 21% обследованных диагностирован кандидозный кольпит, во всех случаях этиологическим фактором выступали дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans*. Классические признаки бактериального вагиноза обнаружены у 26% женщин. Следует отметить, что почти у трети обследованных (24%) имелись признаки дисбактериоза кишечника. Чаще всего он сочетался с бактериальным вагинозом и кандидозным кольпитом. Хламидиоз выявлен у 18% пациенток. Важно отметить, что хламидии ни в одном случае не встречались в качестве единственного возбудителя инфекционного процесса.

У 78% женщин анамнез был отягощен частыми простудными заболеваниями и хроническими воспалительными процессами экстрагенитальной локализации. Почти у половины обследованных (47%) наблюдались хронические воспалительные заболевания органов малого таза.

В клинической практике были использованы вагинальные свечи «Бетадин» фирмы «EGIS» по одной из рекомендованных схем: по 1 свече 2 раза в день в течение 7 дней в качестве монотерапии.

Эффективность результатов лечения оценивалась по нескольким показателям:

- Жалобы и клиническая картина;
- Данные гинекологического осмотра;
- Бактериологическое исследование влагалищной флоры (бактериоскопия и культуральная диагностика);
- ПЦР с хламидийной ДНК.

### Результаты

При оценке клинических проявлений отмечено, что до начала лечения практически все больные предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд и жжение в области промежности. При осмотре с помощью зеркала практически у всех пациенток зарегистрированы объективные признаки воспалительного процесса, за исключением больных, страдающих бактериальным вагинозом.

При проведении основного курса терапии Бетадином жалобы на зуд и жжение исчезли уже к концу вторых суток. При контрольном гинекологическом осмотре на третьи сутки практически у всех больных (88%) исчезли признаки воспалительного процесса: значительно уменьшился отек и гиперемия слизистой. По завершении курса лечения на 7-е сутки жалоб у пациенток не было, количество влагалищных выделений резко сократилось. При осмотре в зеркалах отсутствовали воспалительные изменения слизистой влагалища и влагалищной части шейки матки, выделения были умеренные. Следует отметить, что у 3-х женщин на фоне терапии Бетадином исчезли симптомы эндометриоза, что еще раз подчеркивает высокие репаративные возможности Бетадина по восстановлению слизистой оболочки нижнего отдела генитального тракта. Данные культуральной диагностики подтвердили, что Бетадин не влияет на жизнеспособность лактобацилл и не снижает их функциональной активности.

Назначение Бетадина при воспалительных и дисбиотических состояниях влагалища является предпочтительным и с точки зрения сокращения длительности основного курса терапии. Применение препаратов, содержащих антибиотики, часто вызывает различные осложнения, среди которых особое место занимает кандидозный кольпит. В целях его профилактики после основного курса

необходим прием антифунгальных препаратов в течение как минимум 6-7 дней. Следовательно, общий курс противовоспалительной терапии занимает в среднем 14-16 дней. Лечение Бетадином не вызывает указанных осложнений, поэтому назначения противогрибковых препаратов не требуется и сроки лечения сокращаются соответственно в 2 раза.

Наши специальные исследования клинической эффективности препарата Бетадин, проведенные при совместной работе с Венгерской фармацевтической фирмой «EGIS» при курсовом лечении (по 1 свече 2 раза в день в течение 7 дней), показали его эффективность у 85% пациенток.

Таким образом, на сегодняшний день с учетом роста смешанных бактериальных и протозойно-бактериальных инфекций, когда подбор антибактериального препарата с учетом чувствительности к нему всего выделенного спектра возбудителей весьма затруднителен, Бетадин является рекомендуемым препаратом прежде всего благодаря его широкому спектру действия. Он позволяет своевременно начать адекватную и эффективную противовоспалительную терапию, не ожидая результатов окончательной бактериологической диагностики. Кроме того, существенным преимуществом Бетадина является возможность его применения не только в лечебных целях, но и как профилактического средства. Бетадин обладает хорошей переносимостью, его можно использовать в сочетании с другими противовоспалительными средствами.

#### Литература

1. Акопян Т.Э., Анкирская А.С., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз и беременность // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. – №2. – С. 7-21.
2. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Нижний Новгород: Медицинская книга, 1998. – 384 с.

3. Andermont A. // J. Clin. Microbiol. a. Inf. – 1997. – Vol.3, Suppl.2. – P. 13-21.

4. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – №2. – С. 60-66.



## ОСОБЕННОСТИ СОЗРЕВАНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ЭСТРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

**У больных с врожденной неполноценностью яичников, в том числе с дисгенезией гонад, замедленное ремоделирование кости препятствует накоплению конечной, пиковой, плотности костной ткани и обуславливает отставание сроков созревания костной системы, что позволяет отнести этих пациентов к группе высокого риска развития таких последствий первичного остеопороза как переломы конечностей и позвоночника. В статье рассматриваются результаты обследования 142-х пациенток с различными формами дисгенезии гонад, для лечения которых были применены препараты, содержащие идентичные натуральным эстрогены (Дивина, Дивитрен, Дивигель). Полученные данные особенно важны для обоснования необходимости более раннего, чем это было принято до сих пор, устранения эстрогенного дефицита у больных с дисгенезией гонад.**

*Достоверно известно, что дефицит половых стероидов, прежде всего эстрогенов, приводит к прогрессирующему уменьшению плотности костной ткани вплоть до развития остеопороза у женщин любого возраста. Известно также, что у больных с врожденной неполноценностью яичников замедленное ремоделирование кости препятствует накоплению конечной, пиковой, плотности костной ткани и обуславливает задержку созревания костной системы. Подобные больные относятся к группе высокого риска развития таких последствий первичного остеопороза как переломы конечностей и позвоночника.*

*Среди патологических состояний репродуктивной системы женщины, сопровождающихся врожденным дефицитом эстрогенов, можно отметить гипогонадотропный гипогонадизм и дисгенезию гонад. Первому состоянию посвящено достаточное количество научных публикаций, что объясняется более частыми обращениями подобных больных к специалистам по поводу эндокринного бесплодия. Больные с дисгенезией гонад длительное время считались абсолютно бесплодными, так что лечебные мероприятия у них сводились лишь к обеспечению появления вторичных половых признаков, а также к увеличению роста у пациенток с синдромом Тернера.*

*В связи с созданием препаратов, содержащих идентичные натуральным эстрогены, появилась возможность пролонгированного использования заместительной гормональной терапии, в том числе у больных с дисгенезией гонад. Однако до настоящего времени среди специалистов не сложилось единого мнения о возрасте нача-*

*ла, виде заместительной гормональной терапии и длительности ее применения. Многие специалисты до конца не убеждены в преимуществе использования препаратов с натуральными эстрогенами по сравнению с синтетическим их аналогом этинилэстрадиолом. Одной из малоизученных сторон ЗГТ остается сравнительная оценка влияния натуральных и синтетических эстрогенов на процессы формирования костной системы у больных с первичным эстрогенным дефицитом в возрастном аспекте.*

*С целью разрешения вышеуказанных проблем нами обследованы 142 пациентки с различными формами дисгенезии гонад.*

*Для оценки возрастной динамики минеральной плотности костной ткани была использована рентгеновская остеоденситометрия, а для оценки степени биологической зрелости костной системы – определение показателей так называемого костного возраста.*

*Больные, получившие этинилэстрадиол, использовали его либо в виде препарата Микрофоллин-форте (50 мкг ЕЕ) в последовательности с норколутом или туриналом, либо в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) 2-3 поколения. Натуральные эстрогены были применены в составе препаратов компании «Орион корпорейшн ОРИОН ФАРМА» (Финляндия) Дивина, Дивитрен, содержащих эстрадиол валерат, или Дивигель, содержащего микронизированную форму 17-β-эстрадиола. В последнее время предпочтение было отдано Дивигелю благодаря удобству его использования в виде трансдермального геля, хорошей переносимости препарата и незначитель-*

Распределение больных с дисгенезией гонад различных возрастных групп с учетом соответствия костного возраста календарному до и на фоне ЗГТ

Величина отставания костного возраста от календарного	Количество больных до ЗГТ (в %)	Количество больных на фоне ЗГТ (в %)	Достоверность различий
<b>Возраст от 12 до 15 лет (n=21)</b>			
Отставание отсутствует	-	-	-
Отставание 1 год	19,0%	19,0%	$P > 0,05$
1,5 года	19,0%	23,8%	$P > 0,05$
2 года	23,8%	28,6%	$P > 0,05$
2,5 года	28,6%	23,8%	$P > 0,05$
3 и более лет	9,6%	4,8%	$P < 0,05$
<b>Возраст от 16 до 18 лет (n=38)</b>			
Отставание отсутствует	15,8%	18,4%	$P > 0,05$
Отставание 1 год	13,2%	13,2%	$P > 0,05$
1,5 года	15,8%	18,4%	$P > 0,05$
2 года	18,4%	23,6%	$P > 0,05$
2,5 года	23,6%	21,1%	$P > 0,05$
3 и более лет	13,2%	5,3%	$P < 0,05$
<b>Возраст старше 18 лет (n=46)</b>			
Отставание отсутствует	26,1%	47,8%	$P < 0,05$
Отставание 1 год	13,0%	17,4%	$P > 0,05$
1,5 года	19,6%	13,0%	$P > 0,05$
2 года	13,0%	8,7%	$P > 0,05$
2,5 года	17,4%	10,9%	$P > 0,05$
3 и более лет	10,9%	2,2%	$P < 0,05$

ному количеству побочных реакций. Следует отметить, что все больные наряду с эстрогенами получали тироксин и комплекс витаминных препаратов с минералами. Минимальная продолжительность лечения составила 12 месяцев.

В нашем исследовании оказалось возможным оценить динамику костного возраста до и спустя минимум 1,5-2 года после начала заместительной гормональной терапии у 105, а динамику результатов денситометрии – у 48 из 142 больных.

В соответствии с международной классификацией по возрастной периодизации жизни женщины все больные были распределены на 3 подгруппы: 12-15-летних, 16-18-летних девушек и пациенток старше 18 лет.

При анализе костного возраста оказалось, что во всех возрастных подгруппах не было отмечено значимых отличий темпов созревания костной системы до и на фоне заместительной гормональной терапии (табл. 1).

Лишь у больных старше 18 лет, получавших ЗГТ не менее 2 лет,

практически в 2 раза выросло число больных с закрытыми зонами роста (с 17,4% до 30,4%) и в 3-4 раза уменьшилось число больных с отставанием костного возраста на 3 и более лет (с 15,2% до 4,3%).

Сопоставление результатов применения препаратов, содержащих синтетические и натуральные эстрогены, позволило выявить, что у больных 12-18-летнего возраста статистически значимая разница темпов созревания костной системы отсутствует. Вместе с тем, у больных старше 18 лет для обес-

Динамика костного возраста у больных с дисгенезией гонад на фоне приема синтетических и натуральных эстрогенов в составе ЗГТ

Динамика костного возраста	Кол-во больных, принимавших синтетические эстрогены (в %)	Кол-во больных, принимавших натуральные эстрогены (в %)	Достоверность различий
<b>Возраст с 12 до 15 лет</b>			
«Замедленная» динамика	6,7%	-	$P > 0,05$
«Синхронная» динамика	86,6%	100%	$P > 0,05$
«Ускоренная» динамика	6,7%	-	$P > 0,05$
<b>Возраст с 15 до 18 лет</b>			
«Замедленная» динамика	-	-	-
«Синхронная» динамика	78,3%	80%	$P > 0,05$
«Ускоренная» динамика	21,7%	20%	$P > 0,05$
<b>Возраст старше 18 лет</b>			
«Замедленная» динамика	-	-	-
«Синхронная» динамика	55,2%	29,4%	$P < 0,05$
«Ускоренная» динамика	44,8%	70,6%	$P < 0,05$

печения физиологической динамики костного возраста более эффективными оказались препараты, в состав которых включены натуральные эстрогены (табл. 2).

Полученные данные особенно важны для обоснования необходимости более раннего, чем это было принято до сих пор, устранения эстрогенного дефицита у больных с дисгенезией гонад.

Значимость своевременной коррекции гормонального профиля больных с дисгенезией гонад подтвердилась результатами определения минеральной плотности костной ткани у 48 пациенток. Среди обследуемых оказалось 24 девушки с «типичной» формой дисгенезии гонад, 12 – с «чистой», 12 – с «асимметричной» формой. Возраст обследуемых колебался от 12 до 29 лет.

Для исследования были отобраны больные, либо никогда не получавшие ЗГТ в виде эстроген-гестагенных препаратов, либо получавшие ее короткое время (не более 6 месяцев), что не могло суще-

ственно повлиять на изменение костного метаболизма.

Из 48 обследуемых у 42 пациенток (87,5%) показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) были ниже возрастных нормативов. Причем у 32 девушек (76,2%) была выявлена остеопения и у 10 (23,8%) – остеопороз. Только у 6 девушек (12,5%) минеральная плотность костной ткани соответствовала возрастной норме.

Полученные данные убедительно говорят о том, что дефицит половых гормонов у больных с дисгенезией гонад прямо или косвенно влияет на параметры МПКТ.

В таблице 3 представлены сводные данные о состоянии костной ткани у больных с различными формами дисгенезии гонад. Как видно из представленных данных, среди больных со всеми формами дисгенезии гонад случаи снижения минерализации костей вплоть до остеопороза встречаются значительно чаще, чем у их здоровых сверстниц. У больных с

«типичной» и «чистой» формами частота изменения МПКТ практически одинакова. Напротив, в отличие от других форм, почти у половины больных с «асимметричной» формой дисгенезии гонад показатели МПКТ соответствуют возрастным нормам.

Данную особенность можно объяснить стимулирующим влиянием тестостерона на остеогенез у больных с «асимметричной» формой, в кариотипе которых имеется Y-хромосома. Резкое отличие случаев снижения МПКТ у больных с «чистой» формой от больных с «асимметричной» в нашем исследовании можно объяснить тем, что ни у одной из обследованных нами больных в кариотипе не было Y-хромосомы.

Определение средних значений концентрации эстрадиола в крови обследуемых показало, что в подгруппах с нормальными значениями МПКТ, с остеопенией, а также с остеопорозом эти значения статистически не отличались. При различных вариантах

Распределение больных с различными формами дисгенезии гонад с учетом минеральной плотности костной ткани

Форма дисгенезии гонад	МПКТ соответствует возрастной норме (%)	Остеопения (%)	Остеопороз (%)
«Типичная» форма, n=24	16,6%	41,7%	41,7%
«Чистая» форма, n=12	16,6%	33,4%	50,0%
«Асимметричная» форма, n=12	50%	33,4%	16,6%
Достоверность различий	$P1-P2 > 0,05$	$P1-P2 > 0,05$	$P1-P2 > 0,05$
	$P1-P3 < 0,05$	$P1-P3 > 0,05$	$P1-P3 < 0,05$
	$P2-P3 < 0,05$	$P2-P3 > 0,05$	$P2-P3 < 0,05$

изменения МПКТ не отличались между собой и уровни тестостерона (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что степень выраженности дистрофических процессов костной системы у девушек с дисгенезией гонад зависит в большей степени не от эстрогенной недостаточности и стимулирующего влияния на остеогенез тестостерона при наличии Y-хромосомы, а от длительности периода, во время которого оказывалось влияние гипоэстрогении на костную систему.

При сравнении возраста обследуемых больных было выявлено, что среднее значение возраста в группе с показателями МПКТ, соответствующими возрастным нормам, составило  $14,6 \pm 1,7$  года. Средний возраст у больных с остеопенией составил  $17,9 \pm 2,1$  года, у больных с остеопорозом –  $19,2 \pm 1,1$  года.

С целью выявления возрастных особенностей формирования патологии МПКТ с различной степенью нарушения костного метаболизма от нормативных параметров до остеопороза больные были распределены по 2-м возрастным подгруппам: моложе 18 лет и 18 лет и старше.

Среди больных моложе 18 лет оказалось 13 девушек со сниженной плотностью костной ткани (12 с остеопенией и 1 – с остеопорозом).

Лишь 4 больные имели МПКТ, соответствующую возрастной норме. В подгруппе больных старше 18 лет остеопения была выявлена у 20 и остеопороз – у 9 из 31 пациенток.

Из приведенных данных отчетливо видно, что изменение МПКТ у больных с дисгенезией гонад в значительной мере зависит от возрастного фактора. Чем старше больная, тем вероятнее риск развития остеопороза на фоне эстрогенного дефицита.

При анализе результатов денситометрии обратило на себя внимание отсутствие существенных отличий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных, получавших натуральные и синтетические эстрогены в составе ЗГТ. Вместе с тем оказалось, что две из 4-х пациенток, имевших нормальную МПКТ, начали лечение с приема Дивитрена, который принимали 2 года, одна – с Марвелона ( $30 \text{ мкг ЕЕ}/150 \text{ мкг ДЗГ}$ ), принимаемого в течение 5 лет, и одна с двухлетнего курса Микрофоллина-форте. Из 10 больных с остеопенией все женщины длительно (2-9 лет) принимали комбинированные оральные контрацептивы 2-го поколения или Микрофоллин-форте. В группе из 10 больных с остеопорозом 7 пациенток в течение 2-5 лет принимали Микрофоллин-форте и

лишь 3 больные 6-12 месяцев принимали Дивину.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости комплексного анализа состояния костной системы у больных с дисгенезией гонад, позволяющего выбрать наиболее оптимальный возраст начала гормонального воздействия. Если бы отсутствие гонад было диагностировано у всех больных в 9-11 лет, то, на наш взгляд, была бы возможность своевременной коррекции как полового созревания, так и полноценного физического развития с достижением наиболее оптимальных возрастных стандартов роста.

Создается впечатление, что при синдроме Шерешевского – Тернера лечение можно начинать с 11-12 лет в целях стимуляции роста скелета в длину и обеспечения наиболее приближенного к физиологическому процессу накопления плотности массы костной ткани. Для этих целей мы считаем целесообразным трансдермальное применение натуральных эстрогенов (Дивигель) с учетом индекса массы тела и степени остеопороза.

Опасения о преждевременном закрытии зон роста на фоне приема натуральных эстрогенов, на наш взгляд, не совсем обоснованы.

У девушек с «чистой» и «смешанной» формами ДГ возраст, при

Особенности костного метаболизма у больных с дисгенезией гонад в зависимости от содержания эстрадиола и тестостерона в плазме крови

Характеристика костного метаболизма	Концентрация эстрадиола в плазме крови (пмоль/л)	Концентрация тестостерона в плазме крови (нмоль/л)
Норма (n=8)	49,6 (28,0-69,1)	1,9 (0,9-2,4)
Остеопения (n=20)	42,1 (23,3-65,6)	1,4 (1,1-1,7)
Остеопороз (n=20)	38,9 (22,5-53,4)	2,1 (1,2-2,3)
Достоверность различий	P1-P2>0,05	P1-P2>0,05
	P1-P3>0,05	P1-P3>0,05
	P2-P3>0,05	P2-P3>0,05

котором целесообразно начинать прием ЗГТ, должен определяться с учетом длины тела. У высокорослых девушек оптимально более раннее начало (в 9-10-летнем календарном возрасте) приема эстрогенных препаратов. При этом требуется индивидуальный подбор препарата с учетом уровня эстрадиола в плазме крови, динамики роста и темпов закрытия зон роста.

При позднем обращении больных тактика ведения должна проводиться с учетом роста и результатов оценки костного возраста. У больных с отставанием костного возраста от календарного более чем на 2 года и низким ростом показано комбинированное применение ЗГТ с использованием натуральных эстрогенов, тироксина и поливитаминов. У высокорослых больных 16 и старше лет с низким костным возрастом для быстрого появления вторичных половых признаков и замедления увеличения длины тела предпочтение следует отдать Дивитрону. В случаях соответствия костного и календарного возраста у высокорослых больных с дисгенезией гонад в лечебных целях можно принимать как двухфазные препараты, разработанные для ЗГТ (Дивина), так и трансдермальные эстрогены (Дивигель) в сочетании с дидрогестероном (Дюфастон).

### Литература

1. Дзеранова Л.К. Генерализованный остеопороз при синдроме «чистой» агенезии гонад // Остеопороз и остеопатии. – 2000, №1. – С. 43-44.
2. Ермакова И.П. Лабораторная диагностика обмена минеральных веществ // Остеопороз и остеопатии. – 2000, №2. – С. 41-48.
3. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях // Нейроэндокринология / Под ред. проф. Е.И. Маровой. – Ярославль: Диа-пресс, 1999. – С. 423-484.
4. Chen M.M., Yeh J.K., Aloia J.F. Skeletal alterations in hypophysectomized rats // Anat. Rec. – 1995. – P. 8-12.
5. Schonau T. Pediatric osteology: new development in diagnostics and therapy. – Amsterdam: Elsevier, 1996.
6. Kanis J.A. Treatment of osteoporosis in elderly women // J. Med. – 1995. – Vol. 98. – P. 60-66.

## ЛАПАРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

С целью изучения возможностей лапароскопии в диагностике злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ) были проанализированы результаты 635 лапароскопий, выполненных при следующих клинических ситуациях: 1) 540 пациенток с объемными образованиями в малом тазу размерами от 2 до 8 см в диаметре; 2) 54 больные с клинически распространенным опухолевым процессом без морфологической верификации; 3) 41 больная раком яичника после комплексного лечения, находящаяся в клинической ремиссии. Высокая информативность позволяет рекомендовать лапароскопию как метод углубленной диагностики объемных образований небольших размеров в малом тазу с целью раннего выявления ЗОЯ, для морфологической верификации и оценки распространенности опухолевого процесса, для выявления доклинического рецидива заболевания при несоответствии данных неинвазивных методов мониторинга (УЗИ и СА-125).

Проблема рака яичников (РЯ) является одной из самых сложных в онкологии. Несмотря на поиски новых методов лечения РЯ, существенного улучшения отдаленных результатов не произошло. Пятилетняя выживаемость больных не превышает 35%, при этом если при I стадии данный показатель составляет 70-80%, то при IV стадии всего лишь 5-15% [1, 8]. Неудовлетворительные результаты лечения непосредственно связаны с поздней диагностикой РЯ. Обращает на себя внимание то, что более чем у 70% больных к началу лечения диагностируют уже распространенный опухолевый процесс [1,2]. В связи с этим разработку эффективных методов диагностики ранних форм рака, получение максимальной информации об опухолевом процессе представляют собой актуальные задачи современной онкогинекологии, направленные на оптимизацию лечения РЯ.

Совершенствованию методов диагностики опухолей яичников посвящено большое количество научных исследований. Основное развитие получили лучевые, иммунологические методы исследования, лапароскопия [2, 3, 5]. Широкими возможностями обладает эндоскопическое исследование – лапароскопия с морфологической верификацией опухоли. Несмотря на то, что эндовидеохирургия широко применяется в гинекологии, использование ее в онкогинекологии пока ограничено [7, 10].

Целью настоящего исследования явилось определение места лапароскопии в диагностике и комбинированном лечении РЯ.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 635 женщин, которые проходили лечение в Санкт-Петербургском городском онкологическом диспансере и Военно-медицинской академии. Возраст пациенток колебался от 18 до 83 лет (средний возраст –  $52,8 \pm 4,3$ ). При этом большинство женщин (53%) были старше 50 лет, а у каждой пятой (22%) в анамнезе были операции на органах малого таза лапаротомным доступом.

Применительно к нашим исследованиям пациентки были разделены на 3 группы.

**Первую группу** составили 540 пациенток, которым лапароскопия выполнялась с целью раннего выявления РЯ при клиническом и/или эхографическом определении объемных образований в полости малого таза размерами до 8 см в диаметре.

**Вторая группа** – 54 больные с клинически распространенным опухолевым процессом, у которых лапароскопия выполнялась с целью уточнения диагноза.

**Третья группа** – 41 больная РЯ после комбинированного лечения в сроки клинической ремиссии от 6 месяцев до 6 лет, у которой лапароскопия выполнялась при подозрении на рецидив заболевания по данным мониторинга, включавшего ультразвуковое исследование и определение уровня онкомаркера СА-125.

Лапароскопию осуществляли с использованием эндоскопического оборудования «Olympus» и «Wolf» под комбинированным эндотрахе-

Результаты диагностических лапароскопий у пациенток с объемными образованиями в малом тазу

Лапароскопические «находки»	Число пациенток	%
Злокачественные и пограничные опухоли яичников	29	5,4
Рак маточной трубы	2	0,4
Доброкачественные опухоли яичников	365	67,5
Опухолевидные образования яичников	66	12,2
Миома матки	38	7,1
Экстрагенитальные опухоли	9	1,7
Спаечная болезнь	20	3,7
Без патологии	11	2,0
<b>ВСЕГО:</b>	<b>540</b>	<b>100</b>

альным наркозом. Лапароскопия выполнялась типичным доступом в точке околотупковой зоны (при наличии нижнесрединного или поперечного рубца прокол брюшной стенки осуществляли на 1-2 см выше пупка) с двухсторонними контрапертурами в надлобковой области. Производили осмотр органов брюшной полости и малого таза, оценивали расположение, размеры, консистенцию, цвет опухоли. При отсутствии визуальных признаков злокачественного процесса и наличии условий выполняли эндоскопическую операцию. Рассматривая каждую опухоль яичника как потенциально злокачественную, в целях абластики удаляли опухоль без предварительной пункции, помещая ее в пластиковый контейнер. После выведения краев контейнера на переднюю брюшную стенку пунктировали образование внутри него с целью уменьшения размеров опухоли. Все опухоли яичников были подвергнуты срочному гистологическому исследованию для определения объема операции.

В послеоперационном периоде больным проводилась терапия анальгетиками, при инфекционно-воспалительном и спаечном процессе – антибактериальная терапия.

У больных с распространенным

злокачественным процессом при лапароскопии уточнялась стадия заболевания, выполнялась биопсия опухоли с целью морфологической верификации и оценивалась возможность циторедуктивной операции лапаротомным доступом. При отсутствии условий для оптимальной циторедукции лечение начиналось с неoadъювантной химиотерапии на 3-4 сутки после диагностической лапароскопии.

У больных РЯ после первичного лечения, находившихся в клинической ремиссии, при подозрении на рецидив выполнялась лапароскопия «second look» («второго взгляда») с обязательным морфологическим исследованием мазков-отпечатков с брюшины, печени, диафрагмы и биоптатов опухолевых очагов.

Из 635 лапароскопических операций осложнения возникли у 4-х больных (0,6%): у 3-х пациенток образовался воспалительный инфильтрат передней брюшной стенки, у одной – кровотечение в месте введения бокового инструментального троакара на передней брюшной стенке. Средний койко-день после лапароскопии составил  $3,6 \pm 0,1$  дня.

### Результаты исследования и обсуждение

Все пациентки первой группы (540) были направлены в Го-

родской онкологический диспансер в связи с выявлением объемных образований в полости малого таза размерами от 2 до 8 см. В большинстве случаев это были эхографические «находки» при обследовании женщин в поликлиниках и женских консультациях. Только 154 женщины (28,5%) предъявляли жалобы на незначительные боли внизу живота и пояснице.

Во время лапароскопии у 462 больных из 540 (85,51%) были обнаружены опухоли и опухолевидные образования придатков матки. Результаты диагностических лапароскопий представлены в табл. 1.

При этом у 396 (73,3%) пациенток были выявлены истинные опухоли придатков матки, из них у 365 (67,5%) – доброкачественные, а у 31 (5,8%) – пограничные и злокачественные. В 66 (12,2%) случаях обнаружены опухолевидные образования в виде параовариальных, ретенционных кист и tuboовариальных воспалительных процессов. У 38 (7,1%) пациенток опухоль яичника имитировали субсерозные узлы миомы матки, а у 9-ти (1,7%) выявлены экстрагенитальные опухоли (забрюшинные опухоли малого таза, киста брыжейки толстой кишки, лейомиома тонкой кишки, миксома аппенди-

Распределение больных злокачественными опухолями придатков матки по возрасту и стадиям заболевания

Возраст, лет	Стадия заболевания					
	Погранич- ная, n	Рак яичника, n			Рак трубы, n	
		I	II	III	II	III
До 30	3	1	-	1	-	-
31-40	1	1	1	1	-	-
41-50	2	2	1	1	-	-
51-60	1	2	1	1	1	-
61-70	2	2	1	2	-	1
> 70	2	-	-	-	-	-
Всего	11	8	4	6	1	1
Средний возраст, лет	50,8±3,5	49,5±4,8	52,0±5,3	48,5±3,6	61,3±5,9	

кулярного отростка). В то же время у 11 (2,0%) женщин какой-либо патологии выявлено не было, а у 20 (3,7%) пациенток обнаружен спаечный процесс в малом тазу с образованием серозоцеле после гинекологических операций. После уточнения диагноза объем операции выбирали согласно общепринятым положениям хирургического лечения образований яичников с учетом возможностей лапароскопического доступа. При доброкачественных образованиях у пациенток репродуктивного возраста выполняли органосохраняющие операции, больным старше 50 лет – двухстороннюю аднексэктомию. В 10,5% обширный спаечный процесс и обусловленные им технические трудности при выделении опухоли потребовали конверсионной лапаротомии. В таких случаях пациенткам в пре- и постменопаузе выполнена гистераднексэктомию.

В итоге при диагностической лапароскопии у 31 пациентки были выявлены следующие злокачественные новообразования придатков матки: у 11 (35,5%) – пограничные опухоли яичников, у 18 (58,0%) – рак яичника I-III

стадий, у 2-х (6,5%) – рак маточной трубы. Возраст больных злокачественными опухолями колебался от 22 до 74 лет, средний возраст равнялся 51,8±4,2 г.

Распределение больных РЯ по возрасту и стадиям заболевания представлено в табл. 2.

Среди небольших по размерам новообразований яичника преобладали ранние формы злокачественного процесса – 19 (61,3%) случаев: 11 – пограничных опухолей, 5 – рак яичника Ia стадии, один – Ib стадии, два – Ic стадии. В то же время у 12 (38,7%) больных на момент лапароскопии диагностирован уже распространенный опухолевый процесс. Из 6-ти больных раком яичников III стадии у 3-х выявлены мелкие единичные метастазы в сальник, а у 3-х других обнаружены отдаленные метастазы только на диафрагме диаметром 0,2-0,3 см. Это стало возможным благодаря выполнению осмотра диафрагмы под оптическим увеличением, тогда как при лапаротомии поражение диафрагмы нередко остается незамеченным и приводит к ошибкам в определении стадии заболевания и выборе лечебной тактики. Нам не

удалось выявить корреляционную зависимость между стадией заболевания и возрастом больных.

Среди злокачественных новообразований яичника преобладали эпителиальные опухоли (24 из 29): 17 серозных, 4 эндометриоидных, 2 муцинозных и одна светлоклеточная. У 5-ти больных диагностированы неэпителиальные опухоли гранулезоклеточного строения.

Четырем молодым женщинам (возраст до 32 лет) с пограничной опухолью яичника были выполнены органосохраняющие лапароскопические операции, остальным – конверсионная лапаротомия и радикальная операция. Пятнадцати больным с учетом стадии заболевания была проведена адъювантная платиновая химиотерапия (3-6 курсов). В сроки наблюдения от 2-х до 4-х лет 29 из 31 (93,5%) женщин находятся в клинической ремиссии, умерли 2 больные раком маточной трубы (через 20 и 26 месяцев).

Диагностической ценностью лапароскопии в алгоритме обследования женщин с объемными образованиями малого таза при сохраняющихся сомнениях после проведения неинвазивных методов



Результаты лапароскопии у больных с клинически распространенным опухолевым процессом в малом тазу / брюшной полости		
Данные лапароскопии	Число больных	%
Рак яичника	41	75,9
Метастазы рака желудка / кишки	2	3,7
Метастазы рака молочной железы	6	11,1
Метастазы меланомы	1	1,9
Неопухолевые заболевания *	4	7,4
<b>ВСЕГО</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

\* Неопухолевые заболевания: туберкулез, цирроз печени, синдром Мейгса

обследования является возможность визуализации органов брюшной полости и малого таза и морфологическая верификация опухоли. Нередко обнаруженные при лапароскопии злокачественные опухоли яичника первоначально трактовались как доброкачественные [6, 9]. Мы считаем, что лапароскопию необходимо шире использовать при выявлении объемных образований «малых размеров», особенно у женщин в пре- и постменопаузе с целью ранней диагностики онкологического заболевания. Из 540 пациенток преимущественно пожилого возраста, направленных в онкологическое учреждение для исключения злокачественной опухоли яичника, в 31 случае (5,8%) лапароскопией установлен рак придатков матки, потребовавший дальнейшего специального лечения. У остальных пациенток данный метод углубленной диагностики помог избежать более травматичных хирургических вмешательств и сократить сроки госпитализации. Применение лапароскопии позволило у большинства больных РЯ (61,3%) выявить злокачественное заболевание на ранних стадиях (пограничная опухоль и рак яичника I стадии).

При лапароскопическом выявлении РЯ показана конверсионная лапаротомия и радикальная операция [4, 8, 9]. Как исключение возможно выполнение органосохраня-

ющих операций при опухолях с низкой степенью злокачественности у молодых женщин в целях сохранения фертильности [8]. В наших наблюдениях из 31 больной 27-ми были выполнены радикальные операции, а четырем молодым пациенткам с пограничными опухолями – органосохраняющие.

У 54 больных **второй группы** с клинически распространенным опухолевым процессом при отсутствии морфологической верификации опухоли (при отрицательных результатах цитологического исследования асцитической жидкости) лапароскопия выполнена для уточнения диагноза и выбора первого этапа лечения (операции или химиотерапии).

Данные лапароскопии в этой категории больных представлены в табл. 3.

В результате исследования у 41 (75,9%) больной визуально и морфологически был подтвержден первичный рак яичника, причем у 3-х больных яичники были нормальных размеров, но поражены опухолевым процессом с обширным метастазированием в брюшину и сальник, что затрудняло предоперационную диагностику. В 9-ти (16,7%) случаях имело место вторичное поражение яичников при злокачественных опухолях других локализаций, а в 4-х (7,4%) случаях злокачественный процесс не выявлен. После уточнения степени распространения опухоли 16 боль-

ным первичным раком яичников была выполнена конверсионная лапаротомия и циторедуктивная операция с последующей химиотерапией. Остальным 25 больным лечение начато с химиотерапии, после 2-3 курсов выполнялась циторедуктивная операция с оценкой эффекта химиотерапии.

**В третьей группе** показан к лапароскопии «second-look» у 41 больной РЯ после комбинированного лечения было подозрение на доклинический рецидив заболевания по данным эхографии (12 больных) или на основании повышения уровня опухолевого маркера СА-125 (29 больных). Амплитуда колебаний концентрации маркера была от 57,05 до 481,7 ЕД/мл, медиана составила 170,2 ЕД/мл. Результаты лапароскопии представлены в табл. 4.

Из 29 больных с повышенным уровнем СА-125 при негативных данных УЗИ у 25 (86,2%) выявлены метастазы рака, подтвержденные затем морфологически. Наиболее частой локализацией минимальных метастазов были правая половина диафрагмы или малый таз. В 2-х случаях диагноза рецидива был установлен на основании цитологического исследования мазков, взятых манипулятором с поверхности печени и малого таза. Не отмечено четкой зависимости уровня маркера от массы метастазов. У 4-х (13,8%) больных не выявлен ре-

Результаты лапароскопии «second-look» больных раком яичников

Данные УЗИ и СА-125	Число больных	Результаты лапароскопии	
		Выявлен рецидив	Без рецидива
СА-125 > N, УЗИ негативное *	29	25 (86,2%)	4 (13,8%)
СА-125 = N (< 35 Ед/мл), УЗИ позитивное *	12	4 (33,3%)	8 (66,7%)
ВСЕГО	41	29 (70,7%)	12 (29,3%)

\*УЗИ негативное – отсутствуют патологические изменения в малом тазе и брюшной полости, УЗИ позитивное – выявлены объемные образования или инфильтраты в полости малого таза

цидив заболевания. Из 12 больных с нормальными показателями СА-125, но с позитивной эхографией рецидив подтвержден у 4-х (33,3%), а у 8-ми (66,7%) имел место спаечный процесс в малом тазе. Позитивные результаты лапароскопии у 29 больных позволили на более ранних этапах прогрессирования опухолевого процесса возобновить лечение. Нормализация уровня опухолевых маркеров у большинства больных отмечалась уже после 2-3 курсов химиотерапии второй линии. Остальные 12 (29%) пациенток с негативными результатами лапароскопии проходят периодическое обследование, у 2-х больных в дальнейшем клинически проявился забрюшинный рецидив.

### Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Лапароскопия является завершающим этапом диагностики опухолей яичника и может быть рекомендована для раннего выявления РЯ.

2. Лапароскопия должна выполняться только в тех медицинских учреждениях, где имеются условия для выполнения интраоперационной экспресс-биопсии и радикальной операции в случаях выявления злокачественного процесса.

3. Лапароскопия позволяет определить морфологический тип

опухоли, клиническую стадию для проведения адекватного лечения. Эндоскопическая оценка распространения злокачественного процесса более информативна, чем при традиционной лапаротомии, так как позволяет выявлять отдаленные мелкие метастазы.

4. Лапароскопия по типу «second-look» является дополнительным и информативным методом диагностики доклинических рецидивов РЯ, показана при несоответствии данных мониторинга, позволяет своевременно изменить лечебную тактику и рассчитывать на улучшение отдаленных результатов лечения.

### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.

2. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. и др. Новые подходы к лечению гинекологического рака. – СПб: Гиппократ, 1993. – 224 с.

3. Стрижаков А.Н., Баев О.Р. Современные подходы к диагностике и тактике ведения больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Акуш. и гин. – 1995. – №4. – С. 15-17.

4. Alvarez R.D., Kilgore L.C., Partridge E.E et al. Staging ovarian cancer diagnosed during laparoscopy: accuracy rather than immediacy // Southern Medical J. –

86(11): 1256-8. – 1993, Nov.

5. Bruce J., Ramshaw M.D. Laparoscopic surgery for cancer patients // CA Cancer J. Clin. – 1997; 47: 327-350.

6. Canis M., Mage G., Pouly J.L. et al. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12-year experience with long-term follow-up // Obst. and Gynec. – 83(5pt1): 707-12. – 1994. – May.

7. Donato D.M., Penalver M. The current role of laparoscopic surgery in gynecological oncology // Cancer-Invest., 1996; 14(5): 482-90.

8. Kristensen Gunnar B., Trope Claes. Epithelial ovarian carcinoma // Lancet. – 1997. – 349. – №9045. – P. 113-117.

9. Nicoloso E., d'Ercole C., Boubli L., Blanc B. Borderline tumors and cancers of the ovary. Laparoscopic-surgical evaluation // Press. Med. 1995. – Oct. 21; 24(31): 1421-4.

10. Sevelde P. The future of surgical gynecology: from dogma to science – from science to practice standard // Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch. – 1995; 35(3): 149-52.

**СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

**Выпадение функции яичников сопровождается нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: усиливается внутрисосудистая активация тромбоцитов, образуются тромбоцитарные микро- и макроагрегаты. Циклическое заместительное гормональное лечение препаратом Фемостон, содержащим эстрадиол и дидрогестерон, способствует нормализации тромбоцитограммы. При этом добавление прогестагена дидрогестерона не только не блокирует, но, напротив, усиливает положительный эффект эстрадиола на микроциркуляторный гемостаз.**

*Выпадение функции яичников сопровождается развитием менопаузального метаболического синдрома – состояния, которое проявляется в комплексном нарушении гомеостаза. Постепенно повышается резистентность к инсулину, развивается гипергликемия, значительно увеличивается содержание фракции холестерина, липопротеинов низкой плотности и апоБелков В, происходит интенсивное отложение триглицеридов в липоцитах, что способствует ожирению, развивается гиперкоагуляция со снижением противосвертывающего потенциала, прогрессирует дисфункция эндотелия [2, 6, 8].*

*Состояние и функция эндотелия имеют особое значение для сохранения нормального кровотока и поддержания нормального тонуса сосудов. Эндотелий является функционально активной тканью, продуцирует ряд вазоактивных субстанций, участвует в процессе фибринолиза, биосинтезе некоторых компонентов, контролирующих гемостаз (фактор VII, тромбомодулин, гепариноподобные субстанции). Наличие в эндотелии рецепторов к эстрадиолу делает его функцию зависимой от уровня эстрогенов в сыворотке крови [4, 10]. Колебания эндотелий-зависимого релаксирующего фактора или оксида азота, сосудосуживающих компонентов и других вазоактивных субстанций отмечены в разные фазы менструального цикла и на фоне беременности [5]. Эндотелий продуцирует простаноиды – тромбоксан А<sub>2</sub> и простаглицлин, которые по-разному влияют на сосуды и функцию тромбоцитов.*

*Прогрессирующая дисфункция эндотелия, при которой нарушается баланс продукции указанных*

*факторов, способствует повышению артериального давления, развитию атеросклероза. С другой стороны, холестерол липопротеинов низкой плотности, гипергликемия и другие процессы, воздействуя на эндотелий, усугубляют нарушение его функции. Создается порочный круг постменопаузального метаболического синдрома.*

*К числу факторов метаболического синдрома в последние годы относят гомоцистеин [9]. Гомоцистеин – участник метаболизма одной из значимых аминокислот – метионина (рис. 1).*

*Повышение уровня гомоцистеина – гомоцистеинемия (гипергомоцистеинемия) может быть связана с наследственным дефицитом ферментов, обеспечивающих синтез метионина и метаболизм гомоцистеина. Приобретенная гипергомоцистеинемия – это результат влияния разных факторов – дефицита витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатов; гипертонической болезни, влияния тех или иных медикаментов и, наконец, старшего возраста с длительной постменопаузой.*

*Уровень гомоцистеина не зависит от концентрации в сыворотке липопротеинов. В то же время гипергомоцистеинемия приводит к повреждению стенок сосудов, десквамации эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению интимы. Высокие уровни гомоцистеина способствуют усилению агрегации тромбоцитов, нарушению динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами в сторону гиперкоагуляции с повышением частоты артериальных и венозных тромбозов.*

*Следует отметить, что состояние гемостаза у женщин в перименопаузе в целом остается*

Показатели	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
	М	m	М	m
Протромбиновый индекс, %	100,0	±18,12	98,0	±17,4
Фактор VII, %	113,0	±18,8	103,0	±22,3
Фактор VIII, %	129,0	±6,27	130,5	±21,9
Фибриноген, г/л	2,75	±0,78	3,75	±0,78
Антитромбин III, %	87,5	±7,84	97,5	±6,07
Фибринолитическая активность, %	6,52	±4,39	5,85	±3,08
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	207,5	±54,9	230,0	±15,68
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	119,0	±21,48	118,0	±13,07
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	123,5	±13,55	126,0	±7,01
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	112,5	±30,02	105,0	±15,52

недостаточно изученным, хотя гиперкоагуляция, тромбоцитарные нарушения и снижение противосвертывающего потенциала вносят определенный вклад в сосудистую патологию у пожилых [1, 7].

С целью оценки состояния микроциркуляторного гемостаза нами выполнено обследование женщин в перименопаузе, которым была назначена циклическая заместительная гормональная терапия препаратом Фемостон 2/10 (фирма «Солвей Фарма», Германия). В состав препарата (цикл – 28 дней) входит 2 мг/сут микронизированного эстрадиола (14 таблеток) и 2 мг/сут эстрадиола в сочетании с дидрогестероном 10 мг/сут (14 таблеток). Как известно, формула дидрогестерона близка к таковой у натурального прогестерона с очень небольшими изменениями, обеспечивающими хорошее всасывание препарата при оральном приеме.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 53 пациентки в возрасте 46-51 год, получающие цк-ЗГТ препаратом Фемостон в течение 1,0-2,5 лет. Всем пациенткам препарат назна-

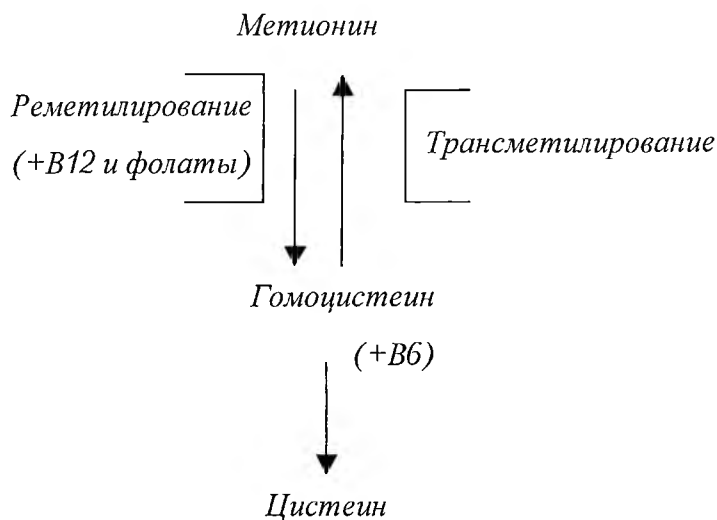
чался в связи с развитием тяжелого климактерического синдрома (индекс Куппермана 25-30 и более). У 31 отмечена сопутствующая соматическая и эндокринная патология: нестабильная гипертензия вплоть до гипертонической болезни IIa стадии, гипотиреоз, диабет II типа и др.

При гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании

не выявлено значительных отклонений в состоянии гениталий. По показаниям выполнено лечение эктопии шейки матки, вагинита и др. В случаях мено-метрорагии (у 7 пациенток) выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия.

При обследовании молочных желез у 23 пациенток диагностирована фиброзно-кистозная мастопатия.

Рис.1. Метаболизм метионина



Тромбоцитограмма с учетом фаз менструального цикла у женщин в перименопаузе (M ± m)					
Показатели	Физиологические колебания	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
		Дискоциты, %	81,5-91,6	75,3	±26,7
Дискоэхиноциты, %	5,4-14,2	18,3	±9,1	23,5	±12,2
Сфероциты, %	0,5-3,0	2,5	±1,3	4,5	±2,7
Сферозхиноциты, %	0-2,6	4,0	±2,2	15,0	±7,8
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9-17,7	24,7	±12,0	43,0	±24,0
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,1-7,4	11,3	±7,3	13,8	±8,2
Число малых агрегатов, %	1,8-3,9	4,5	±2,1	5,3	±3,2
Число средних и больших агрегатов, %	0,07-0,11	0,7	±0,4	1,1	±0,7

Таблица 3

Показатели гемостаза на фоне приема Фемостона (M ± m)			
Показатели	До ЗГЛ	ЗГЛ в течение года и более	
		«Эстрогеновая» фаза	«Прогестагеновая» фаза
Фактор V, %	121,3±27,5	119,7±31,8	124,4±36,5
Фактор VII, %	114,9±5,6	112,1±20,4	117,2±16,1
Фактор VIII, %	119,7±7,6	120,9±11,7	117,1±9,9
Фибриноген, г/л	3,4±0,3	3,2±0,6	3,5±0,7
Антитромбин III, %	98,2±2,3	99,4±4,1	97,6±5,2
Фибринолитическая активность, %	5,8±0,5	4,9±0,5	4,5±0,8

Уровень ФСГ перед началом лечения колебался в пределах 19,4-67,1 МЕ/л.

Все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата. Основными жалобами были дополнительная прибавка веса тела в первые 3-4 месяца приема (2-4 кг) и появление прорывных, нерегулярных кровоотделений. Лишь у 12 пациенток менструальноподобные кровоотделения происходили в первые 1-5 дней начала приема новой упаковки препарата (т.е. в начале условной «эстрогеновой» фазы). У подавляющего большинства (39) кровоотделение регуляр-

ного характера наблюдалось на 23-26 дни приема препарата, т.е. в конце условной «прогестагеновой» фазы. Отклонения от регулярных кровоотделений, более частые в первые 6-8 месяцев приема препарата, проявлялись в виде дополнительных 2-5 дневных периодов «мазни» или менструальноподобного кровотечения.

Для контроля за влиянием Фемостона на систему гемостаза исследованы коагулограмма и тромбоцитограмма, а также функция тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом, ристомицином, коллагеном. Тромбоцитограм-

ма или внутрисосудистая активация тромбоцитов по методу А.С. Шитиковой и соавт. (1996) позволяет оценивать состояние микроциркуляторного гемостаза по морфологии кровяных пластинок, оценивать количество их активированных форм и наличие микро-макроагрегатов.

### Результаты исследования

Двукратные исследования гемостаза в течение одного цикла выполнены у 10 здоровых женщин в возрасте 42-45 лет с регулярным менструальным циклом (контрольная группа) и у 32 пациенток,

Внутрисосудистая активация и агрегация тромбоцитов на фоне приема Фемостона ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	До ЗГЛ	ЗГЛ в течение года и более	
			«Эстрогеновая» фаза	«Прогестагеновая» фаза
Число тромбоцитов, $10^9/л$	145-325	220,8±15,6	218,7±17,4	224,6±10,1
Дискоциты, %	81,5-91,6	72,2±5,6	80,2±9,3	82,1±8,7
Дискоэхиноциты, %	5,4-14,2	17,7±2,1	15,0±4,2	14,2±6,3
Сфероциты, %	0,5-3,0	3,3±0,4	2,6±0,5	1,8±0,4
Сферозхиноциты, %	0,0-2,6	7,0±0,7	2,0±0,8*	1,9±0,5*
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9-17,7	27,7±2,2	19,8±3,2*	17,8±2,9*
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,1-7,4	12,0±1,4	8,3±1,5	7,7±1,3
Число малых агрегатов, %	1,8-3,9	5,0±0,5	4,1±0,6	3,8±0,6
Число больших агрегатов, %	0,07-0,11	0,8±0,1	0,4±0,1*	0,4±0,2*
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	80-120	122,0±4,2	118,7±9,9	119,4±10,4
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	80-120	127,5±4,4	124,0±11,2	121,6±11,0
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	80-120	119,8±6,2	116,5±6,9	118,1±9,7

\* –  $P < 0,05$ 

принимавших Фемостон в течение 1-2,5 лет. У здоровых женщин контрольной группы в разные фазы цикла не выявлено достоверных изменений характера коагулограммы и степени агрегации тромбоцитов, индуцированной различными реагентами: как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу все показатели оставались в пределах нормальных значений (табл. 1).

В то же время у них отмечено усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов как в фолликулярную, так и особенно в лютеиновую фазы цикла. Это свидетельствует о начале развития сосудистых проблем уже в возрасте после 40 лет: как известно, усиление функциональной активности тромбоцитов при условии неповрежденного, герметичного сосудистого русла наряду с гиперхолестеринемией и другими нарушениями гомеостаза является фактором, стимулирующим развитие атеросклероза, способствует

ухудшению микроциркуляции и др. В неактивном состоянии тромбоциты представляют собой овальные образования, называемые дискоцитами. Пул дискоцитов, то есть неактивных тромбоцитов, в замкнутой сосудистой системе составляет в норме 82-92%. У женщин старше 40 лет он уже несколько снижен в фолликулярную фазу и на 30% меньше во вторую фазу менструального цикла, то есть на фоне высоких концентраций в сыворотке крови прогестерона (табл. 2).

При активации дискоциты образуют отростки (дискоэхиноциты), меняют очертания (сфероциты, сферозхиноциты). Как видно из табл. 2, сумма этих активированных форм повышается у здоровых женщин в пременопаузе, становясь особенно значимой во 2-ю фазу цикла.

Активация тромбоцитов приводит к образованию малых и больших тромбоцитарных агрегатов, то есть скоплений, затрудня-

ющих микроциркуляцию. Число таких скоплений нарастает параллельно увеличению пула активированных форм тромбоцитов (см. табл. 2).

Указанные изменения тем более выражены в более старших возрастных группах, то есть в пери- и постменопаузе.

Как показали исследования, прием препарата Фемостон в течение 1,0-2,5 лет не оказывает влияния на коагуляционный гемостаз: остаются без изменений показатели гемостаза, активность антитромбина III и фибринолитическая активность крови (табл. 3).

Фактически не отмечено колебаний уровня прокагулянтов в период приема эстрадиола («эстрогеновая» фаза) и в период приема эстрадиола вместе с дидрогестероном («прогестагеновая» фаза). Вместе с тем следует считать приведенные параметры оценки гемостаза недостаточно информативными, что связано с избыточным содержанием проко-

**Внутрисосудистая активация тромбоцитов на фоне спонтанного менструального цикла (контроль) и на фоне приема Фемостона (M ± m)**

Показатели	Физиологические пределы (норма)	Лютеиновая фаза спонтанного цикла (контроль)	«Прогестагеновая» фаза (на фоне 1-2,5 лет приема Фемостона)
Дискоциты, %	81,5-91,6	57,0±19,7	82,1±8,7
Дискоэритроциты, %	5,4-14,2	23,5±12,2	14,2±6,3
Сфероциты, %	0,5-3,0	4,5±2,7	1,8±0,4
Сферозитоциты, %	0,0-2,6	15,0±7,8	1,9±0,5
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9-17,7	43,0±24,0	17,8±2,9
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,1-7,4	13,8±8,2	7,7±1,3
Число малых агрегатов, %	1,8-3,9	5,3±3,2	3,8±0,6
Число средних и больших агрегатов, %	0,07-0,11	1,1±0,7	0,4±0,2

агулянтов в плазме крови, необходимым для защиты от кровопотери. Поэтому, с нашей точки зрения, особое значение приобретают данные исследований микроциркуляторного или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, так как они позволяют надежно диагностировать сосудистые нарушения уже на их ранних этапах.

Анализ тромбоцитограмм выявил значимое улучшение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне приема Фемостона: отмечена тенденция к увеличению нормальных форм тромбоцитов – дискоцитов. Уменьшилось число активированных форм, особенно сфероцитов и сферозитоцитов. Соответственно уменьшились до нормальных значений сумма активированных форм и число агрегатов (табл. 4).

В исследовании М.А. Репиной и соавт. (2000) было показано, что на фоне 3-5-месячного приема Фемостона тенденция к нормализации тромбоцитограммы особенно заметна в «прогестагеновую» фазу, что свидетельствует о содружественном положительном воздействии на микроциркуляторное русло эстрадиола вместе с дидрогестероном. Это обстоя-

тельство особенно важно в связи с известным нежелательным влиянием большинства прогестагенов на сосудистую систему.

Как показывает настоящее исследование, достаточно длительный прием Фемостона (2,5 года) сохраняет положительный эффект дидрогестерона на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: динамика тромбоцитограммы в «прогестагеновую» фазу оказывается более благоприятной, чем в «эстрогеновую». Более того, влияние дидрогестерона на внутрисосудистую активацию тромбоцитов особенно очевидно при сравнении внутрисосудистой активации тромбоцитов, исследованной у здоровых женщин в лютеиновую фазу менструального цикла (контроль) с таковой в «прогестагеновую» фазу на фоне 1-2,5-летнего приема Фемостона. Результаты сравнения представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, положительный эффект дидрогестерона при его достаточно длительном циклическом приеме в составе препарата Фемостон способствует устранению внутрисосудистой активации тромбоцитов, регистрируемой у женщин после 40 лет:

нормализуется число дискоцитов (82,1±8,7%), снижается до нормальных значений сумма активированных тромбоцитов (17,8±2,9%). Возвращается к норме число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (7,7±1,3%), и число малых (2-3 тромбоцита) агрегатов (3,8±0,6%). Фактически в три раза снижается число средних и больших агрегатов: 0,4±0,2 и 1,1±0,7% соответственно у женщин, принимающих Фемостон, и пациенток в лютеиновую фазу спонтанного менструального цикла.

Таким образом, препарат Фемостон способствует нормализации повышенной в связи с возрастом внутрисосудистой активации тромбоцитов, являющейся серьезным фактором в развитии сосудистой патологии у пожилых. Уникальность препарата состоит в том, что добавление прогестагена дидрогестерона в качестве компонента циклического заместительного лечения не только не блокирует, но, напротив, усиливает положительный эффект эстрадиола на микроциркуляторный гемостаз.

## Литература

1. Репина М.А. Перспективы помощи женщине в периоде перименопаузы и постменопаузы // *Aqua Vitae*. – 1997. – №1. – С. 30-33.
2. Репина М.А., Зинина Т.А., Корзо Т.М. Фемостон как препарат для ЗГТ при выпадении функции яичников // *Журнал акушерства и женских болезней*. – №1. – 1999. – С. 94-101.
3. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Методические рекомендации. – СПб., 1996.
4. Gilabert J., Estelles A., Cano A. et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 1849-1854.
5. Kharitonov S., Logan-Sinclar R., Busset C., Shinebourne E. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 72. – P. 243-245.
6. Kohk K.K., Mincemoyer R., Bui M.N. et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 683-690.
7. Meade T., Imerson J., Hames A. et al. Menopausal status and haemostatic variables // *Lancet*. – 1983. – Vol. 71. – P. 23-24.
8. Sullivan J.M., Fowikes L.P. Estrogens, menopause and coronary artery disease // *Cardiol. Clin.* – 1996. – Vol. 14. – P. 105-116.
9. Vorhoef P., Stampfer M. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283-288.
10. Winkler U.H. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings // *Fibrinolysis*. – 1992. – Vol. 6. – P. 5-10.



А.Ф. УРМАНЧЕЕВА, В.М. МЕРАБИШВИЛИ,  
С.А. СЕЛЬКОВ, В.И. НОВИК, Г.Ф. КУТУШЕВА,  
Н.Р. САФРОНИКОВА, А.Э. ВОРОНЦОВА,  
А.С. ЛИСЯНСКАЯ, Г.Н. ВЕДЕНЕЕВА,  
В.А. ГОЛОВАНОВА, Ф.Р. КУТУЕВА,  
Д.Р. ЗЕЛЬДОВИЧ, Г.М. МАНИХАС,  
Э.К. АЙЛАМАЗЯН

Медицинская академия последипломного образования,  
НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова,  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта,  
Педиатрическая медицинская академия,  
Городской онкологический диспансер,  
г. Санкт-Петербург

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Материалом для исследования явились данные популяционного и госпитальных раковых регистров, цитологических и иммунологических лабораторий г. Санкт-Петербурга. Ежегодно в г. Санкт-Петербурге регистрируется более 350 новых случаев инвазивного рака шейки матки. С 1970 по 1991 гг. отмечалось постепенное снижение заболеваемости с 14,7 до 8,1 на 100 000 женского населения, однако впоследствии – неуклонный рост стандартизованных показателей до 9,9 в 1999 г. Тревожным фактом является увеличение числа так называемых «запущенных форм» рака шейки матки (III, IV стадий), особенно среди молодых женщин. В статье обсуждаются вопросы профилактики и ранней диагностики рака шейки матки, приводятся результаты цитологических и вирусологических обследований различных контингентов женщин г. Санкт-Петербурга.**



**ЖУРНАЛЬ  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

*Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женских гениталий. Ежегодно в мире выявляется более 400 000 новых случаев инвазивного рака шейки матки, при этом 75% из них приходится на развивающиеся страны. По данным МАИР (Международное агентство по изучению рака), наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости\* РШМ в 1990-е годы в мире зафиксированы в Зимбабве – 67,2 на 100 000 населения (‰), среди европейских стран в восточной части Германии – 21,2‰, тогда как наиболее низкие – в Финляндии – 3,6‰ [3]. В настоящее время в этиологии рака шейки матки значительная роль отводится папилломавирусной инфекции (HPV 16, 18, 31, 33, 35 и др. серотипов), передаваемой половым путем. Только в странах с проводимыми скрининговыми программами отмечается значительное снижение показателей заболеваемости раком шейки матки. Вместе с тем в последние годы в экономически развитых странах отмечен рост частоты возникновения рака шейки матки среди женщин молодого возраста. Более 40% больных инвазивным раком шейки матки умирают от прогрессирования заболевания в течение первых 5-ти лет с момента установления диагноза [4]. Вновь актуальными становятся вопросы профилактики и ранней диагностики рака шейки матки.*

### Цель

*Целью работы явилось изучение вопросов эпидемиологии и диагностики рака шейки матки в одном из мегаполисов России г. Санкт-Петербурге (5 млн населения) за период с 1980 по 1999 гг.*

### Материалы исследования

*Материалом для исследования послужили данные популяционного и госпитальных раковых регистров, цитологических и иммунологических лабораторий г. Санкт-Петербурга. Приводимые сведения раковых регистров касаются только инвазивных форм опухоли, так как в статистических программах современных популяционных раковых регистров как в нашей стране, так и за рубежом преинвазивный рак не внесен в графы отчетных форм.*

### Результаты

*На протяжении многих лет в г. Санкт-Петербурге регистрируются самые высокие в России уровни онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей, что связано с комплексом экологических и социально-экономических факторов, постарением населения города и рядом других причин. В 1999 году общие показатели онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге составили 400,1 на 100 000 населения, а в России 300,8. Вместе с тем, уровень заболеваемости женского населения раком шейки*

Таблица 1

Распределение больных раком шейки матки по стадиям в Санкт-Петербурге с 1986 по 1998 год (%)			
Годы / стадия	I-II	III	IV
1986	75,3	17,4	7,3
1990	69,3	22,0	8,7
1995	61,0	24,7	8,4
1997	47,8	31,0	14,3
1998	52,0	34,0	11,9

(у некоторых больных стадия заболевания не была установлена)

Таблица 2

Частота инфицированности папилломавирусами онкогенных типов (HPV-16, 18, 31, 33 и т.д.) среди 729 женщин в возрасте от 18 до 65 лет в г. Санкт-Петербурге			
Метод диагностики	Число женщин	HPV-	HPV+
ПЦР (полимеразная цепная реакция)	259 (100%)	184 (71,1%)	75 (28,9%)
НС-2 (молекулярная гибридизация-2)	470 (100%)	347 (73,8%)	123 (26,2%)
Всего	729 (100%)	531 (72,8%)	198 (27,2%)

матки в Санкт-Петербурге в 1999 году был несколько ниже, чем в Российской Федерации в целом; он составил 9,8‰ (в России – 11,3‰). В структуре онкологической заболеваемости женского населения Санкт-Петербурга в 1999 году рак шейки матки составил 3,6%, а в структуре смертности – 3,2%. Среди злокачественных новообразований женских гениталий рак шейки матки занимает третье место после рака эндометрия и рака яичников, тогда как в России пока остается на втором, уступая только раку эндометрия. Стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки в Санкт-Петербурге в 1998 равнялся 4,7, в России – 4,8‰. В структуре онкогинекологической смертности Санкт-Петербурга и России рак шейки матки находится на третьем месте после рака яичников и рака эндометрия [1, 2].

Ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируются более 350 новых случаев рака шейки матки. Средний возраст больных раком шейки матки в 1990-е годы в г.

Санкт-Петербурге составил 54,4 года. Каждая вторая-третья больная была моложе 50 лет, каждая пятая – моложе 40 лет, а больные старческого возраста (старше 75 лет) составили 13,7%. С

1980 по 1996 гг. отмечалось постепенное снижение стандартизованных показателей заболеваемости с 13,2‰ до 8,2‰ (рис. 1). Однако к 1999 году зафиксирован их подъем до 9,9‰ за счет

Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком шейки матки в Санкт-Петербурге с 1980 по 1999 годы (количество случаев на 100000 женского населения, ‰)

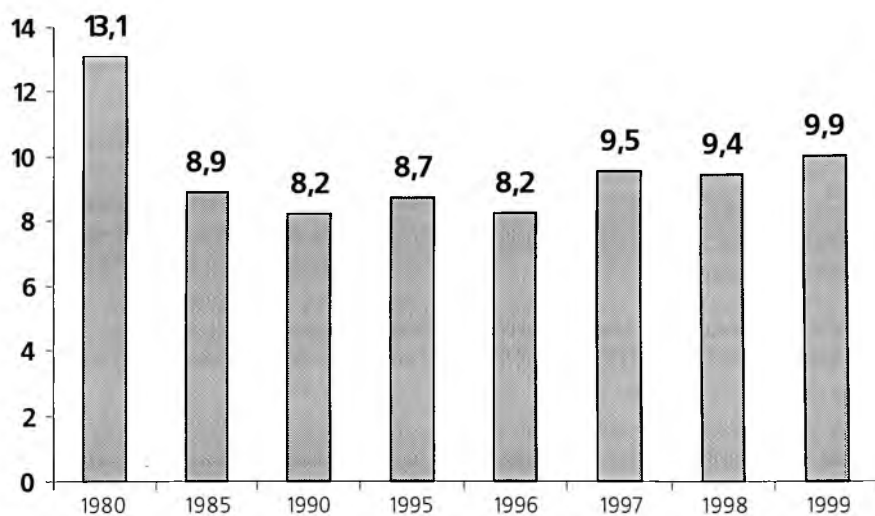


Таблица 3

Результаты углубленной диагностики среди инфицированных папилломавирусами онкогенных типов, выявленных методом HC-2 (n=123)

Заболевание шейки матки	Количество обследованных	%
Не выявлено	27	21,9
Доброкачественные (фоновые)	76	61,8
CIN2,3, в том числе <i>Ca in situ</i>	20 6	16,3 4,9
Всего	123	100

Таблица 4

Частота сопутствующих генитальных инфекций у инфицированных папилломавирусами онкогенных типов

Вид инфекции	%
Смешанная инфекция	31,3
Моноинфекция в том числе:	18,8
генитальный герпес	34,8
хламидиоз	31,3
гарднереллез	43,8
микоплазмоз	12,5
уреаплазмоз	6,3

увеличения заболеваемости женщины репродуктивного возраста: с 1980 по 1998 год в возрастной группе до 30 лет заболеваемость возросла с 0,6‰ до 2,9‰, с 30 до 39 лет с 9,3‰ до 11,6‰, а в возрастном интервале с 40 до 49 лет с 14,0‰ до 20,5‰. При этом в возрастных группах с 50 до 59 лет и с 60 до 69 лет отмечается значительное снижение заболеваемости. Среди женщин старше 70 лет уровень заболеваемости раком шейки матки на протяжении последних 20 лет оставался высоким.

Располагая данными МАИР за период с 1988 по 1992 годы по заболеваемости раком шейки матки в странах мира, мы представляем их в сопоставлении с показателями Санкт-Петербурга в 1999 году (рис. 2).

Ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируются более 200 случаев смерти от рака шейки матки. На протяжении последних двух десятилетий, несмотря на рост заболеваемости в последние годы, отмечено некоторое снижение показателей смертности от рака шейки матки с 5,6‰ до 4,7‰.

Снижение показателей смертности от рака шейки матки, несомненно, зависит от определенных успехов в лечении рака этой локализации, но, с другой стороны, нельзя не учитывать значительное изменение структуры смертности в Санкт-Петербурге в последнее десятилетие. В общей структуре смертности населения с 1993 года произошло снижение удельного веса смертности от злокачественных новообразований

за счет роста «устраняемых» причин смерти (отравлений алкоголем, убийств и других) и резкое повышение уровня смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанное с социально-экономическими изменениями в нашей стране.

О неблагоприятном состоянии проблемы рака шейки матки в Санкт-Петербурге в конце 1990-х годов свидетельствует резко возросшее число больных раком шейки матки с распространенным опухолевым процессом (III и IV ст.). При сопоставлении данных 1986 и 1999 гг. отмечено снижение доли больных I-II стадии с 75,6% до 50,1%, увеличение числа больных III стадии с 17,4% до 34,7%, а IV стадии – с 7,3% до 13,8%. (табл. 1). Учитывая степень распространения опухолевого процесса к моменту установ-

Причины обращения сексуально активных подростков к гинекологу (n=425)

Причины обращения	Количество обратившихся	%
Беременность	149	35,1
Патологические бели и дизурические расстройства	111	26,1
Нарушения менструального цикла	47	11,1
Генитальные бородавки	26	6,1
Боли внизу живота	32	7,5
Профилактические осмотры	38	8,9
Другие причины	22	5,2
Всего	425	10

ления диагноза, а также отказ от лечения некоторых больных, чаще всего старческого возраста, специальное лечение проводится менее 90% заболевших раком шейки матки. Большинство больных раком шейки матки, подвергавшихся лечению, получали только лучевую терапию (69,0%) или лучевую терапию в комбинации с хирургическим вмешательством (15,5%). Операция как самостоятельный метод лечения была выполнена только 15,5% больным.

При ретроспективном анализе установлено, что только у 12%

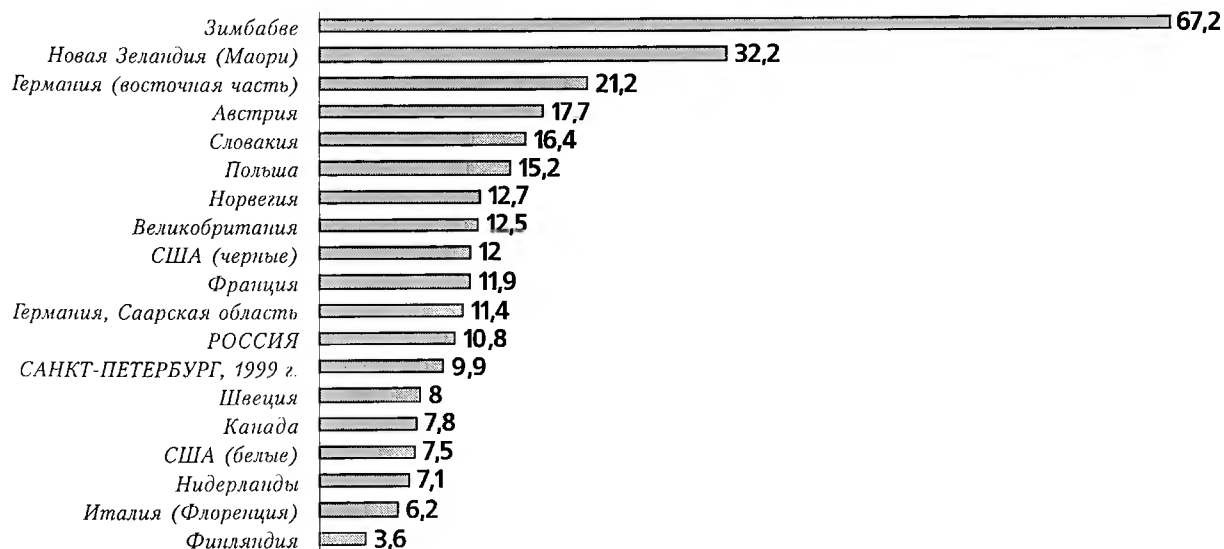
больных рак шейки матки был выявлен на профилактических осмотрах.

Рост заболеваемости инвазивным раком шейки матки, особенно среди молодых женщин г. Санкт-Петербурга, и выявление почти у половины больных «запущенных» форм заболевания явилось, по нашему мнению, следствием уменьшения объемов массовых профилактических гинекологических осмотров женского населения с проведением цитологического скрининга. Это приводит к низкому уровню выявления, а следовательно, и

лечения преинвазивных форм рака шейки матки (CIN – cervical intraepithelial neoplasia), когда можно вылечить практически 100% больных.

В настоящее время в популяционном раковом регистре Санкт-Петербурга формируется база данных на все случаи преинвазивного рака шейки матки. Так, в 1997 году было зарегистрировано только 137 случаев преинвазивного и 367 инвазивного рака шейки матки (соотношение 1:2,7), в 1998 г. 120 преинвазивного и 383 инвазивного (1:3,2). В странах с хорошо

Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в мире в 1990-е годы (число случаев на 100000 женского населения), ‰



**Возраст сексуального дебюта сексуально активных девочек-подростков и число сексуальных партнеров (n=425 обследованных)**

Возраст сексуального дебюта	Количество обследованных	%
12-13	20	4,7
14	75	17,6
15	162	38,1
16	130	30,5
17	38	8,9
<b>Количество сексуальных партнеров</b>		
1	123	28,9
2-3	160	37,6
4-5	70	16,4
6 и более	72	16,9

налаженными скрининговыми программами данное соотношение носит обратный характер: 2:1 или 4:1. Средний возраст больных преинвазивным раком шейки матки был 42,1 год, что на 12 лет моложе среднего возраста всех больных инвазивным раком и на 6 лет – больных раком шейки матки I стадии. Это еще раз подтверждает тот факт, что время прогрессии рака шейки матки от преинвазивных форм (CIN3) до инвазивных превышает 5 лет.

Цель онкологического скрининга – выявление при массовом обследовании населения опухоли на доклиническом этапе заболевания в стадии предрака или начального рака. Ввиду низкой эффективности скрининговых программ для многих опухолей в настоящее время экспертами ВОЗ регламентированы скрининги только для нескольких злокачественных опухолей: рака молочной железы, легкого, толстой кишки, предстательной железы и рака шейки матки. Цитологический скрининг рака шейки матки остается «золотым стандартом» в онкологии. Профилактика и ранняя диагностика рака шейки матки включает 2 этапа: 1) массовое цитологическое обследование женщин на про-

филактических осмотрах, 2) углубленная диагностика при выявлении патологии (кольпоскопия, биопсия). Успех цитологического скрининга рака шейки матки зависит от его организации.

В г. Санкт-Петербурге в 1977 году были созданы 6 межрайонных цитологических лабораторий, которые могут обеспечить сегодня менее половины необходимого объема цитологического обследования женского населения Санкт-Петербурга. До настоящего времени не решен вопрос о возрастном составе населения, подлежащего цитологическому скринингу, и периодичности его проведения. В различных странах интервалы между скринингами колеблются от одного года до пяти лет. По нашему мнению, интервал между цитологическими скринингами не должен превышать два-три года, и обследование должны проходить все женщины с возраста начала половой жизни, оптимально с 20 до 65 лет.

Эффективность цитологического скрининга во многом зависит от его чувствительности и колеблется от 66% до 83%. Причиной ложноотрицательных ответов остается не столько ошибочная интерпретация цитологических

данных, сколько плохой забор материала для цитологического исследования. Не менее важным является проведение 2-го этапа обследования, а именно прицельной биопсии в случае обнаружения патологии при цитологическом исследовании. По данным одной из цитологических лабораторий города, только 70% женщин, у которых при цитологическом исследовании был заподозрен рак шейки матки, выполнялась биопсия с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала.

С середины 1990-х годов в Санкт-Петербурге многие крупные диагностические лаборатории с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и молекулярной гибридизации 2-го поколения (НС-2) идентифицируют папилломавирусы онкогенных серотипов, при выявлении которых рекомендуется углубленное кольпоскопическое и морфологическое (цитологическое и гистологическое) исследование. Эти методы молекулярной генетики следует как можно шире внедрять в клиническую практику для профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. Основанием для такого заключения могут служить полученные нами ранее данные попу-

Спектр генитальной инфекции у сексуально активных подростков (n= 425)

Нозологическая форма	Количество обследованных
Сифилис	5
Гонорея	13
Трихомоноз	17
Хламидиоз	12
Микоплазмоз	11
Уреаплазмоз	8
Гарднереллез	14
Кондиломы	19

Таблица 8

Частота генитальной вирусной инфекции и CIN 1,2 среди сексуально активных подростков в зависимости от числа сексуальных партнеров (n= 425)

Число сексуальных партнеров	Число обследованных	Частота генитальной вирусной инфекции	Частота CIN1,2
1-3	283 (100%)	54 (19,1%)	6 (2,2%)
Более 3	142 (100%)	60 (42,3%)	13 (9,2%)
Всего	425 (100%)	129 (30,3%)	19 (4,5%)

ляционного исследования в г. Санкт-Петербурге, в ходе которого наблюдались 729 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, обратившихся в женские консультации по различным причинам [3]. У 198 женщин (27,2%) была выявлена инфицированность папилломавирусами онкогенных серотипов (табл. 2). Наиболее высокая инфицированность этими папилломавирусами (36,5%) отмечалась среди женщин с различными патологическими изменениями шейки матки. При углубленном обследовании 123 женщин с папилломавирусной инфекцией только у 21,9% не было выявлено патологии шейки матки, у 61,8% обнаружены доброкачественные фоновые заболевания, а у 16,3% были диагностированы внутриэпителиальные неоплазии 2-й и 3-й степени выраженности (CIN2, CIN3). У 4,9% женщин был выявлен преинвазивный рак (Ca in situ), что значительно выше,

чем в целом по женской популяции (табл. 3).

Необходимо отметить, что среди женщин, инфицированных папилломавирусами онкогенных серотипов, определялась высокая частота других инфекционных факторов. По нашим данным, в этой группе женщин у 34,8% была выявлена герпетическая инфекция, у 31,5% – хламидиоз, у 43,8% – гарднереллез, у 12,5% – микоплазмоз, у 6,3% – уреаплазмоз. Смешанная инфекция превалировала над моноинфекцией (31,3% и 18,8% соответственно) (табл. 4). Высокий уровень инфицированности папилломавирусами онкогенных серотипов зафиксирован в возрастной группе женщин от 20 до 30 лет.

В настоящее время установлено, что риск заболеть раком шейки матки наиболее высок у женщин promискуитетной группы (раннее начало половой жизни,

частая смена сексуальных партнеров, наличие инфекций, передающихся половым путем). Нами были обследованы 425 сексуально активных девочек-подростков, обратившихся в медицинские подростковые центры г. Санкт-Петербурга. Причиной обращения девочек-подростков к гинекологу преимущественно была нежелательная беременность или различные инфекции (табл. 5). Возраст сексуального дебюта, число сексуальных партнеров и частота гинекологических инфекций представлены в табл. 6. Обращает на себя внимание высокая частота различных генитальных инфекций в этой группе обследуемых (табл. 7). При цитологическом исследовании шейки матки у 129 из 425 сексуально активных девочек-подростков (30,3%) были выявлены койлоциты – особый вид клеток, указывающих на наличие вирусной инфекции, при этом у 19 из 425

диагностированы CIN1,2 (4,5%). Следовательно, из 129 случаев генитальной вирусной инфекции, выявленной у сексуально активных подростков, уже в 14,8% была обнаружена дисплазия легкой или умеренной степени выраженности. Среди девочек-подростков, у которых количество сексуальных партнеров было менее трех, частота вирусной инфекции составила 19,1%, у 2,2% выявлена CIN 1,2; при количестве сексуальных партнеров более трех вирусная инфекция была у 42,3% и у 9,2% – CIN 1,2 (табл. 8).

Таким образом, анализ негативной динамики заболеваемости раком шейки матки в последние годы в г. Санкт-Петербурге (увеличение заболеваемости, особенно в молодом возрасте, и поздняя диагностика) указывает на необходимость возобновления массовых цитологических программ, а также, возможно, и вирусологических – для выявления папилломавирусов канцерогенных серотипов. Однако в Санкт-Петербурге, как и в стране в целом, отсутствует центр, который мог бы координировать и контролировать скрининг рака шейки матки. Для повышения эффективности скрининга рака шейки матки представляется необходимым создание общероссийской программы, регламентирующей его организацию и проведение с учетом всех факторов, которые будут способствовать успешной профилактике и ранней диагностике опухолей шейки матки.

## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М., 2000. – 284 с.

2. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге в 1996 году / Под ред. Мерабишвили В.М. – СПб, – 1999. – 219 с.

3. Сельков С.А, Веденева Г.Н., Урманчеева А.Ф., Лисянская А.С.,

Неровня Р.С., Рiskeвич С.И., Донченко Л.М., Бабкин П.О. Современные подходы к ранней диагностике рака шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000, вып. 1, том XLI, – С. 15-18.

3. Cancer Incidence in Five Continents // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1997. – Vol.7. – № 143.

4. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1999. – № 151.

\* Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности – число случаев на 100 000 женского населения с учетом возрастного состава; за стандарт принят Мировой стандарт распределения населения, рекомендуемый МАИР (‰).

\*\* Относительная выживаемость онкологических больных – показатель, выраженный через отношение наблюдаемой выживаемости к ожидаемой для общей популяции той же возрастнo-половой структуры (%).

РИСТО ЭРККОЛА

Кафедра акушерства и гинекологии  
Университета г. Турку,  
Финляндия

## ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Механизм возникновения преэклампсии до сих пор остается неясным. Однако признано, что генетические факторы как материнского, так и отцовского происхождения могут определять развитие этого грозного осложнения беременности. На современном этапе обоснованно утверждать, что преэклампсия является осложнением беременности, связанным с нарушением процесса инвазии трофобласта и изменением характера гемодинамики в спиральных артериях миометрия. Доказано, что процесс инвазии трофобласта координируется совокупностью действия цитокинов, различных факторов адгезии и роста. Нарушение функции эндотелия как преплацентарных сосудов, так и сосудов самой плаценты, вероятно, является следствием, а не причиной развития преэклампсии, патофизиологические механизмы которой еще недостаточно изучены. Только после выяснения всех механизмов и процессов, приводящих к нарушению инвазии трофобласта, которые в свою очередь вызывают изменения функции эндотелия сосудов, появится реальная возможность разработки методов патогенетической профилактики и лечения преэклампсии.

ЖУРНАЛЬ  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Множество существовавших и существующих поныне теорий этиопатогенеза преэклампсии отражают или общие представления, характерные для различных этапов медицины, или этапы развития биохимических или биофизических технологий. В разное время считалось, что первопричиной развития преэклампсии могут служить различные патологические состояния, такие как нарушение синтеза половых гормонов, катехоламинов, кортизола, вазопрессина, прогестерона, изменения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Однако к настоящему времени стало ясно, что основой развития преэклампсии является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. Современные представления о патофизиологии развития преэклампсии представлены на рисунке 1.

### Наследственные факторы преэклампсии

Наследственную теорию развития преэклампсии впервые опубликовал Leon Cheslen в 1978 г. Его исследования показали, что у сестер и дочерей женщин, беременность которых осложнялась преэклампсией, частота развития этого осложнения была больше в 2,5 раза по сравнению с ее популяционной частотой. При этом было отмечено, что у невесток этих женщин, живших в одинаковых социально-экономических условиях, увеличения частоты преэклампсии не наблюдалось (табл. 1).

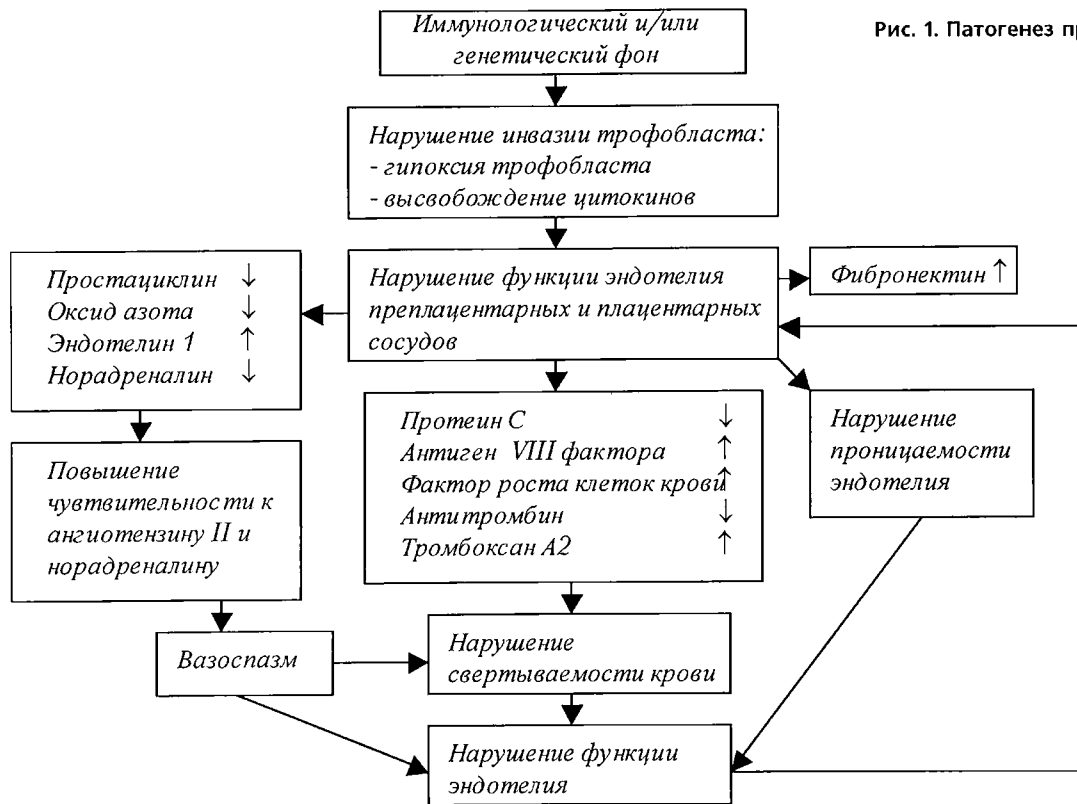
Обнаружено, что развитие преэклампсии определяют мутации генов, расположенных в 1-ой, 3-ей, 9-ой или 18-ой хромосомах (Hayward et al., 1992). Мутация гена, расположенного на 1-ой хромосоме и ответственного за регуляцию синтеза ангиотензина, может вызвать значительное усиление синтеза этого вазоактивного агента. Для оксида азота подобный ген располагается на 7-ой хромосоме. Его мутации определяют существенное повышение артериального давления у пациенток. Harrison et al. (1997) полагают, что нарушение строения длинного плеча 4-ой хромосомы также является одной из причин развития преэклампсии.

Исследования генеалогического дерева женщин, перенесших преэклампсию во время беременности, позволили предположить, что наследование факторов, определяющих это осложнение, происходит по женской линии или является следствием мутаций *de-novo* на самых ранних этапах развития эмбриона (Arngimsson et al., 1995).

Однако в то же время было показано, что частота развития преэклампсии у женщин-монозиготных близнецов была неодинакова (Thornton and Onkwode, 1991). Кроме того, проведенное в Норвегии исследование роли мужского фактора выявило, что частота развития преэклампсии у вторых жен мужчины повышалась в 1,8 раза, если у первых было отмечено подобное осложнение беременности (Lie et al., 1998). Эти данные не позволяют исключить влияния наследственности по отцовской линии на частоту развития преэклампсии. Это подтверждает тот факт, что при пузырьном заносе участие наследственности по



Рис. 1. Патогенез преэклампсии



отцовской линии выражено значительно. Так, при этой патологии 2/3 генетического материала в триплоидном наборе хромосом имеет отцовское происхождение, что сопровождается развитием преэклампсии в 12 раз чаще, чем при отсутствии аномалий кариотипа (табл. 1).

Несмотря на очевидность генетической предрасположенности к развитию преэклампсии, приходится констатировать, что до сегодняшнего момента не выявлено конкретного гена, детерминирующего развитие этого осложнения беременности. Вероятно, только определенные факторы генотипа эмбриона в сочетании с особенностями взаимодействия трофобласта и клеток эндометрия матери определяют нарушения его инвазии и развитие преэклампсии.

### **Инвазия трофобласта в спиральные артерии миометрия**

Развитие хориона в первом триместре беременности сопро-

вождается существенным снижением сосудистого сопротивления кровотоку в спиральных артериях. Уже в самом начале неосложненной беременности трофобласт, разрушая клетки эндометрия, внедряется в его толщу и, проникая через базальный слой, достигает спиральных артерий миометрия. Клетки цитотрофобласта постепенно замещают эндотелий спиральных артерий, что впоследствии приводит к исчезновению мышечных и соединительнотканых слоев этих сосудов. В течение первого триместра беременности просветы спиральных артерий за пределами места развития хориона постепенно тромбируются, сначала в децидуальном слое, а затем и на некотором их протяжении в толще миометрия, что происходит в течение первых недель второго триместра беременности.

Вследствие описанных изменений в процессе имплантации диаметр спиральных артерий увеличивается в среднем в 4 раза, они принимают вид тонкостенных

полостей, которые могут значительно увеличивать свой объем при повышении давления крови, что имеет значение в поддержании гемодинамического баланса межворсинкового кровотока.

При беременности, течение которой осложняется развитием преэклампсии, в процесс инвазии трофобласта вовлекается существенно меньшее число спиральных артерий. В этом случае инвазия трофобласта ограничена по времени только первым триместром беременности; проникновения клеток цитотрофобласта в стенки сосудов миометрия во втором триместре не происходит. Следствием этого является сохранение мышечного слоя стенок спиральных артерий, которое приводит к нарушениям регуляции маточно-плацентарной гемодинамики. В клетках мышечного слоя спиральных артерий появляются жировые включения; увеличиваясь, они вызывают жировое перерождение и постепенную гибель мышечных клеток. Постепенное объединение погибших клеток мышеч-

Факторы риска развития преэклампсии	
Показатель	Степень риска
Первые роды по сравнению с повторными	6
Первая беременность по сравнению с повторной	3
Эклампсия у родственников:	
у матери	3,5
у сестры	4,5
Преэклампсия у родственников:	
у матери	4
у сестры	7
Преэклампсия у предыдущего партнера мужа	1,8
Отсутствие предохранения от беременности в течение 4-х по сравнению с 12-ю месяцами	12
Аномалии развития матки	6
Избыточный вес $\geq 40\%$	3
Гипертония	12
Хронические заболевания яичников	10
Диабет	4
Двойня	4
Многоплодие	12
Отек плода	12
Трисомия 13 у плода	12

ного слоя спиральных артерий приводит к образованию атером, чего никогда не наблюдается при неосложненном течении беременности (Rijpenborg et al., 1998).

### Участие цитокинов в регуляции инвазии трофобласта

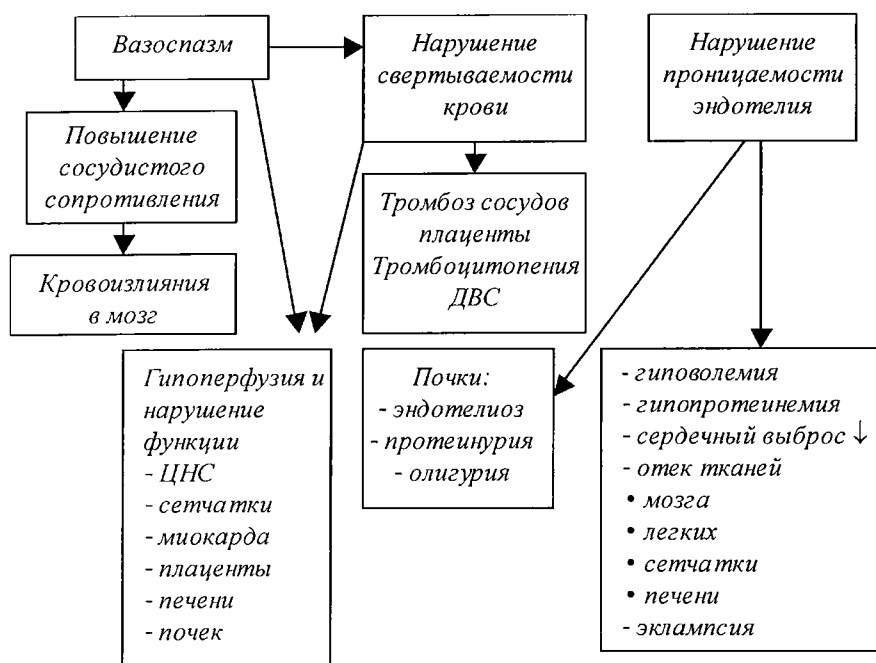
Клетки плаценты, также как и эмбриона, на 50% содержат гетерологическую для матери генетическую информацию, а следовательно, их ткани являются чужеродными для ее организма. Долгое время был не ясен вопрос – почему организм матери не отторгает генетически чужеродную ткань плаценты? Ранее считалось, что в трофобласте отсутствуют необходимые для реакции отторжения чужеродной ткани лей-

коцитарные антигены 1-го и 2-го класса. Однако в 1995 г. McMaster и соавторы в клетках цитотрофобласта, находящихся в спиральных артериях миометрия, обнаружили ген, детерминирующий образование HLA-G-антигена. Эта же группа исследователей показала, что при низком, около 2%, напряжении кислорода в культуре трофобластов, которое соответствует его содержанию в клетках децидуальной ткани, клетки трофобласта делятся и располагаются компактно. При увеличении напряжения кислорода в культуре до 20%, как это имеет место в непосредственной близости от спиральных артерий миометрия, клетки цитотрофобласта начинают мигрировать, модулируя процесс инвазии трофобласта

(Genbatchev et al., 1997). Таким образом, исследование показывает, что повышение содержания кислорода является одним из пусковых факторов начала инвазии цитотрофобласта в просветы артериальных и венозных сосудов миометрия.

При неосложненной беременности в клетках цитотрофобласта в процессе инвазии снижается содержание специфических для них адгезивных молекул, при этом они начинают образовывать адгезивные молекулы, типичные для клеток эндотелия сосудов. Это приводит к тому, что клетки цитотрофобласта изменяются в соответствии с клетками эндотелия сосудов матери, проникая в них и постепенно их замещая (Zhou et al., 1997a).

Рис. 2. Патофизиология нарушений, способствующих преэклампсии



В регуляции процесса инвазии трофобласта принимают участие различные классы цитокинов. Иммунологические исследования выявили в зоне инвазии наличие интерлейкинов 1 и 2, эпидермального фактора роста, колониестимулирующего фактора роста (CSF), трансформирующего фактора роста  $\beta$  и туморонекротического фактора  $\alpha$  (Rijnenborg et al., 1998). Однако механизм их участия в регуляции инвазии трофобласта до настоящего времени остается до конца не ясным.

### Отсутствие молекул адгезии цитотрофобласта – причина нарушения инвазии?

С точки зрения выяснения этиологии преэклампсии особенно важным является получение ответа на вопрос, почему при этом осложнении беременности в процессе инвазии трофобласта не происходит адекватной миграции клеток цитотрофобласта в сосуды миометрия. Исследователи пытались найти объяснение этому в антигенной активности материнских

тканей, в особенностях образования цитокинов и факторов роста в месте плацентации, а также в отсутствии необходимых для инвазии ферментов. Так, при развитии преэклампсии в ткани плаценты было выявлено отсутствие  $\alpha$ -1-интегрина и металлопротеина-9 клеточной матрицы. Кроме того, установлено, что у 7 пациенток, перенесших преэклампсию, содержание фактора роста эндотелия сосудов было достоверно снижено как в миометрии (Cooper et al., 1996), так и в сосудах других органов (Lyll et al., 1997). Вероятно, снижение концентрации цитокинов обуславливает недостаточное образование металлосодежащих и сериновых протеаз, а также коллагеназ 4 типа, что нарушает механизм инвазии и ведет к развитию преэклампсии (Shimonowitz et al., 1996).

Однако в последние годы выяснено, что структура молекул адгезии клеток цитотрофобласта, необходимых для нормального течения процесса инвазии, значительно нарушается, приводя к патологии процесса инвазии трофобласта, что, вероятно, и определяет

развитие преэклампсии (Zhou et al., 1997).

### От нарушения инвазии трофобласта к повреждению функции эндотелия?

Повреждение функции эндотелия сосудов, по-видимому, обусловлено нарушением высвобождения цитокинов, попадающих в системный кровоток из плаценты (Roberts et Redman, 1993). Это нарушение высвобождения цитокинов определяет недостаточную степень инвазии трофобласта и функционально связанной с ней недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения. Последняя, в свою очередь, ведет к нарушению транспорта кислорода и питательных веществ к клеткам ткани плаценты и обуславливает хроническое кислородное и энергетическое голодание плода. Синцитиотрофобласт является источником попадания в системное кровообращение матери мельчайших фрагментов ворсинок хориона. Как было показано, добавление клеток ворсин хориона в культуру клеток эндоте-

Таблица 2. Профилактика преэклампсии на различных стадиях

Первичная этиопатогенетическая профилактика	Предимплантационное генетическое консультирование Иммунотерапия Предохранение от наступления беременности
Профилактика сосудистых нарушений	Предупреждение нарушения функции эндотелия
Симптоматическое лечение преэклампсии	Коррекция артериального давления Коррекция нарушений свертывающей системы крови Коррекция функциональных нарушений деятельности органов и систем Прерывание беременности

лия нарушает процесс их культивации, что дает основание считать, что и *in vivo* клетки ворсин хориона могут нарушать функцию эндотелия сосудов (Knight et al., 1998). Ранее даже существовала теория о том, что хориальные клетки при попадании в значительном количестве в системный кровоток матери могут быть причиной развития у нее эклампсии. Впоследствии эта теория не была подтверждена, однако то, что в крови пациенток, страдающих преэклампсией, количество клеток ворсин хориона достоверно больше такового у женщин при неосложненной беременности, является доказанным.

Молекулы липопротеинов, особенно низкой плотности, также могут оказывать повреждающее воздействие на клетки эндотелия сосудов. Как было показано, их концентрация во время беременности существенно увеличивается, что одновременно с падением концентрации альбумина может явиться причиной нарушения функции эндотелия сосудов, что и было выявлено в эксперименте *in vitro* (Arbogast et al., 1994, Vigne et al., 1997).

Эндотелий сосудов является местом синтеза оксида азота (NO), который стимулирует образование внутриклеточного циклического гуанидинтрифосфата.

Ранее полагали, что концентрация NO при развитии преэклампсии должна быть снижена по

сравнению с неосложненным течением беременности. Однако применение препаратов-доноров NO при лечении преэклампсии было неэффективным. Кроме того, было показано, что избыток продуктов метаболизма NO может вызывать нарушение функции эндотелия сосудов. Так, при распаде оксида азота образуется сильный, длительно живущий оксидант пероксинитрит (ONOO), повреждающий эндотелий (Myatt et al., 1990). Это отрицательное воздействие значительно усиливается в случае недостатка супероксиданиона, дезактивируемого под действием супероксиддисмутазы (SOD) (Beckman et al., 1990).

Дополнительным фактором повреждения клеток эндотелия сосудов могут являться перекиси липидов – свободные кислородные радикалы, образующиеся в процессе метаболизма свободных ненасыщенных жирных кислот. Кроме того, показано, что у беременных женщин при развитии преэклампсии повышается концентрация железа в сыворотке крови (Entman and Richardson, 1983). Свободные ионы железа легко вступают в реакцию с супероксидом и липоперекисями; при этом возникают высокоактивные радикалы кислорода, что усиливает оксидативный стресс. При неосложненной беременности возможностей антиоксидантной системы достаточно для связывания свободных радикалов, тогда как при разви-

тии преэклампсии ее способность связывать свободные радикалы обычно уменьшается, по крайней мере в плаценте (Poranen et al., 1996).

Характерным проявлением нарушения функции эндотелия сосудов является активизация тромбоцитарного звена гемостаза и функциональной активности лейкоцитов, а также повышение тонуса сосудов, что приводит к повышению сосудистого сопротивления кровотоку. Лейкоциты посредством молекул адгезии связываются с клетками эндотелия сосудов, увеличивая тем самым затраты кислорода (Lyll et al., 1994) и высвобождение лизосомальных ферментов (Harlan, 1987). Этот процесс у пациенток при преэклампсии сопровождается прогрессирующим высвобождением из эндотелия сосудов плаценты свободных молекул адгезии (Burrows et al., 1994) и повышением их концентрации в периферическом кровотоке (Austgulen et al., 1997).

### Следствия нарушения функции эндотелия

Непосредственная причина нарушений функции эндотелия сосудов полностью до настоящего времени не ясна, хотя следствия этих нарушений достаточно хорошо изучены. Липоперекиси оказывают выраженное воздействие на равновесие в системе тромбоксан-простациклинов, стимулируя образование первых и затормаживая

синтез последних. Нарушение равновесия в этой системе приводит к повышению сосудистого тонуса. Чрезмерное увеличение концентрации тромбоза повышает агрегационную активность тромбоцитов, которые концентрируются в месте пораженного эндотелия, образуя локальные тромбы. Появление локальных тромбов, отложение фибрина снижают перфузионную способность сосудистой сети плацентарной ткани, следствием чего может явиться образование в ней инфарктов. Разрушение клеток эндотелия приводит к высвобождению эндотелина-1, концентрация которого в периферической циркуляции у беременных при преэклампсии достоверно увеличивается (Taylor et al., 1990). Следствием повышения концентрации эндотелина-1 в периферической циркуляции в совокупности с активизацией внутрисосудистого свертывания крови приводит к нарушениям ее циркуляции в яичниках, печени, мозге и других органах, следствием чего является развитие локальной тканевой гипоксии и связанных с этим комплексом побочных осложнений (Morris et al., 1996).

### **Перспективы в лечении преэклампсии**

Современные методы лечения преэклампсии направлены на профилактику развития ее поздних осложнений (Erkkola, 1997). Так как развитие заболевания обусловлено нарушением процесса имплантации на ранних стадиях беременности, приводящим к повреждению функции эндотелия, на современном этапе перспективным является разработка новых методов лечения на этапе имплантации и первых периодов развития плаценты. Хотя за последние годы о физиологии имплантации тробласта получено большое количество интересных фактов, цельное представление об этом процессе еще не сформировано. Отсутствие данных о многих механизмах этого процесса не позволяет разработать эффективные

методы коррекции их нарушений. Вероятно, в будущем будут найдены методы, позволяющие влиять на функциональную активность молекул адгезии и цитокинов, однако их разработка потребует серьезных экспериментальных и клинических исследований (табл. 2).

Нарушения функции эндотелия сосудов теоретически можно предотвратить воздействием на уровень оксидативного стресса. Для этого могут быть использованы антиоксиданты, например, витамины E и C, убихинон, флавоноиды, глутатион. Однако достоверных результатов клинической эффективности антиоксидантной профилактики и терапии преэклампсии до настоящего времени не получено.

Большое внимание исследователей было уделено широко распространённому антиоксиданту – ацетилсалициловой кислоте. Она не только снижает активность циклооксигеназы и таким образом препятствует синтезу арахидоновой кислоты (Wang and Walsh, 1995), но в то же время является эффективным дезагрегантом. Тем не менее проведение многочисленных рандомизированных исследований не позволило выявить эффективность применения малых доз этого препарата в целях профилактики и лечения преэклампсии (Darling, 1998).

Другим потенциально эффективным методом профилактики нарушений функции эндотелия сосудов может явиться устранение патологического влияния эндотелина-1 и повышение в циркуляции концентрации NO. Ряд препаратов, влияющих на синтез эндотелина, уже доступны для проведения опытных исследований. Общее содержание NO в тканях организма вполне достаточно и его повышение путем добавления L-аргинина не показало свою эффективность в целях профилактики преэклампсии. При применении доноров NO, таких как глицеронитраты и нитропруссиды, а также препараты, замедляющие его

распад, таких как гуанозинфосфаты, не получено четких клинических доказательств того, что повышение концентрации NO может влиять на развитие преэклампсии. С точки зрения первичной профилактики крайне актуально выявление генов предрасположенности к этому осложнению беременности. Очевидно, что за развитием преэклампсии стоит ошибка в кодировании одного или нескольких генов. Теоретически, воздействуя на экспрессию этих генов, можно разработать методы ранней профилактики этого осложнения беременности. Весьма вероятно, что новый век станет временем использования подобного подхода в профилактике и лечении как преэклампсии, так и многих других заболеваний.

### **Литература**

1. Arbogast B.W., Leeper S.C., Merrick R.D., Olive K.E., Taylor R.N. Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? *Lancet*, 1994; 343:340-1.
2. Arngrimsson R., Bjornsson H., Geirsson R. Analysis of different inheritance patterns in pre-eclampsia / eclampsia syndrome. *Hypertension Pregnancy*, 1995; 14:27-38.
3. Austgulen R., Lien E., Vince G., Redman C. W. G. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997; 71: 53-8.
4. Beckman L.S., Beckman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.: USA*, 1990; 87: 1620-4.
5. Burrows T.D., King A., Loke Y.W. Expression of adhesion molecules by vascular trophoblast and decidual endothelial cells: implications for vascular invasion during implantation. *Placenta*, 1994; 15:21-33.
6. Chesley L.C. *Hypertensive disorders in pregnancy*. New York:

Appleton-Century-Crofts, 1978.

7. Cooper J.C., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S., Palmer C.R., Smith S.K. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1996; 103:1191-6.

8. Darling M. Low-dose aspirin not for pre-eclampsia. *Lancet*, 1998; 352:342.

9. Entman S.S., Richardson L.D. Clinical applications of the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983; 146:568.

10. Erkkola R. Can preeclampsia be predicted and prevented? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997; Suppl. 164: 98-100.

11. Genbacev O., Zhou Y., LudJow J.W., Fisher S.J. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*, 1997; 277:1669-72.

12. Harlan J.D. Neutrophil-mediated vascular damage. *Acta Med. Scand.*, 1987; Suppl. 715: 123-9.

13. Poranen A.-K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*, 1996; 17: 401-5.

14. Roberts J.M., Redman C.W.G. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet*, 1993; 341: 1447-54.

15. Shimonowitz S., Hurwitz A., Dushnik M., Adashi E.Y., Anteby E., Yagel S. Cytokine-mediated regulation of type IV collagenase expression and production in human trophoblastic cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 3091-6.

16. Thornton J.G., Onwude J.L. Pre-eclampsia: discordance among identical twins. *BMJ*, 1991; 303: 1241-2.

17. Vigne J.L., Murai J.T., Arbogast B.W., Jia W., Fisher S.J., Taylor R.N. Elevated nonesterified fatty acid concentrations in severe preeclampsia shift the isoelectric characteristics of plasma albumin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3786-92.

18. Vince G. S., Starkey P.M., Austgulen R., Kwiatowski D.,

Redman C.W.G. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995; 102: 20-5.

19. Wang Y., Walsh S.W. Aspirin inhibits both lipid peroxides and throm-boxane in preeclamptic placentas. *Free Radic. Biol. Med.*, 1995; 18:585-91.

20. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J. Clin. Invest.* 1997(b); 99: 2152-64.

21. Zhou Y., Fisher S.J., Janatpour M. et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion. *J. Clin. Invest.* 1997(a); 99: 2139-51.

22. Harrison G.A., Humphrey K.E., Jones N., et al. A genomewide linkage study of preeclampsia / eclampsia reveals evidence for a candidate region 4q. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 60: 1158-67.

23. Hayward C., Livingstone J., Holloway S., et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming an autosomal recessive inheritance. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 0: 749-57.

24. Knight M.; Redman C.W.G., Linton E.A., Sargent I.L. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998; 105: 632-40.

25. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ*, 1998; 316: 1343-7.

26. Lyall F., Greer I.A., Boswell F., Fleming R. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997; 104: 223-8.

27. McMaster M.T., Librach C.I., Zhou Y., et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J. Immunol.*, 1995; 154: 3771-8.

28. Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1994; 101: 669-74.

29. Morris N.H., Eaton B.M., Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1996; 103:4-15.

30. Myatt L., Rosenfeld R.B., Eis A.L., Brockman D.E., Greer I., Lyall F. Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension*. 1996; 28: 488-93.

31. Makila U.M., Ylikorkala O. Prostaglandiinit ja tromboksaani raskau-den aikana. *Duodecim*, 1984; 100: 1065-71.

32. Pijnenborg R., McLaughlin P.J., Vercruyse L., Hanssens M., Johnson P.M., Keith Jr.J.C., Van Assche F.A. Immunolocalization of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the placental bed of normotensive and hypertensive human pregnancies. *Placenta*: 1998; 19: 231-9.

Ю.В. ЦВЕЛЕВ, И.Б. ГОДА

Кафедра акушерства и гинекологии  
им. А.Я. Красовского  
Военно-медицинской академии,  
г. Санкт-Петербург

## Воин, врач, ученый (К 100-летию со дня рождения профессора Р.Р. Макарова)



**Врач, будь внимателен к  
больной и милосерден!  
Сделай для больной так, как ты  
бы желал для себя, если бы  
оказался на ее месте.  
(Р.Р. Макаров, 1969 г.)**



**ЖУРНАЛЬ  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

*Роман Романович Макаров родился 12 июня 1901 года в деревне Витино Петергофского уезда Петербургской губернии, в многодетной крестьянской семье, в которой кроме него было еще 9 детей.*

*После начального училища он в 1915 г. поступил в Петроградскую военно-фельдшерскую школу при Военно-медицинской академии, окончил ее в 1919 году и был направлен в действующую Красную Армию – на Южный фронт. Служил помощником лекаря (лекпомом) в отдельном кавалерийском дивизионе 13 армии (сначала в эпидемическом отряде, затем – в передовом перевязочном отряде). В дальнейшем кавалерийский дивизион вошел в состав Конного корпуса, после чего была сформирована 11 кавалерийская дивизия I Конной Армии, в которой Р.Р. Макаров продолжал службу до 1925 года. За эти годы он участвовал в боях на Южном и Польском фронтах, против банд Махно и других бандитских формирований на Украине и в Белоруссии, а с 1922 по 1925 гг. на Туркестанском фронте против басмачей. В 1920 году в бою под станцией Казачий Егорлык был контужен, но остался в строю и продолжал выполнять свои обязанности лекнома. В том же году Р.Р. Макаров был награжден Грамотой Военного Совета I Конной Армии, подписанной К.Е. Ворошиловым и С.М. Буденным: «Революционный военный совет Первой Конной армии в исторические дни праздника первой годовщины Армии вручает Вам настоящий документ как свидетельство Вашей самоотверженной работы в рядах Пер-*

*вой Конной армии и победы рабоче-крестьянской власти на благо великого дела мировой пролетарской революции ... выражает уверенность, что и впредь Вы будете высоко держать знамя рабоче-крестьянской власти и останетесь неутомимым борцом за полный успех пролетарской революции» [1].*

*С 1925 по 1930 гг. Р.Р. Макаров по путевке учился в I Ленинградском медицинском институте, по окончании которого в течение 3-х лет работал заведующим райздравотделом и врачом-организатором участковой больницы в селении Энбекши Казахского района Алма-Атинской области, а затем заведующим больницей в селении Лезье Мгинского района Ленинградской области.*

*В 1933 году – поступление в аспирантуру при акушерско-гинекологической кафедре I Ленинградского Медицинского института, где в 1936 г. он под руководством профессора К.К. Скробанского защитил кандидатскую диссертацию. После защиты диссертации Р.Р. Макаров был призван в ряды Красной Армии, назначен старшим врачом стрелкового полка, а затем для прохождения дальнейшей службы переведен в акушерско-гинекологическую клинику профессора К.М. Фигурнова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.*

*В период Финской кампании (1939-1940 гг.) военврач Р.Р. Макаров работал хирургом военного полевого госпиталя, сформированного Военно-медицинской академией. С началом Великой Отечественной войны в 1941 г. он был отозван из ВМА в действующую*

армию и направлен на полуостров Ханко в качестве хирурга 8 отдельной стрелковой бригады (командир Н.П. Симоняк). В дальнейшем бригада была переименована в 136 стрелковую дивизию, сформирован отдельный медико-санитарный батальон, командиром которого был назначен Р.Р. Макаров. Роман Романович вспоминал: «... Меня вызвал к себе Н.П. Симоняк. Он сидел, склонившись над картой, широкоплечий, крепкий. Поднял большую голову, пристально посмотрел на меня черными глазами, немного помолчал. Потом вдруг сказал: “Ну, коли ты старый солдат, то принимай и командование медсанбатом”» [1]. Война на всю жизнь подружила командира дивизии Героя Советского Союза Николая Павловича Симоняка и врача Романа Романовича Макарова.

После прорыва блокады Ленинграда в январе 1943 года дивизия генерала Н.П. Симоняка, в которой служил Р.Р. Макаров, была переименована в 63 гвардейскую. Окончание войны для гвардии полковника медицинской службы Р.Р. Макарова ознаменовалось своеобразным приключением, когда в Прибалтике, под Тукумсом, в мае 1945 г. он, будучи безоружным, подошел к немецким окопам и сказал: «Гитлер капут». Этого оказалось достаточно, чтобы солдаты, оставив винтовки, с поднятыми руками стали выходить из окопов. Боевой путь Р.Р. Макарова отмечен рядом высоких правительственных наград: орденами Ленина, Красного Знамени, Отечественной войны I и II степеней, дважды орденом Красной Звезды, многими медалями. По окончании войны он был откомандирован на кафедру акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, где продолжал службу до февраля 1970 г.

С Академией связаны три десятилетия его жизни и деятельности, где на кафедре, руководимой профессором К.М. Фигурновым, Р.Р. Макаров прошел все ступени профессионального роста от ординатора до профессора

[11]. После защиты докторской диссертации «О влиянии острых интоксикаций некоторыми БОВ на беременность и лактацию» (1950) и получения звания профессор (1958) он с 1962 по 1968 г. был заместителем начальника кафедры, затем – исполняющим обязанности заведующего кафедрой до ухода на пенсию в 1970 году. Профессор В.П. Баскаков, работавший на кафедре с Р.Р. Макаровым более 20 лет, вспоминает: «Роман Романович обладал огромной работоспособностью. Даже работая над докторской диссертацией (в период сбора материала, проведения сложных экспериментов на животных, при оформлении работы) он не потратил для этого ни одного дня основной работы. Научные изыскания выполнялись за счет вечернего и ночного времени, а также очередного календарного отпуска».

Профессору Роману Романовичу Макарову были особенно присущи преданность любимой специальности и ответственность за порученное дело. Профессор В.П. Баскаков отмечает: «Мне посчастливилось работать с Романом Романовичем с 1947 по 1970 гг. В памяти сохранились следующие черты и особенности его личности. Доброта – основная черта его характера, заботу о здоровье пациентов он ставил превыше всего. Эти качества он пронес через всю свою жизнь. Наряду с этим он был очень требовательным и принципиальным по отношению к себе и сотрудникам, особенно, если решались вопросы лечения больных. Роман Романович никогда не оставлял без внимания тяжелых больных и не уходил домой, нередко задерживаясь до поздней ночи, пока больная не будет прооперирована или не будет точно установлен диагноз и не отработана тактика лечения. Высокая ответственность Р.Р. Макарова была характерной чертой всей его деятельности: лечения больных, организации учебного процесса, решения хозяйственных вопросов и др. Будучи заместителем начальника

кафедры, ему очень часто приходилось брать на себя груз и ответственность заведования кафедрой (чтение лекций, разбор больных), так как профессор Г.И. Довженко очень часто болел. Одно время командование Академии ставило вопрос об отстранении Г.И. Довженко от заведования кафедрой, и только благодаря Роману Романовичу, который в случае необходимости брал все заботы на себя, удалось отстоять заведующего кафедрой. Все сложные вопросы, особенно конфликтные ситуации между сотрудниками, Р.Р. Макаров решал в присутствии всего врачебного состава кафедры, чаще всего на утренних конференциях, высказывал свое принципиальное мнение о сути дела и в конце обсуждения призывал спорящих пожать друг другу руки и больше не ссориться».

«Нельзя не отметить, – подчеркивает В.П. Баскаков, – его доброго отношения к молодым и начинающим врачам, адъюнктам и преподавателям. Он всегда показывал, что нужно делать, требуя правильного исполнения от обучаемых, но всегда без унижения достоинства последних». Не случайно, что именно молодым специалистам посвящены «Клинические лекции по избранным главам акушерства и гинекологии» и «Оперативная гинекология», чтобы «существенно облегчить их самостоятельную деятельность и способствовать усовершенствованию» [9]. Эти труды и в настоящее время пользуются достаточно большим спросом.

Первой монографией профессора Р.Р. Макарова является труд «Внематочная беременность» (1958). Необходимо отметить, что на то время сведения о внематочной беременности были представлены в основном в виде журнальных статей или отчетов лечебных учреждений за определенный период времени. Крупных трудов по данной проблеме в отечественной литературе было относительно немного: «К учению о внематочной беременности»



(Змиградский К.К., 1886), «Материалы к учению о внематочной беременности» (Отт Д.О., 1893), «Клиника трубной беременности» (Александров А.В., 1930), «Клиника внематочной беременности» (Канторович Л.И., Шатерник В.Н., 1936), «Клиника внематочной беременности» (Аловский А.Д., 1945). Перечисленные труды преимущественно представляли собой отдельные главы по диагностике или лечению внематочной беременности. Роману Романовичу в своей монографии удалось охватить проблему эктопической беременности в целом, представив современные на то время данные по анатомии и физиологии женских половых органов, особенно маточных труб, классификацию анатомических и клинических форм внематочной беременности, подробно разобрал этиологические факторы эктопии плодного яйца. Клиническая картина заболевания описана автором с учетом патологической анатомии внематочной беременности и изменений в организме женщины. В диагностике заболевания приводятся данные о симптомах и способах выявления как нарушенной (разрыв трубы, трубный аборт), так и прогрессирующей трубной беременности. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике внематочной беременности с другими неотложными гинекологическими и хирургическими заболеваниями. В лечении внематочной беременности Р.Р. Макаров являлся сторонником выполнения тубэктомии, однако он приводит клинические примеры успешных органосохраняющих операций при трубной беременности.

Роман Романович с глубоким уважением относился к своему учителю Константину Михайловичу Фигурнову. Уже после смерти Константина Михайловича появляются их совместные труды: в 1963 г. – 1 выпуск «Клинических лекций по избранным главам акушерства», в 1965 г. – 2 выпуск «Клинических лекций по

избранным главам акушерства» и в 1969 г. – «Клинические лекции по избранным главам гинекологии». Книги составлены на основании поликлинических и клинических наблюдений за беременными, роженицами и гинекологическими больными. Необходимо отметить, что каждая тема «Клинических лекций ...» включает разнообразные случаи из практики, что позволяет рассматривать их как практическое руководство для молодого или начинающего врача. Книга не только содержит практические сведения и советы, но освещает многие вопросы теоретического характера, что позволяет читателю расширить кругозор знаний по акушерству и гинекологии. Полученный за опубликованные труды гонорар был передан Р.Р. Макаровым вдове Константина Михайловича, находившейся в то время в затруднительном материальном положении.

В дальнейшем в соавторстве с профессором А.А. Габеловым в 1977 г. опубликована монография «Оперативная гинекология», а в 1979 г. – ее второе издание. В книге изложены хирургические методы лечения различных гинекологических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Помимо описания техники операций рассматриваются показания и противопоказания к хирургическому лечению, особенности доступов к патологическим очагам. Освещены вопросы хирургической анатомии применительно к этим доступам. Описана техника операций на промежности, влагалище и шейке матки, внутренних половых органах, а также методики выполнения специальных диагностических приемов (гистеросальпингография, тазовая флебография, тазовая прямая лимфография, различные виды лапароскопии). В отдельном разделе представлена тактика комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей гениталий.

Профессор Роман Романович Макаров – автор более 120 науч-

ных трудов. Основными направлениями его научных исследований были проблемы патологического течения беременности (ранние и поздние токсикозы – разработал метод лечения рвоты беременных тяжелой степени с помощью общеукрепляющей терапии, 1954 г.), влияние ионизирующей радиации и интоксикаций БОВ на беременность и плод (в эксперименте) и специфические функции женского организма, обезболивание родов, хирургическое лечение опухолей гениталий, диагностика и лечебная тактика при внематочной беременности, вопросы организации акушерской и гинекологической помощи женщинам-военнослужащим в военное время. Его глубокие знания по общей истории акушерства и гинекологии в различных странах в разные эпохи развития человечества отражены в первой главе многотомного руководства по акушерству и гинекологии [3].

Р.Р. Макаров был сторонником органосохраняющих операций и считал, что «мы не можем согласиться ... о принципиальном расширении объема хирургического лечения миом матки и, как А.И. Серебров, считаем, что нельзя у 98 женщин экстирпировать матку только потому, что у 2 из 100 может развиться карцинома в оставленной шейке. По нашим данным, эта возможность еще реже». Действительно, изучение им отдаленных результатов операции надвлагалищной ампутации матки, произведенной в клинике 414 женщинам по поводу миомы матки, показало, что рак культи шейки матки возник только у 1 из оперированных больных через 7 лет после операции [4]. Это дало основание прийти к выводу о том, что экстирпация матки по поводу фибромиомы должна иметь свои показания, а именно – одновременные заболевания шейки матки (эрозия, эктропион и т.п.).

По воспоминаниям многих коллег-трудников клиники профессор Р.Р. Макаров был не только образцом трудолюбия, простоты,

душевной щедрости, совестливости, но и начисто был лишен эгоизма, лицемерия, тщеславия и корыстолюбия. «Еще на одном качестве Романа Романовича нельзя не остановиться, – считает В.П. Баскаков. – Я имею в виду его доброту и хлебосольство. Он иногда приглашал сотрудников на дачу или домой, и, несмотря на трудное время, стол буквально ломился от еды и напитков. Роман Романович был необыкновенно скромным в личной жизни и обязательным по отношению к людям, к которым он обращался с какими-либо просьбами. Однажды ему посоветовали купить запасные колеса для личного «Москвича», в связи с чем он обратился с просьбой к нескольким торговцам автозапчастями. Через некоторое время ему привезли 5 колес, и хотя только одно из них подходило к его машине, Роман Романович купил все колеса, чтобы не обидеть людей, к которым он обращался с просьбой. Точно такая же история повторялась неоднократно с покупкой елок перед Новым годом. Из принесенных елок (по его просьбе) Роман Романович покупал все. Для дома оставлял одну, а остальные раздавал друзьям и знакомым».

Оставив службу в Академии, Роман Романович не прерывал связи с кафедрой, продолжал в течение еще длительного времени консультировать больных в Максимилиановской лечебнице. Роман Романович Макаров прожил 93 года трудной, но интересной и насыщенной жизни. Скончался в мае 1994 года. Похоронен в Санкт-Петербурге.

#### Литература

1. Военный врач (1966, №22; 1968, №6; 1988, №6-7; 1991, №20).
2. Макаров Р.Р. Внематочная беременность. – Л.: Медицина, 1958.
3. Макаров Р.Р. Очерк общей истории развития акушерства и гинекологии // Многотомное руководство по акушерству и гинекологии. – М.: Госиздат, 1961.

–Т.1. –С. 11-53.

4. Макаров Р.Р. Отдаленные результаты операции надвлагалищной ампутации матки, произведенной по поводу фибромиомы матки // Патология родов и некоторых гинекологических заболеваний: Труды ВМедА им. С.М. Кирова. – Т.183. – 1967. – С. 119-124.
5. Макаров Р.Р., Фигурнов К.М. Клинические лекции по избранным вопросам акушерства. – Вып. 1. – Л.: Медицина, 1963.
6. Макаров Р.Р., Фигурнов К.М. Клинические лекции по избранным вопросам акушерства. – Вып.2. – Л.: Медицина, 1965.
7. Макаров Р.Р., Фигурнов К.М. Клинические лекции по избранным главам гинекологии. – Вып.1. – Л.: Медицина, 1969.
8. Макаров Р.Р. Женщине о здоровье. Л.: Медицина, 1973.
9. Макаров Р.Р., Габелов А.А. Оперативная гинекология. Руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1977.
10. Макаров Р.Р., Габелов А.А. Оперативная гинекология. – М.: Медицина, 1979.
11. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798-1998). – СПб.: Наука, 1998. – С. 38.

**Внимание!**

**Порядок подписки на второе полугодие 2001 года**

1. Переведите в адрес редакции "Журнал акушерства и женских болезней" соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, г. Санкт-Петербург, Автовская ул., д.17, 5-й этаж,  
«Журнал акушерства и женских болезней». Подписка на 2-е полугодие 2001 года.  
Телефон отдела распространения (812) 184-97-51(50). E-mail: jowd@mail.wplus.net.  
Выезд агента по подписке в ЛПУ Санкт-Петербурга.

2. Заполните подписной купон и вместе с квитанцией почтового перевода переишлите в адрес редакции.

3. Правила оформления подписки через агентство "Роспечать". Индекс издания 38497

4. Стоимость подписки на второе полугодие 2001 года (2 номера):

- 20 долларов США – для зарубежных подписчиков;
- 170 рублей – для индивидуальных подписчиков РФ и СНГ;
- 100 рублей – для предприятий и организаций РФ и СНГ.



**Внимание!**

**Подписка на монографию профессора Е.Ф.Киры  
"Бактериальный вагиноз"**

В монографии освещаются вопросы видового и количественного состава биоценоза половых путей, биологические свойства отдельных анаэробных и аэробных микроорганизмов, их ассоциаций, особенности смешанных популяций, заболевания и состояния, связанные с нарушением биоценоза половых путей. Монография восполнит возникший пробел в диагностике и лечении бактериального вагиноза.

**Порядок подписки**

1. Переведите соответствующую сумму почтовым переводом по адресу:

198152, г. Санкт-Петербург, Автовская ул., д. 17, 5-й этаж, ООО «Нева-Люкс».  
Подписка на монографию профессора Е.Ф. Киры "Бактериальный вагиноз"  
Телефон отдела распространения (812) 184-97-51(50). E-mail: jowd@mail.wplus.net.

2. Заполните подписной купон и вместе с квитанцией почтового перевода переишлите в адрес редакции.

3. Стоимость подписки 120 рублей.

**ПОДПИСНОЙ КУПОН**

Прошу оформить подписку на  
“Журнал акушерства и женских болезней” на второе полугодие 2001 года.

Количество экземпляров \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Почтовый адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_

К купону прилагается квитанция почтового перевода № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_  
на сумму (прописью) \_\_\_\_\_ (дата)



**ПОДПИСНОЙ КУПОН**

Прошу оформить подписку на  
монографию профессора Е.Ф. Киры “Бактериальный вагиноз”

Количество экземпляров \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Почтовый адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

К купону прилагается квитанция почтового перевода № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_  
на сумму (прописью) \_\_\_\_\_ (дата)

**«Журнал акушерства и женских болезней» публикует научно-методические статьи, обзоры литературы, оригинальные исследования, интересные клинические наблюдения, казуистику и другие материалы, посвященные актуальным вопросам акушерства, гинекологии, перинатологии, а также по другим дисциплинам, имеющим отношение к здоровью женщины. При направлении работ убедительно просим вас придерживаться следующих правил публикации в нашем журнале.**

1. К рассмотрению принимаются работы только с визой руководителя.

2. Статьи должны быть представлены в редакцию на дискете в формате Word/or Windows (версии 6.0 или 7.0) и в распечатанном виде.

Статью следует напечатать на одной стороне листа через 2 интервала, не более 30 строк на страницу. Размеры полей: верхнее — 20 мм, правое — 10 мм, левое и нижнее — не менее 20 мм каждое. В редакцию направляют два экземпляра рукописи, в том числе обязательно первый машинописный экземпляр.

3. На первой странице вначале пишутся инициалы и фамилия автора, название статьи. С новой строки указывают полное название учреждения, из которого вышла работа, фамилию руководителя учреждения, кафедры и т.д. В конце статьи обязательно должны быть фамилия, имя, отчество (полностью) автора, его адрес с шестизначным почтовым индексом, телефон (телефакс или электронная почта), собственноручная подпись. Коллективная статья должна иметь подписи всех авторов. Каждая статья должна иметь на отдельном листе реферат (резюме) — 1/2 страницы машинописного текста на русском и английском языках. Также на английском языке представляется полное название статьи.

4. Объем оригинальных статей не должен превышать 20-25 тыс. знаков (8 страниц машинописи). Объем лекций, обзорных статей, методических материалов может достигать 40-45 тыс. знаков (до 16 стр. машинописи, включая список литературы).

5. Иллюстративный материал (фотографии цветные и черно-белые), рисунки, слайды, чертежи, диаграммы должны быть обязательно в двух экземплярах. Фотографии, представляемые на глянцевой бумаге, размером 9 × 12 см, должны быть контрастными, рисунки

— четкими, чертежи и диаграммы — выполнены тушью на кальке или ватмане. В случае необходимости каких-либо обозначений они должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На обороте каждого рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх и низ рисунка (простым карандашом без нажима).

На отдельной странице печатаются подписи к рисункам со всеми обозначениями.

6. Таблицы печатаются на отдельных страницах.

7. В статье могут применяться только общепринятые сокращения и аббревиатуры.

8. К статье прилагается список литературы, напечатанный на отдельном листе с указанием фамилии авторов и названия статьи. Цитированные литературные источники должны быть пронумерованы в алфавитном порядке, вначале отечественные (или переводные), затем иностранные. В тексте номера ссылок помещают в квадратные скобки. Библиографическое описание должно соответствовать ГОСТу 7.1-84. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы — не более 50.

9. Редакция оставляет за собой право:

а) отбора статей для публикаций;  
б) сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала;

в) внесения изменений в текст, не искажающих смысл статей.

10. К статье прилагаются сведения об авторах:

- а) Ф.И.О. полностью;
- б) учреждение, город, страна;
- в) должность, ученое звание, степень.

**РЕДАКЦИЯ**

Ассоциация акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также редакционный совет приглашают всех специалистов к активному сотрудничеству.

Мы надеемся, что наш вновь возродившийся «Журнал акушерства и женских болезней» станет любимым, а главное — полезным и необходимым для тех, кто стоит на защите здоровья Женщины, прекраснейшей части человечества.



**ЖУРНАЛЬ  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**