OL Opinion Leader

лидер мнений

Опухоль — не приговор для репродукции

Академик РАН, доктор медицинских наук

СУХИХ
Геннадий Тихонович

~ С. 04 ~

4 (6) 2017

ОНКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКЦИЯ

- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий смертность у оперированных пациентов[1,2]
- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий риск тромбоза глубоких вен* по сравнению с гепарином[3]
- **Фраксипарин не повышает** риск развития кровотечений по сравнению с НФГ[4]
- **Фраксипарин имеет сравнимую эффективность и меньший риск** кровотечений, чем эноксапарин у пациентов с колоректальным раком[5,6]
- **Фраксипарин** (кальциевая соль надропарина) переносится** лучше эноксапарина натрия[7]

* Бессимптомные ТГВ; ** Локальная переносимость

1. Geerts W. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 381-453. **2.** Franco Piovella and Marisa Barone. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. European Oncological Disease. Volume 4 issue 1, 2008; **3.** Mismetti P et al. Meta analisis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913–30; **4.** European Fraxiparine Study Group. Comparison of a LMWH and UFH for the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The EFS Group. Br J Surg. 1988; 75: 1058-63; **5.** Simonneau G et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006(4): 1693-1700; **6.** Сравнение эффективности в отношении ВТЭО между Фраксипарином и эноксапарином в данном исследовании статистически не подкреплено, однако эноксапарин не доказал преимуществ перед Фраксипарином; **7.** Albanese C et al. Comparison

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФРАКСИПАРИН, *раствор для подкожного введения, 9500 МЕ анти-Ха/мл. Международное непатентованное название:* надропарин кальция. *Показания к применению:* Профилактика тромбоэмболических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности) в условиях отделения интенсивной терапии. Лечение тромбоэмболий. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. *Способ применения и дозы: профилактика тромбоэмболии:* Общая хирургия: Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2 - 4 часа до операции, затем 1 раз в день. Продолжительность лечения не менее 7 дней. Ортопедические операции: дозировка в зависимости от массы тела больного (начальная доза за 12 ч до операции, следующая через 12 ч после операции, затем до 3-его дня после операции 1 раз в сутки: до 50 кг – 0,2 мл, 50 – 69 кг – 0,3 мл, более 70 кг – 0,4 мл; с 4 дня: до 50 кг – 0,3 мл, 50 – 69 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл), подкожно. Минимальный срок терапии составляет 10 дней. Пациенты с высоким риском тромбообразования, как правило, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Фраксипарин назначается подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела (до 70 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл). Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования. *Лечение тромбоэмболии:* Фраксипарин назначается подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов), обычная продолжительность курса – 10 дней. Доза зависит от массы тела больного - из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела. *Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе:* Доза Фраксипарина должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа и веса пациента (до 50 кг – 0,3 мл, до 69 кг – 0,4 мл, 70 кг и более – 0,6 мл). Фраксипарин вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. В случае если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, могут быть введены дополнительные небольшие дозы Фраксипарина. У больных с повышенным риском кровотечения сеансы диализа могут проводиться с использованием половинной дозы препарата. *Нежелательные реакции:* Очень часто – кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Часто – повышение уровня печеночных трансаминаз, носящее обычно транзиторный характер. *Противопоказания:* Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС–синдрома, не вызванного гепарином; органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; внутричерепное кровоизлияние; острый септический эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбоэмболий; детский возраст (< 18 лет). *особые указания:* см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. *Условия отпуска из аптек:* по рецепту. *Регистрационный номер:* П N 015872/01. *Держатель регистрационного удостоверения:* Аспен Фарма Трейдинг Лимитед. 3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия. *Дата обновления:* июль 2017. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.*

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФРАКСИПАРИН!

Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя: ООО «Аспен Хэлс».123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6/2, этаж 31. Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону: +7 (495) 108 02 40. www.aspenpharma.com RU-NAD-0517-0100

aspen RUSSIA реклама

OL Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Медицинский редактор
ЛИДИЯ ТУМБИНСКАЯ
Макет, дизайн, верстка
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Корректор
МАРИНА БАЛАБАНОВА
Фотограф
АЛЕКСАНДР ИЗОТОВ

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303 от 01 июля 2016 года.
Учредитель: **Анна Гурчиани**

125412, г. Москва, ул. Ангарская, д. 55, оф. 6 / **+7 (926) 317-4445**

opinionleaderjournal@gmail.com

www.opinionleaderjournal.com

Журнал распространяется бесплатно среди врачей. 18+

Подписано в печать **20.09.2017**

Журнал отпечатан в ООО «Буки Веди»: Ленинский проспект, д. 4, стр. 1 А 119049, Москва, Россия

Тираж **3000 экз.**

Фото на 1-й странице обложки: **Академик РАН Г. Т. Сухих**

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале Opinion Leader, допускается только по согласованию с редакцией.

ОНКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКЦИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

4 (6) 2017

ТЕМА НОМЕРА:
Онкология и репродукция

Содержание

04–11
КРУПНЫМ ПЛАНОМ
Г. Т. Сухих /
Наша миссия – внедрять лучшие технологии

12–19
КРУПНЫМ ПЛАНОМ
Л. А. Ашрафян /
Рак. Бесконечный путь познания

20–22
ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
В. И. Киселев, Л. А. Ашрафян /
Эпигенетика

25–30
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
А. Н. Сенча /
Новое в диагностике

31–34
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
Н. В. Машинец, В. Н. Демидов, Ю. Л. Подуровская, А. А. Буров, А. И. Гус /
Совершенствование пренатальной диагностики

СОДЕРЖАНИЕ

35–37

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

А. И. Корнев /

Позитронно-эмиссионная томография в диагностике онкологических заболеваний женской репродуктивной сферы

38–43

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В. Г. Быченко /

Выбор и планирование органосберегающего лечения в гинекологии

44–52

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Е. С. Ворошилина /

Актуальные вопросы диагностики ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

54–59

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Р. Г. Шмаков, А. И. Ахмедова, Е. С. Полушкина /

Онкогематологические заболевания и беременность

60–63

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Р. Г. Шмаков, М. В. Волочаева, Ю. С. Голицына, А. И. Ахмедова /

Онкогинекологические заболевания и беременность

64–67

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

С. М. Пронин, Г. Н. Хабас, Е. Г. Новикова /

Возможности органосохраняющего лечения начального рака эндометрия

68–73

ПРОФИЛАКТИКА

В. В. Родионов, А. А. Сметник /

Возможности профилактики рака молочной железы у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2

74–78

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова, Л. В. Тумбинская /

Принципы диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в акушерско-гинекологической практике

80–84

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Д. Ю. Арутюнян /

Жить дальше!

86–89

ИННОВАЦИИ

Ю. А. Романов /

На что способны клетки

90–91

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

92

УЧЕБНАЯ ЧАСТЬ

Обучающие программы

II НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

14-16 ФЕВРАЛЯ 2018
МОСКВА

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Тенденции заболеваемости предрака и рака опухолей органов женской репродуктивной системы за последние 20 лет
- Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии – прикладные аспекты
- Управление наследственными раковыми синдромами
- Способна ли современная профилактика в онкологии стать частью национальной программы (вакцинация, вторичная профилактика, третичная профилактика)
- Экономические преимущества профилактики и ранней диагностики
- Ранний рак и ранняя диагностика в онкогинекологии – концепция, организация, зона ответственности
- Скрининг в онкогинекологии, который реализуется акушером–гинекологом
- Современная ультразвуковая диагностика в гинекологии и онкогинекологии
- Современная эндоскопическая диагностика и терапия в гинекологии и онкогинекологии
- Этиология и патогенез – что нового
- Трофобластическая болезнь
- Ранний рак шейки матки. Принципы органосохраняющего лечения – широкий диапазон возможностей или отсутствие единого взгляда
- Ранний рак эндометрия. Органосохраняющее лечение: у кого, когда и как?
- Ранний рак яичников. Концепция и возможности органосохраняющего лечения – отсутствие понимания при огромном желании
- Молочная железа в разные периоды женщины
- Как лучше диагностировать патологические процессы в молочной железе: маммография или сонография?
- Доброкачественные заболевания молочной железы: может ли активная тактика стать лучшей профилактикой?
- Лекарственная терапия при раке молочной железы: варианты и как долго?
- Рак яичников, принципы лечения. Взгляд химиотерапевта и хирурга
- Местно-распространенные опухолевые процессы и рецидивы. Современные возможности химиотерапии и хирургии
- Рак и беременность: непересекающиеся параллели
- Репродуктивная функция после лечения онкологического заболевания: когда, у кого и как?
- Детская онкогинекология. Герминогенные опухоли у девочек

Организаторы

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская ассоциация специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РАСОРС)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федереции

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

Технический организатор Конгресса

СТО КОНГРЕСС
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС-ОРГАНИЗАТОР

Екатерина Белова
тел.: 8 (495) 646-01-55, доб. 135
e-mail: kbelova@ctogroup.ru

www.onco-gyn.ru

Наша миссия – внедрять лучшие технологии

Мы принимаем женщин, которым мало кто может помочь

Директор НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Тихонович Сухих рассказал OL об опыте, достижениях и уникальных возможностях Центра

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова — крупнейшее научно-образовательное и клиническое учреждение России мультидисциплинарного профиля. Особое направление работы Центра — решение репродуктивных проблем, в том числе у пациенток с онкологическими заболеваниями.

— Геннадий Тихонович, тема онкологии в контексте репродукции особенно сложна, поэтому начнем с позитивных моментов. В этом году исполнилось 10 лет, как вы руководите Центром. Расскажите об успехах ваших врачей. Есть ли пациенты, которые, победив онкологию, вернулись в стены Центра, чтобы родить ребенка?

— Конечно, да, да и да. Сегодня наш Центр располагает всеми возможностями для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной сферы, в том числе онкологических, сохраняя при этом репродуктивный потенциал. Многие онкологи находили странным появление пациенток с онкологическими заболеваниями в стенах огромного акушерского стационара, будучи уверены в том, что лечение онкологии — это исключительно их прерогатива. Семь лет назад, когда мы начинали делать первые и совершенно мотивированные шаги в этом направлении, было нелегко. Онкология — достаточно

закрытая область, помню дискуссию с академиком В. И. Чиссовым, в то время руководителем Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена. Пришлось доказывать, что молочная железа, шейка матки, матка, яичники — это наша область, и исторически очень многие зарубежные коллеги — акушеры-гинекологи работают в области онкологии. Именно они занимаются решением этих проблем, а не классические онкологи, которые не связаны с нашей специализацией.

Но дело даже не в этом… К сожалению, динамика количества больных с выявленным первичным раком яичников, молочной железы или шейки матки положительная, число таких пациенток не уменьшается, а лишь растет. Это отчасти объясняется и более высоким уровнем диагностики, позволяющим выявлять онкогинекологические заболевания на ранних стадиях.

Мы знаем, как важна эпигенетика. Эпигенетические факторы могут влиять на индукцию и развитие опухоли. На фоне различных гормональных изменений возникают особые метаболиты, которые являются определенной базой или предтечей возможного развития опухолей яичника и особенно рака молочной железы. И в связи с этим мы спрашиваем: каковы успехи онкологии?

Пациент со всеми перечисленными опухолями репродуктивной системы формально должен направляться к онкологу. Конечно, необходимо говорить о профилактике, о том, что крайне важно отслеживать патологию еще предопухолевого процесса, — это главная задача, и она не может быть решена только на территории онкологического центра, она должна решаться здесь, у нас. Вот почему мы занимаемся этим разделом медицины, вот почему нам необходима онкогинекология.

У Центра ведущие в России и достаточно мощные в мире позиции по диагностике различных форм патологии шейки матки. В 2008 году Нобелевская премия в области медицины была присуждена за открытие роли вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Тогда была разработана гигантская панель, по которой мы можем определять около 30 генотипов HPV. Известно, что часть из них — проонкогенные. Мы начинаем отслеживать пациенток с длительной персистенцией таких вирусов. Если эти вирусы персистируют, если мы наблюдаем трансформацию клеток, интраэпителиальную неоплазию различной степени — от легкой до глубокой и переходящей в рак in situ, если мы обнаруживаем молекулярные мишени, говорящие о том, что произошло встраивание генома вируса в геном эпителиальной клетки, — это означает, что клетка стала работать в направлении опухолевого процесса.

У нас мощный уровень применения молекулярно-биологических методов диагностики, позволяющий определять и стадировать негативные процессы, оставаясь в зоне профилактики. И это тоже лечение, но не опухолевого, а предопухолевого процесса.

— Это профилактические меры, а если говорить об уже диагностированном онкологическом заболевании?

— К нам приходят пациентки, у которых первая, вторая и более поздние стадии того же рака шейки матки. Для оказания помощи таким пациенткам 7 лет назад на базе Центра им. В. И. Кулакова и было открыто отделение инновационной онкогинекологии, которым теперь мы гордимся. Тогда на нас снова смотрели свысока: что они могут понимать? В Центре работают профессионалы высочайшего уровня! Отделение возглавляет доктор Хабас Григорий Николаевич, есть блестящий онколог Оводенко Дмитрий Леонидович и другие специалисты. Сейчас мы открываем уже целый институт онкогинекологии. Его возглавил академик РАН Лев Андреевич Ашрафян, высочайший профессионал, национальный эксперт в области опухолей репродуктивной системы. Мечтаем открыть единственную в Европе клинику лечения рака яичников, где процесс лечения будет включать не только хирургические, но и химиотерапевтические и лучевые методы, что заставляет нас развивать еще и ядерную медицину.

Мы построили мощную профессиональную хирургию, наши специалисты прекрасно разбираются в молекулярной биологии, профилактике и отслеживании динамики того же папилломавируса в клинических условиях. А вот применения ядерной энергии в Центре нет, и мы ощущаем в этом огромный дефицит. И если бы вы спросили: «Геннадий Тихонович, какая ваша самая высокая мечта?» — я бы ответил, что мечтаю, наверное, о несбыточном: есть два подготовленных проекта Центра ядерной медицины не где-то в Обнинске или Дубне, а здесь, в стенах нашего Центра. Потому что тот, кто занимается онкологическими заболеваниями,

Процесс лечения включает не только хирургию, но и химиотерапию и лучевые методы, что заставляет нас развивать еще и ядерную медицину

Сухих Геннадий Тихонович

академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кавалер орденов «За заслуги перед Отечеством» III и IV степеней и ордена Александра Невского

Директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

С отличием окончил Оренбургский государственный медицинский институт, где после окончания аспирантуры работал ассистентом кафедры, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией.

В 1985 году защитил докторскую диссертацию на тему «Механизмы стрессорных нарушений функций клеток естественной резистентности и пути их коррекции» по специальностям «аллергология и иммунология» и «патологическая физиология».

С 1986 года руководил лабораторией клинической иммунологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии.

В 1993 году получил звание профессора.

В 1997 году избран членом-корреспондентом, а в 2005-м — академиком Российской академии медицинских наук. С 2013 года — академик Российской академии наук.

С марта 2007 года возглавляет НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова.

Геннадий Тихонович одним из первых в России начал исследования по изучению иммунобиологических особенностей различных эмбриональных и фетальных стволовых клеток человека, включая методы их культивирования и длительного хранения. Главной целью этих исследований явилась разработка принципиально новых технологий, направленных на восстановление утраченных функций, стимуляцию регенерации, увеличение продолжительности и качества жизни.

В последние годы научные интересы Г. Т. Сухих охватывают широкий круг проблем организации здравоохранения и медицинской науки, перинатальной медицины, репродуктологии, молекулярной биологии. Исследования, выполненные под его руководством в области охраны репродуктивного здоровья населения России, позволяют оптимизировать лечение хронических заболеваний у женщин и мужчин, разработать пути профилактики ранних потерь беременности, выявить роль молекулярных маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса, определить особенности течения беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Под руководством Г. Т. Сухих выполнены и защищены 70 кандидатских и 18 докторских диссертаций. Он автор более 940 публикаций, из них свыше 300 — за последние пять лет.

За цикл работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи» (2004–2009) Г. Т. Сухих был отмечен премией РАМН им. В. Ф. Снегирева за лучшую работу в области акушерства и гинекологии.

Геннадий Тихонович Сухих — член бюро отделения медицинских наук РАН, член президиума ВАК при Минобрнауки России, член Экспертного совета Минздрава России по охране материнства и детства и мониторингу смертности матерей и детей, возглавляет Экспертный совет по акушерству и гинекологии РАН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный редактор журналов «Акушерство и гинекология», «Клеточные технологии в биологии и медицине», член Европейской ассоциации иммунологии репродукции и развития (EAIR).

должен располагать всей технологической линейкой для диагностики и лечения пациента по аналогии с Европейским институтом онкологии в Милане (Италия), который я недавно посетил. Я знакомился с работой одного из ведущих специализированных научных и лечебных учреждений, сыгравшего важную роль в разработке инновационных методов лечения, которые теперь являются международными стандартами. Около 20% пациентов института — наши бывшие сограждане по Советскому Союзу.

Я увидел, что наша работа построена приблизительно одинаково, за исключением той части, которая называется Центр ядерной медицины. Там есть ускорители заряженных частиц, гиперножи cyberknives — технологии, которые существуют и в России, но, увы, пока в недостаточном объеме. Физики в Италии работают в 5–7 проекциях, фокусируют энергию на нужном участке, не затрагивая, не повреждая другие ткани. Им подвластна сегодня не только оперативная, но и лучевая хирургия, которая позволяет бороться с опухолями до 7 см на территории легких, средостении, печени, — и это великое достижение. А в России такого не хватает, вот почему я мечтаю об этом.

— Решение этого вопроса упирается в финансы?

— И в финансы тоже. Общаюсь с бизнес-элитой, потому что понимаю, что у страны сейчас катастрофически не хватает денег. Этот проект стоит примерно 2,5 млрд рублей.

В Центре, например, установлено уникальное для нашей страны оборудование, на котором начали делать первые пробы. Детекция одной пробы стоит чрезвычайно дорого — 2,5 тыс. евро, называется molecular signature — «молекулярная подпись опухоли». Это не иммуногистохимия, где есть 2 или 3 лиганда, это — генетика опухолевых клеток, транскриптом, протеом опухоли. Такая 3D-конструкция позволяет понять, какой тип химиотерапии на самом деле нужен. В этом смысл данной технологии.

Мы говорим о сохранении репродуктивного потенциала у женщин с онкопатологией. Иногда это удается

Сейчас мы много занимаемся эпигенетикой. И здесь хорошую выживаемость (трех- и пятигодичную) при тяжелых клинических ситуациях показали отечественные препараты.

— Эти лекарства можно считать иммуноонкологическими?

— Они позиционируются как первая линия эпигенетических препаратов, которые позволяют из абсолютно метилированной клетки с генами в процессе, в следующем поколении, делать ее деметилированной. У этих препаратов совершенно конкретные молекулярные мишени, гены.

— В практике врачей Центра такие препараты используются?

— У нас эти препараты уже есть, и мы пытаемся дать им более широкое применение, в масштабах всей страны. Сотрудники нашего Центра в конце июня в Санкт-Петербурге в рамках Международного онкологического форума «Белые ночи» широко знакомили коллег из разных регионов России с этими препаратами.

— Геннадий Тихонович, вот конкретный пример: выявили в Центре у пациентки онкологию, провели лечение. Эта женщина хочет родить ребенка. В какой степени Центр предоставляет такую возможность?

— Проблемы в этой области обширны. Например, у пациентки 32–37 лет рак эндометрия. Сохраняя матку различными препаратами, различными схемами, нехирургическим образом, мы уходим от этого процесса и позволяем женщине войти в программу ЭКО. Это одна ситуация.

Опухоль сейчас — не абсолютный тупик, не повод для того, чтобы сказать «нет» репродукции. Раньше нельзя было предлагать программу ЭКО таким пациенткам, теперь эта позиция, к счастью, пересматривается. Сейчас мы можем позволить себе сделать паузу между дальнейшим продолжением лечения опухолевого процесса, взять у пациентки яйцеклетки и верифицировать их.

Если у женщины есть любимый человек, мы можем криоконсервировать эмбрион, что намного лучше. Если нет такой возможности, например это девочка 15 лет, мы забираем ткань яичника, особым образом ее подготавливаем и криоконсервируем.

Появился целый ряд зарубежных работ, есть наши попытки по возвращению фертильности после онкологического лечения. Работа по криоконсервированию клеток яичника (фолликулов или ооцитов, только незрелых) или тканей яичника вообще тоже часть нашей миссии. Другое дело, что это происходит нечасто, и такой опыт подлежит дальнейшему изучению, потому что здесь мы пока не соответствуем последним разработкам стран Северной Америки и Западной Европы. В частности, в Милане мы обсуждали возможность научного сотрудничества в этой области.

Мы говорим о сохранении репродуктивного потенциала у женщин с онкопатологией. Иногда это удается. Например, рак шейки матки, неоплазия тяжелой степени. У пациентки полностью удалили шейку матки, как она должна войти в беременность? Сохраняется ли такая возможность? Да. Мы сохраняем. Для этого мы проводим удивительную, уникальную хирургическую процедуру «серкляж». Это — как затягивание мешка с картошкой: оставляется только небольшое отверстие для выхода менструальной крови. В нашем Центре

Самая большая моя мечта — создать Центр ядерной медицины, которого нет пока в России

© Из архива НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

В Международный день защиты детей в крупнейшем акушерско-гинекологическом учреждении страны президент России В. В. Путин открыл новый перинатальный центр

мы сделали уже более 20 таких операций. А ведь эти женщины раньше были обречены на рождение ребенка исключительно при помощи суррогатной матери.

— Если опухоль обнаружили уже в процессе беременности?

— Нередко различные опухоли развиваются в процессе беременности. И здесь мы заняли совершенно особую нишу. Начнем с доброкачественных опухолей, к примеру огромная киста яичника, которая будет мешать развитию беременности. На сроке 14–18 недель мы успешно оперируем, и это не единичные случаи, их десятки. Такие операции у нас делает, например, Мартынов Сергей Александрович.

У кого-то в период беременности развивается рак молочной железы, онкогематологические заболевания или рак иной локализации. Такие пациентки знают, что упускают лучшее время для лечения, свой «золотой час», если мы говорим, например, о раке мозга. И все же эти женщины продолжают вынашивать беременность до 28–30 недель, до того начального срока, когда мы сумеем родоразрешить эту женщину и срочно передать ее онкологам. Я готов пропеть оду жертвенности этим женщинам. Ну разве это не подвиг? Какая степень самопожертвования! Женщина понимает, что ее ожидает. У нас в Центре была недавно пациентка, вскоре после родов, к сожалению, она погибла. Мы доносили беременность, родился ребенок весом 850 граммов. А на 117 сутки от роду мы выписали этого малыша с

© Из архива НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

Но какими бы грандиозными, масштабными ни были наши планы, главное — человек

© Из архива НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

весом 3500 граммов. И каждый из этих 117 дней его потрясающий папа был здесь. А это разве не подвиг? И мы понимаем, что это за ребенок, какой ценой он дался, сколько было вложено сил, чтобы малыш мог расти здоровым. Мы не считаем, сколько средств на это израсходовали.

Вот ради таких и для таких мам и пап мы заняли эту нишу — беременность и опухоли, роды и опухоли. Полученный опыт наши врачи обобщили и уже защитили несколько диссертаций по данному направлению. Фактически наш Центр сейчас принимает женщин, которым мало где могут помочь.

— Геннадий Тихонович, насколько коллеги из регионов информированы об этом и насколько они пользуются возможностями Центра?

— Очень тяжелый вопрос. Думаю, это пожелание прежде всего ко мне, как к директору крупнейшего Национального центра акушерства и гинекологии. Мы все еще недостаточно работаем с регионами, не успеваем. Наша миссия — внедрять лучшие технологии, разрабатывать лучшие протоколы и стандарты, в пять раз больше работать по каналам телемедицины. И делать все для того, чтобы самые тяжелые больные с пороками развития, с эпилепсией, с опухолями, с тяжелой преэклампсией, с тяжелым поражением органов после трансплантаций попадали к нам. Это все я называю «нашей нишей». Кто, если не мы? В этом процессе задействовано много резервов с обеих сторон. Иногда помехой становится полная инфантильность региональных коллег, есть и наши недоработки по информированию. Да, мы готовы, Центр принимает и будет принимать самых сложных пациенток! И мы готовы делиться и делимся немалым опытом с нашими региональными коллегами.

— Предусмотрена ли у вас какая-то поддержка женщин, которые наблюдались, проходили лечение в Центре, но вынуждены возвращаться снова и снова? Может быть, есть школы пациентов, где оказывают психологическую помощь этим героическим женщинам?

— Восхищаюсь женщинами, победившими рак. Безусловно, такие пациентки, как и те, которые многие годы пытаются победить бесплодие, делают десятую, пятнадцатую попытку ЭКО, нуждаются и в профессиональной психологической поддержке. Да, в Центре есть два психолога-психиатра, но этого, конечно, недостаточно. Мы должны проводить школы, создавать форумы в социальных сетях, где эти женщины будут общаться, делиться… Мы должны большее внимание уделять таким пациенткам, оказывать всеобъемлющую, в том числе психологическую помощь, работать более тонко.

Вообще меня тяготит масса долгов, которые я чувствую за собой: долг перед коллегами, долг перед пациентами, мы не сделали то-то, то-то и то-то… Ведь предстоит еще безумно много сделать! По организации и оптимизации административной работы — в call-центре, регистратуре… Нужно ликвидировать очереди, повысить культуру общения с пациентами, сделать удобной и понятной навигацию, которая поможет разобраться в нашем огромном Центре. И многое, многое другое… Хочется, чтобы сердца наших врачей всегда оставались чуткими и горячими, улыбки — искренними и широкими, какими бы сложными и ответственными ни были стоящие перед нами профессиональные задачи.

— Геннадий Тихонович, у вас колоссальный объем текущей работы, масштабные ближайшие и грандиозные перспективные планы. Вы верите в то, что все они осуществимы?

— Мы их реализуем. Постепенно, но неуклонно. Действительно, планов, задач много — и научных, и медицинских, и административных, и организационных… Самая большая моя мечта, как я уже говорил, создать Центр ядерной медицины, которого нет пока в России, привлекая смежные науки, например физику, химию, традиционную медицину. Это требует какого-то отдельного профессионального взгляда. Мы пригласили специалиста-фармаколога, который будет возрождать, восстанавливать препараты (возможно даже по старым прописям лекарей), потенциально обладающие противоопухолевой активностью, действующие на иммунную систему. Кроме того, сейчас совместно с двумя академическими институтами начали научную работу по нанотранспортерам. Нам нужны отечественные препараты и в самые короткие сроки, необходимо субсидирование. Министр здравоохранения России это понимает.

Но какими бы грандиозными, масштабными ни были наши планы, главное — человек. Не забываем заботиться о сотрудниках Центра. В прошлом году у специалистов Центра было выявлено 4 случая онкологии: рак легкого, два рака молочной железы, рак кишечника. Сейчас непросто купить лекарства… Мы помогаем.

Хочется, чтобы сердца врачей всегда оставались чуткими и горячими, улыбки — искренними и широкими, какими бы сложными ни были стоящие перед нами профессиональные задачи

— В середине июля этого года Центр Кулакова приобрел новый статус — Национальный медицинский исследовательский центр. Какие-то преимущества, новые возможности, дополнительное финансирование это вам дает?

— В России более 200 научно-медицинских учреждений и всего 20 национальных медицинских исследовательских центров, в число которых входит НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова.

Сегодня Центр представляет собой ведущее многопрофильное лечебное, научное и образовательное учреждение страны. Профессионализм специалистов и комплексный подход к каждому пациенту позволяет провести необходимые обследования, лечение и обеспечить доступ к инновационным технологиям. На Центр возложено решение национальных научно-практических задач по укреплению здоровья женщин и детей, повышению репродуктивного потенциала страны; это новая веха в нашей истории, веха, которая позволит нам быть еще более полезными и результативными в сохранении и восстановлении главной ценности общества — жизни и здоровья его граждан.

□

Рак. Бесконечный путь познания

В новом институте будут реализованы самые прогрессивные технологии борьбы со злокачественными опухолями у женщин

Директор Института онкогинекологии и маммологии академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Лев Андреевич Ашрафян рассказал в интервью OL о поставленных целях и задачах

В Национальном медицинском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова создан Институт онкогинекологии и маммологии.

— Лев Андреевич, расскажите подробнее об институте, который вы возглавили.

— Идея организации Института онкогинекологии и маммологии давно вызревала и стала итогом целого ряда событий в отечественном здравоохранении. Необходимость целенаправленных усилий в профилактике, ранней диагностике, лечении и реабилитации женщин с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы особенно остро обозначилась в последние 10–15 лет. Статистические данные свидетельствуют о ежегодных потерях в РФ, связанных всего с четырьмя локализациями рака (молочная железа, шейка матки, тело матки, яичники), порядка 50 тыс. женщин. Причем ежегодно увеличивается доля смертей женщин репродуктивного возраста. И это, как правило, связано с запоздалой диагностикой, неадекватными и малоэффективными методами лечения. Анализ всего комплекса первичной и специализированной помощи в области онкогинекологии и маммологии показывает, что почти в каждом ее разделе есть проблемы, которые требуют незамедлительного

Онкогинекология — новая и очень зыбкая область современной биологической науки, где не может быть стандартов

Ашрафян
Лев
Андреевич

академик РАН, д. м. н., профессор,
заслуженный врач РФ

Директор Института онкогинекологии и маммологии.
Окончил лечебный факультет и интернатуру Ставропольского государственного медицинского института. Прошел ординатуру и обучение в аспирантуре в отделении онкогинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена.
С 1982-го по 1986 год — младший научный сотрудник отделения онкогинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена.
С 1986 года — старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института, где в 1995 году организовал отделение онкогинекологии.
С 2011 года — член-корреспондент РАМН, с 2016 года — академик РАН.
Л. А. Ашрафян занимается проблемами профилактики и ранней диагностики рака репродуктивных органов. Он сформировал концепцию микроинвазивного рака тела матки, обозначил клинико-морфологические критерии рака эндометрия, принципы его диагностики и варианты органосохраняющего лечения. Лев Андреевич разработал и апробировал новую методологию скрининга рака шейки матки (иммуноферментный анализ на белок Е7). Одним из первых предложил идею комбинированных и расширенных хирургических вмешательств при местно распространенных злокачественных процессах, а также рецидивах гинекологического рака.
Л. А. Ашрафян обосновал концепцию четырех патогенетических вариантов постменопаузы, предложил этиопатогенетическую концепцию рака вульвы, эндометрия и яичников.
Подготовил 34 кандидата и 7 докторов наук.
На его счету 310 научных публикаций, 6 монографий и 9 глав в монографиях.
Академик Л. А. Ашрафян — член Ассоциации онкологов России, Российской ассоциации акушеров-гинекологов, Российской ассоциации рентгенологов-радиологов. Президент Российской ассоциации специалистов по лечению опухолей женской репродуктивной системы (РАСОРС). Член Европейской ассоциации гинекологов-онкологов, Американской ассоциации гинекологов-эндоскопистов.

решения. И это в первую очередь задачи прикладного характера, многие из которых уже были реализованы в условиях советского здравоохранения, но мы их «успешно» потеряли. Следует особо отметить, что за последние 15–20 лет произошел мощный прорыв во многих направлениях молекулярной биологии, генетики, иммунологии, вирусологии. И плоды этих достижений необходимо как можно быстрее внедрять в современную клиническую практику.

Есть еще один немаловажный аргумент. Немного истории. На рубеже 30-х годов прошлого века в нашей стране произошло разделение на «доброкачественную» гинекологию и онкогинекологию. Это был очень продуктивный шаг, потому что требовалось сосредоточиться на целенаправленных поисках возможностей решения проблем, связанных с онкологическими заболеваниями у женщин. Начиная с того времени и до сегодняшнего дня в отечественном здравоохранении есть отдельная специальность «онкогинеколог».

Сегодня мы подошли к рубежу, когда многие проблемы, связанные с женским здоровьем, требуют активных интегрированных усилий не только онкогинеколога, но и гинеколога, акушера-гинеколога, репродуктолога и других специалистов. После излечения женщины от онкологического заболевания мы должны продолжать ведение этой пациентки, чтобы помочь ей сохранить молодость, красоту и функциональную активность. Это один момент.

Второй момент связан с тем, что в последнее время актуальна проблема сочетания беременности и онкозаболевания. Таких пациенток становится все больше. С одной стороны, при ряде локализаций омолодилась онкопатология, с другой — женщины стали позже рожать. Поэтому к моменту, когда они готовятся стать мамами, у некоторых из них уже реализован онкологический каскад, который приводит к заболеванию, и это совпадает с беременностью. И здесь очень много проблем, требующих и научного, и сиюминутного практического решения.

Онкогинекология — новая и очень зыбкая область современной биологической науки, где не может быть стандартов. Беременность — это одна биология, онкология — другая биология, и, как это ни парадоксально звучит, по своей сути оба эти процесса похожи. У них очень много общих моментов, одинаковых процессов, но в одном случае — счастье и рождение новой человеческой жизни, а в другом — трагедия и смерть.

Как правило, развитие онкологического заболевания скрыто от врача и пациента, и чаще всего с ним сталкиваются гинекологи, занимаясь различными предопухолевыми процессами. Понимание этого механизма является фундаментальной частью современной гинекологии. Тогда гинеколог уже совершенно по-другому подходит к формированию профилактики, еще до развития онкологического заболевания. То же самое в маммологии. У многих женщин, которые после 30 лет приходят к маммологу, обнаруживается затемнение в молочной железе. Но в этом возрасте молочные железы и не бывают абсолютно прозрачными. У большого процента женщин уже развивается фиброзно-кистозная болезнь, фиброаденома молочной железы, кисты… И в такой ситуации гинекологу нужно не просто наблюдать, а провести определенную профилактику, тем более что сегодня существуют возможности для этого. Все вышесказанное и определяет необходимость консолидаций целенаправленных усилий прикладного и научного плана, а это как нельзя лучше можно сделать в рамках обозначенного Института онкогинекологии и маммологии.

— Получается, что есть проблемы на этапе первичной диагностики онкологического заболевания в гинекологии. А как обстоит дело с процессом лечения?

— Мы должны честно признаться, что современная медицина в борьбе с онкологией, к сожалению, проигрывает. «Лакмусовая бумага» эффективного конечного результата в онкологии — это сроки излечения и продолжительность жизни. В течение последних 70 лет, когда благодаря объективной статистике у нас есть возможность сравнивать показатели по годам, мы видим, что растет и онкологическая заболеваемость, и смертность от нее. Это говорит о том, что существующие методы и принципы лечения практически не изменили общей картины на протяжении 50 лет и более. Притом что затраты на излечение одного больного многократно возросли. Тогда в чем наша победа? Если объективно и строго относиться к этому, то особых побед у нас нет. Сколько больных погибало 50 лет назад, столько погибает и сейчас. Так что оснований, для того чтобы хвалить себя и говорить о том, что мы сегодня можем надежно излечивать онкологические заболевания, нет.

Для того чтобы приблизиться к решению этой проблемы, нужно понять, где мы проигрываем, где это слабое звено, не позволяющее качественно изменить ситуацию. Проиграли мы вследствие того, что при лечении онкологического больного основное внимание уделяли первичной опухоли. Это было наше великое заблуждение, потому что 90% больных погибают не в результате прогрессирования первичной опухоли, а в результате прогрессирования метастатической болезни. Метастатическая болезнь — это отдельный биологический сценарий и отдельный фрагмент канцерогенеза. Сегодня известно, что онкологическое заболевание формируется из трех фрагментов: первичная опухоль, метастатическая болезнь, циркулирующие опухолевые стволовые клетки. Все наше лечение направлено на первичную опухоль. Даже если мы видим метастазы и убираем их, то остается часть незамеченных метастазов (микрометастазы, дормантные метастазы). Именно они в дальнейшем решают судьбу пациента. И мы практически никак не влияем на циркулирующие опухолевые стволовые клетки.

Таким образом, убирая только вершину айсберга, видимую часть болезни, мы оставляем достаточно большой потенциал у заболевания, который не подвергается никакому лечению. Это огромная проблема, и на этом построена вся современная онкология. Поэтому сегодня из 100 больных мы излечиваем 25, погибает 40, а 35 больных мы «тащим», переведя онкологический процесс в хроническое состояние, пролонгируя их жизнь на основе постоянной химиотерапии, присо-

единяя облучение и оперативное вмешательство. При этом мы знаем, что пусть не через 3 года, не через 5 лет, а спустя гораздо больший срок они все равно погибнут от онкопатологии.

Есть еще экономический аспект у этого процесса. Если лет 40–50 назад на излечение одного больного мы тратили условно 1 рубль, то сейчас при тех же результатах мы уже затрачиваем 80 рублей. Экономическая составляющая, которая сегодня лежит на плечах нашего здравоохранения, с каждым годом увеличивается, но результаты лечения остаются прежними.

Анализируя все эти моменты, я хочу сказать, что к созданию института нужно подходить с четким пониманием его стратегических целей и ближайших практических результатов.

— У вас есть четкое понимание целей и задач, стоящих перед институтом. Каковы в связи с этим ближайшие планы?

— Понимая современный онкологический процесс, мы должны разрабатывать методы лечения, которые бы влияли на все три компонента канцерогенеза: первичную опухоль, метастатическую болезнь, циркулирующие опухолевые стволовые клетки. В этом направлении будут приложены наши основные усилия. Онкогинекология не какая-то изолированная часть онкологии. Канцерогенез универсален, и очень многие моменты, связанные с развитием опухолевого процесса, за исключением каких-то нюансов, одинаковы и в матке, и в молочной железе, и в желудке, и в кишечнике…

Развитию онкологического процесса предшествует накопление целого ряда поломок в системе функционирования клетки, что дает основание многим исследователям обозначить рак как болезнь цивилизации

К сожалению, не может быть универсального препарата, который будет с равным успехом лечить все онкологические заболевания. Онкология — это болезнь генетического аппарата клетки. В последние 8 лет создан геномный атлас онкологических заболеваний человека, известно порядка 10 млн истинных мутаций, которые ассоциированы с онкологическими заболеваниями, а количество опухолевого клеточного разнообразия выражается астрономическим числом. Все эти клетки не могут одинаково реагировать на один препарат.

Кроме того, известно, что развитию онкологического процесса предшествует накопление целого ряда поломок в системе функционирования клетки, что дает основание многим исследователям обозначить рак как болезнь цивилизации. К числу таких нарушений относится метаболический синдром и, конечно, накопление эпигенетических модификаций. Эпигенетика канцерогенеза сегодня стала самостоятельной и очень важной частью онкологии. Понимание эпигенетической составляющей канцерогенеза открывает огромные возможности и перспективы влияния на генетическом уровне.

— Значит ли это, что мы говорим не только о лечении, но и о профилактике онкологических заболеваний?

— Конечно, мы можем заставить ген заработать, как в молодом организме. Эволюция придумала путь, как человек должен уйти из жизни. Одним из таких путей является эпигенетика, когда с каждой секундой накапливается все больше и больше эпигенетических модификаций. Эпигенетическая модификация — это одна из программ старения, а старение — это смерть, а смерть должна как-то сформироваться, и один из факторов ее формирования — онкология. С другой стороны, «поломка» генетического аппарата приводит к тому, что клетка пытается выжить и начинает формировать пути для своего бессмертия, что приводит к ее постоянному неконтролируемому делению. А это — опухоль и онкология. Получается, что онкология — это бессмертие. Такой вот парадокс.

Говоря об институте, я попытался обозначить те ключевые моменты, которые должны присутствовать в научном направлении его работы. Основные факторы канцерогенеза могут быть нами использованы для того, чтобы развивать профилактику и эффективное лечение онкологических больных.

Нет ни одного онкологического процесса, который бы с момента его начала и до финального этапа не сопровождался воспалением. Воспаление при онкологическом заболевании — это дрова, брошенные в костер канцерогенеза, и вот если этот костер потушить, то есть заблокировать воспаление, тем самым мы можем заблокировать развитие канцерогенеза. Конфигурации воспаления при онкологическом заболевании бывают самые разнообразные, и мы должны понять это разнообразие, чтобы суметь его идентифицировать и остановить. Для создания универсального лекарства необходимо понимать, что его воздействие должно быть направлено не на саму опухолевую клетку, а на общие пусковые процессы, которые дают толчок к дальнейшему развитию и разнообразию клетки.

— Есть ли уже какие-то результаты в этом направлении?

— Это очень перспективное направление с точки зрения научного поиска и практического применения, и мы уже имеем реальные результаты, например, в лечении рака яичников — тяжелейшего заболевания. У большинства больных (более 60–70%) он диагностируется на 3–4 стадии, и живут они очень недолго, пятилетнее излечение в этой группе составляет 16–24%, все остальные погибают. Мы уже 13 лет занимаемся этой проблемой и видим очень много ранее неизвестных нюансов. Особо ничего не придумывая, имея ряд приемов и препаратов, которые позволяют подавить воспаление и влиять на эпигенетику процесса, несколько поменяв принципы и очередность лечения, при 3–4 стадии рака яичников нам удалось продлить жизнь этим больным и в какой-то мере говорить об излечении у 72%. Уже не 16–24%, а 72%! Это говорит о том, что мы на правильном пути, и достигнутые нами результаты стали одним из импульсов развития этого метода лечения, его тиражирования в системе нашего здравоохранения. А это проще сделать, когда есть головное учреждение, такое как наш новый институт, который станет локомотивом продвижения этой проблемы.

Для создания универсального лекарства необходимо понимать, что его воздействие должно быть направлено не на саму опухолевую клетку, а на общие пусковые процессы, которые дают толчок к дальнейшему развитию и разнообразию клетки

— Методики, разработанные институтом, в обязательном порядке должны быть донесены до региональных коллег. В какой мере вы ставите перед собой методические задачи?

— Да, конечно, ведь разговор идет о научно-исследовательском центре. Что касается регионального здравоохранения, то у него другие, прикладные задачи. У нас в медицине, и в онкологии в частности, есть определенные стандарты. И сейчас нужно сделать очень важный шаг, чтобы на первом этапе приблизить первоначальные стандарты к сегодняшним эффективным вариантам лечения. И это уже спасет множество жизней. Мы должны, во-первых, поднять уровень знания молекулярной биологии у хирургов, химиотерапевтов, радиологов, с тем чтобы они понимали, что после удаления первичной опухоли они должны и дальше интенсивно бороться с заболеванием, а не ждать рецидива — это самая главная часть решения проблемы. Если удастся эту психологию поменять, дав им знания современного понимания онкологического процесса, то будет шире развиваться профилактика метастатической болезни и рецидива заболевания. Профилактика — это очень важная составляющая часть лечения онкологического больного на современном этапе. Задача эта непростая, но вполне реальная.

— Какие еще решения проблемы лечения онкологических больных вы считаете эффективными и первоочередными?

— Необходимо пересмотреть подход к принципам расчета и финансирования в онкологии. Существует масса доказательств того, что иногда некоторых больных перелечиваем, но в большей части недолечиваем, тем самым впоследствии формируя закономерный и прогнозируемый рецидив заболевания. Немного математики.

Для того чтобы опухоль удвоилась, требуется в среднем 140–160 дней. По существующим стандартам после операции при многих локализациях рака необходимо провести 6 курсов химиотерапии через каждые 3 недели, это приблизительно 5 месяцев или 150 дней. То есть мы эффективно поработали на отрезке одного удвоения, а далее ждем рецидива. И чаще всего он возникает через 200–600 дней (временной интервал 1–4 удвоений). Где логика? Необходимы серьезные исследования этой проблемы и переосмысление идеологии адъювантной терапии с учетом биологии опухоли.

— Планируете ли вы внедрить это знание на практике?

— Безусловно, мы сейчас уже пытаемся это делать. Но медицина — самая консервативная сфера человеческой деятельности, а внедрение — «ахиллесова пята» медицины. С момента, когда появляется эффективное решение, до момента его внедрения проходит в среднем 15–25 лет…

Онкология — очень тяжелый сегмент здравоохранения, где ригидность, корпоративные интересы порой доминируют над научными фактами. К счастью, есть личности, достаточно трезво мыслящие, честные и желающие в этой короткой человеческой жизни сделать что-то светлое и оставить продуктивный след. Один из них — академик Геннадий Тихонович Сухих. Говорят, нет места личности в истории. Личность в истории имеет колоссальное значение! Геннадий Тихонович ученый и руководитель масштабно мыслящий, раздвигающий рамки привычных определений, способный заглянуть за горизонт. К сожалению, не всем это дано.

— Когда институт под вашим руководством заработает как слаженный механизм?

— Сейчас на территории Центра имени Кулакова идет строительство, и мы ждем, когда будет готово здание института. Как структура он уже сформирован, идут исследования. Часть отделений у нас уже работает, но пока в корпусах Центра. В институте будет функционировать клиника на 85 коек, поликлиника, дневной стационар, диагностический блок, операционные. К нам на должность заместителя директора приходит член-корреспондент РАН Киселев Всеволод Иванович — один из крупнейших российских молекулярных биологов, который увлечен эпигенетикой. И эта часть проблемы у нас также будет серьезно развиваться. И Всеволод Иванович, и Геннадий Тихонович очень хорошо знают проблему стволовых клеток, поэтому создается очень продуктивный тандем, и у нас уже есть какие-то наработки. Институт новый, но это не пустое место, у нас идет активная работа, мы принимаем пациентов.

Конечно, в связи с образованием института мы планируем поменять методологию своей работы, но хочется поменять и психологическую часть — это то, что сегодня необходимо в онкологии. Потому что онкологический диагноз не должен стать для пациента тяжелой травмой, черной полосой в его жизни, где он остается один на один с болезнью.

— Как практически это изменить?

— Онкопатология — это часть человеческой жизни, и мы не должны ограничивать лечение онкологического больного лекарствами, лучами и хирургическим скальпелем. Это еще и определенный уровень душевного состояния больного, уровень его настроя на излечение, на благоприятный исход, на отношение к окружающим и к своим близким и т. д. Более чем за 40 лет работы в онкологии я видел ситуации, которые до сих пор не могу объяснить. Это же видели мои учителя, и они также не находили этому объяснения. Мы много обсуждали эту тему в своем кругу, и разговоры всегда плавно переходили из области материалистической в зону метафизики. Не хочу быть банальным, но основное предназначение науки — это попытка понять то, что ранее уходило в сферу метафизического объяснения.

— Само слово «онкология» уже звучит как приговор…

— Одно дело, когда женщина приходит в онкологический центр, и совсем другое, когда она приходит в центр акушерства и гинекологии, в атмосфере которого витает радость от рождения новой жизни, и она понимает, ради чего ей нужно бороться, особенно молодой пациентке. Принципы органосохраняющего лечения и современные репродуктивные технологии предусматривают варианты, позволяющие женщине обрести радость материнства. Это совершенно другой импульс, другая психологическая установка.

— В какой мере институт будет выполнять образовательную функцию?

— Мы уже работаем в этом направлении. Будут функционировать кафедры. Недавно сформирована Российская ассоциация специалистов по лечению опухолей женской репродуктивной системы. Мы участвуем в форуме «Мать и дитя», в рамках которого пройдет первое собрание региональных отделений ассоциации. Их пока 58, но присутствие ассоциации в субъектах РФ будет расширяться. К участию в ней приглашаются акушеры-гинекологи, маммологии и онкогинекологи — специалисты, которые будут причастны к решению проблем профилактики и ранней диагностики опухолей женской репродуктивной системы. Все члены ассоциации будут в курсе многочисленных мероприятий научного и образовательного плана. Ежегодно мы планируем проведение Национального научно-образовательного конгресса «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы». Первый уже состоялся в феврале этого года. Это ежегодное событие широко представляет всю российскую гинекологию, онкогинекологию и маммологию и несет важную об-

Принципы органосохраняющего лечения и современные репродуктивные технологии предусматривают варианты, позволяющие женщине обрести радость материнства

разовательную функцию. Этот конгресс — лицо Центра имени Кулакова и нашего института.

Также в плане образования каждый из членов ассоциации сможет выбрать для научных поисков интересную ему тему, которая сформирована в головном институте, и включиться в научные разработки, набирать материал, защищать диссертации. Мы будем помогать молодым исследователям методологически. Планируем выделять средства из фонда ассоциации на поездки специалистов на интересные зарубежные форумы по нашей специализации.

— Как будет финансироваться деятельность ассоциации?

— Во-первых, это государственные гранты, которые мы будем реализовывать, и часть этих денег сможем направлять на образование. Во-вторых, спонсорские средства, которые будут поступать для реализации образовательных программ. И в-третьих, членские взносы.

— Лев Андреевич, как бы вы охарактеризовали профессиональный уровень российских онкогинекологов в сравнении с зарубежными коллегами?

— Я патриот своей страны, своего здравоохранения и своих учителей. И в какой-то мере я говорю о том, что меня породило. Разделение на онкологию и гинекологию, как у нас в 30-х годах, произошло не везде. И сейчас есть страны, где гинеколог сегодня решает вопросы, связанные с заболеванием молочной железы, завтра он занимается репродукцией, послезавтра — принимает роды, а в пятницу — оперирует онкологического больного. Вот эта модель на сегодняшний день крайне непродуктивна. Потому что все-таки высококлассный специалист формируется по принципу привязки к конкретному заболеванию, о котором он должен знать все. На мой взгляд, та модель специалиста, которая работает сейчас в России, наиболее оптимальна. Но уровень подготовки в высшей школе, где должен формироваться врач, оставляет желать лучшего. После того как новоиспеченный онкогинеколог прошел ординатуру, он должен оперировать, а самое главное, он должен уже онкологически мыслить, а это совершенно особое мышление.

— Какими вообще качествами должен непременно обладать врач вашей специальности?

— Работа онколога — это искусство. В нашей области столько нюансов, что если нет этого искусства, то больной обречен. Онколог должен быть человеком мыслящим и всегда сомневающимся. Мы так много знаем сегодня о раке, но еще больше скрыто и нераспознанно. Сомневающийся исследователь всегда настроен прояснить свое сомнение. И еще очень важный момент: онколог не должен привыкать к смерти. К доктору, который настроен на то, что больной умрет, лучше не ходить. Для настоящего врача смерть пациента — это трагедия. Даже осложнение не может стать привычным делом. Поэтому у онколога должна быть другая психологическая позиция в отношении к больному, к болезни и к своему месту в процессе лечения. Вот тогда нам удастся что-то поменять в онкологии. Это серьезная профессия, которая требует, как говорится в православии, «жертвы, терпения и милосердия».

□

Эпигенетика

Взгляд на патогенез и лечение новообразований женской репродуктивной сферы

В большинстве случаев новообразования репродуктивной сферы связаны с изменениями функционирования генов в результате метилирования. А эпигенетические изменения, в отличие от генетических программ, ведущих организм человека от рождения к смерти через развитие различных патологий, — обратимы. Эти знания о функционировании генома позволяют формировать принципиально новый подход к лечению и профилактике воспалительных и онкологических заболеваний, в том числе и репродуктивной сферы

Киселев Всеволод Иванович

д. б. н.,
член-корреспондент РАН

С момента окончания проекта «Геном человека» прошло уже почти 15 лет, а вопросов, связанных с ДНК человека, становится все больше. В настоящее время идет активное изучение не только функции генов, но и значения тех последовательностей генетического кода, которые раньше считались бесполезными буквами генетического кода. Установлено, что эти последовательности могут влиять на экспрессию генов, заставляя их при сохранении структуры «замолкать» (переставать выполнять свою функцию).

Стало понятно, что генетическая программа, по которой развивается человек на протяжении своей жизни, предопределена не только наследственными факторами, полученными от родителей, но и генетическими приобретениями. На протяжении всей жизни человека меняется спектр генной экспрессии. Сегодня известны механизмы, с помощью которых ген функционально умолкает, сохраняя свою структуру. Каждая клетка насыщена ферментами, регулирующими ее деятельность. Есть факторы, способные вызвать возмущение ферментативных систем и заставить их наносить ущерб геному и клетке. Способствовать запуску этого процесса могут такие внешние причины, как курение, длительный стресс, плохая экология, биологическое старение организма. В то же время благотворное влияние оказывает музыка, которую мы слушаем, она меняет эпигенетику, молитва меняет эпигенетику, и, что самое интересное, эти изменения регистрируется в лабораторных исследованиях. Если такое воздействие длится продолжительное время, то оно влияет на геном, и эти изменения в нем закрепляются.

Это уникальный дополнительный механизм регуляции генов. И важно, что в отличие от генетических мутаций эпигенетические модификации не затрагивают структуру ДНК, они потенциально обратимы.

Изучение регуляции генома привело к выделению целого направления науки. Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения экспрессии генов, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями. Две разные клетки с совершенно одинаковым геномом могут быть различны только из-за своего эпигенетического статуса [1]. В современной биологии эпигенетика — один из доминирующих трендов в изучении механизмов многих патологий.

В области акушерства и гинекологии есть несколько проблем, в основе которых лежат эпигенетические изменения. Это хронические рецидивирующие заболевания, бесплодие и онкозаболевания репродуктивной сферы. Во всех трех направлениях благодаря эпигенетике сейчас найдены решения, которые могут радикально изменить качество лечения.

Ашрафян Лев Андреевич

д. м. н., академик РАН

БЕСПЛОДИЕ

В настоящее время научно доказаны морфологические и функциональные изменения эндометрия у всех женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Для начала беременности необходимо «узнавание» эндометрием оплодотворенной яйцеклетки и ее прикрепление. Эти функции определяются таким свойством эндометрия, как рецептивность. Воспаление и его хронизация на протяжении более чем 2 лет приводят к нарушению рецептивности эндометрия [2]. В настоящее время известны гены (HOXA10, HOXA11), рассматриваемые как ключевые регуляторы рецептивности эндометрия. Эти гены и кодируемые ими белковые продукты играют одну из основных ролей при имплантации эмбриона и определяют фертильность женщины. Известно, что в ткани эндометрия у пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, снижен уровень белков HOXA10 и HOXA11. Это определяется тем, что гены «замолчали», перестав выполнять свою функцию. Следовательно, можно повысить эффективность лечения таких пациенток за счет использования комбинированных схем с препаратами, обладающими эпигенетической активностью [3].

ХРОНИЧЕСКИЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хронические заболевания имеют тенденцию к рецидивированию. Современные лекарства позволяют блокировать протекание хронического процесса, но при отмене препарата почти 65% женщин возвращаются к исходному состоянию. Это наводит на мысль о том, что при возникновении заболевания и его рецидивировании ткань или орган живут уже по другой эпигенетической программе. Следовательно, добиться клинических изменений и успеха в лечении без воздействия на эпигенетическую программу уже практически невозможно.

На основании иммуногистохимических исследований установлено изменение экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез и ремоделирование межклеточного матрикса при гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также за сопутствующие заболевания матки (миома матки, аденомиоз) [4]. Накопление клинической массы изменений, рецидивирование и хронизация — это в чистом виде эпигенетические процессы.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Все злокачественные новообразования в органах репродуктивной системы, да и не только репродуктивной, начинаются с накопления критической массы изменений. Опухоль обладает двумя свойствами: гетерогенностью и колоссальным потенциалом изменений. Установлено также, что гетерогенность (плейоморфизм) опухоли затрагивает фенотипические, генетические и эпигенетические признаки. В процессе прогрессии опухоли составляющие ее клетки претерпевают ряд разнообразных изменений [5], что обеспечивает новообразованию возможность приспособиться к огромному количеству вариантов воздействия внешней среды.

Как только начинается химиотерапия, опухоль мгновенно меняется. Вся современная химиотерапия — это мощнейший индуктор эпигенетических изменений. Да, назначается препарат, и опухоль уменьшается, но погибает самая нетуморогенная ее часть, которая почти безвредна. А туморогенная часть, корневая система опухоли, проходит переадаптацию, что делает последующую химиотерапию бесполезной.

Например, уровень метилирования промоторного участка гена WIF1 достоверно коррелирует со стадией ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Оценка статуса метилирования гена WIF1 может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер цервикального канцерогенеза, а также прогностический клинический маркер в процессе комплексного лечения онкологических заболеваний шейки матки [6].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о важной роли мультитаргетных препаратов,

активные компоненты которых подавляют ключевые механизмы молекулярного патогенеза рака яичника — туморогенные опухолевые стволовые клетки и воспаление. Кроме того, эти препараты осуществляют множественное ингибирование биологических процессов, влияющих на канцерогенез, и сигнальных каскадов, таких как гиперпролиферация, патологический ангиогенез, клеточная миграция, инвазия, подавление иммунного ответа, эпигенетическое «умолкание» генов опухолевой защиты [7]. По сути, эпигенетика спасает современную онкотерапию: вы делаете все, что вы делали, только на фоне препаратов эпигенетического ряда. В лечении рака яичников это позволяет получить увеличение выживаемости на 30–40%. Не 3–5% как дает современная моноклональная терапия, а принципиальный скачок в терапии опухоли. Биологическая система мобильна и адаптивна, а злокачественная опухоль невероятно адаптивна, она вырабатывает механизмы противостояния вмешательству. Природа этих механизмов известна, надо всего-то лишить опухоль возможности меняться.

По сути, все, что сделано в лечении рака яичников, — на традиционную терапию наложены препараты, лишающие опухоль способности к адаптации. Это простое решение не требует головокружительных вложений. Необходимо только одно — понимание врачей.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В США сейчас уже зарегистрированы два препарата эпигенетического характера, которые ингибируют процессы метилирования генов. Их эффективность доказана при некоторых видах рака крови.

Эпи-препараты существуют и в России: Индинол и Эпигаллат уже более 10 лет представлены на фармацевтическом рынке. Спектр их эпигенетической активности заключается в одновременном подавлении ДНК-метилтрансферазы и влиянии на гистондеацетилазу.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола, модулирует цитохромную систему так, что образующаяся изоформацитохрома P450 CYP1A1 гидроксилирует эстрогены во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности 16-альфагидроксиэстроном (16-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Индолкарбинол также блокирует другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов.

Действие эпигаллокатехина-3-галлата, входящего в состав Эпигаллата, основано на его способности восстанавливать активность генов-супрессоров опухолевого роста посредством специфического ингибирования ДНК-метилтрансферазы при селективном взаимодействии с субстратсвязывающим участком активного центра данного фермента.

Индинол в сочетании с Эпигаллатом уже более 10 лет назначается гинекологами в комплексном терапевтическом лечении эндометриоза, аденомиоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия без атипии, а также для профилактики рецидивов указанных заболеваний после хирургического лечения. Индинол как самостоятельный продукт занял свое место при комплексном лечении заболеваний генитальной сферы у женщин, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Уже накоплен значительный терапевтический опыт и продолжается изучение эпи-препаратов. И сегодня одним из перспективных направлений молекулярной медицины является прием Эпигаллата у женщин с гистологически верифицированным диагнозом «хронический эндометрит» и бесплодием. Препарат входит в программы подготовки к беременности при бесплодии неясного генеза в циклах ВРТ.

В России продолжается разработка лекарственных препаратов, которые объединяют механизм действия, дающий мультитаргетную терапию. Они обладают возможностью подавлять десятки сценариев развития опухоли, ингибируют до 70% известных в настоящее время механизмов.

Литература

1. Есенеева Ф. М., Киселев В. И., Салимова Л. Я. Эпигенетика и эпигенетические изменения при миоме матки. Вестник РУДН. Медицина. 2016. 2:160–170.
2. Вартанян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2011. С. 46.
3. Сухих Г. Т., Осипьянц А. И., Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Полозников А. А., Муйжнек Е. Л., Киселев В. И. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2015. 12:69–74.
4. Станоевич И. В., Землякова В. В., Фен И., Аброкова Б. С., Залетаев Д. В. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. 1:20–23.
5. Visvader J. E. Cells of origin in cancer. Nature. 2011. 469(7330):314–22.
6. Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Байрамова Г. Р., Бабкина И. О., Чернова В. Ф., Осипьянц А. И., Королькова А. И., Полозников А. А., Асфарова Г. Р., Муллабаева С. М., Коган Е. А., Муйжнек Е. Л., Друх В. М., Киселев В. И. Метилирование гена WIF1 при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях. Акушерство и гинекология. 2017. 5:114–123.
7. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Герфанова Е. В., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н., Алешикова О. И. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. 11(2):68–75.

Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы*

- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток[1]
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы[1,2]
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой[3]

Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг.
длительность курса лечения 6 месяцев

Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксилирует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

Показания к применению:
Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

[1]Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56-62.
[2]Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alphahydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000;11:635-640.
[3]Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп

Номер регистрационного удостоверения ЛП - 002010

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Инновационные технологии в визуальной диагностике

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов

В основе ранней и дифференциальной диагностики большого спектра заболеваний внутренних органов лежит использование методов лучевой визуализации. На сегодняшний день ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов — эффективная дополнительная диагностическая технология, повышающая точность комплексной эхографии. В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова накоплен уникальный собственный опыт по применению контрастных препаратов в диагностике

Диагностическая тактика с использованием технологий ультразвуковой визуализации при заболеваниях различных органов и систем постоянно пересматривается и совершенствуется в связи развитием науки и техники, появлением новых методик, расширением функциональных возможностей диагностической аппаратуры. Современная диагностика с использованием методов лучевой визуализации неразрывно связана с применением контрастных препаратов йодсодержащих в классической рентгенодиагностике и компьютерной томографии, парамагнетиков в магнитно-резонансной томографии, эхоконтрастов в контраст-усиленной эхографии.

Сенча Александр Николаевич
д. м. н., заведующий отделом визуальной диагностики НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

КОНТРАСТ-УСИЛЕННАЯ ЭХОГРАФИЯ

Контрастный ультразвук (контрастная эхография, контраст-усиленное УЗИ, КУУЗИ, contrast-enhancedultrasonography, CEUS) — УЗИ с применением контрастных препаратов и контрастным усилением, исследование определенного органа или системы в сочетании с внутривенным (или другим) введением в организм контрастного препарата, обеспечивающего контрастное усиление визуализации (улучшение детализации) определенной степени выраженности.

В 2014 году в России сертифицирован эхоконтрастный препарат (ЭКП) «Соновью». Являясь гетерогенной фосфолипидной системой с содержанием микропузырьков газа (гексафторида серы), стабилизированных пальмитиновой кислотой, «Соновью» — один из самых известных и наиболее часто применяемых на сегодняшний день контрастных препаратов для УЗИ в Европе с 2001 года. Европейская федерация обществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) выпустила первые рекомендации в отношении использования SEUS печени в 2004 году [1], которые были пересмотрены в 2008 году [3], затем — в 2012-м [11]. Безусловно, использование контрастов в эхографии — это новые возможности и перспективы развития ультразвуковой визуализации у нас в стране и в мире.

ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРАСТОВ

Основные показания к применению ЭКП в ультразвуковой диагностике:

/ эхокардиография;
/ доплеровское исследование крупных кровеносных сосудов;
/ доплеровское исследование мелких кровеносных сосудов внутренних органов по направлениям: онкология, гепатология, гастроэнтерология, уронефрология, эндокринология, гинекология, маммология, андрология.

Ультразвуковые контрастные вещества при своей эффективности высокобезопасны, как правило, хорошо переносятся пациентами и характеризуются низкой частотой нежелательных эффектов [3, 18].

Противопоказания к применению ЭКП:

/ гиперчувствительность к компонентам препарата;
/ острый коронарный синдром, клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, тяжелая аритмия, недавняя операция на коронарных артериях, неконтролируемая артериальная гипертензия;
/ тяжелая форма легочной гипертензии, респираторный дистресс-синдром взрослых; пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких;
/ острый период неврологических заболеваний;
/ беременность или период грудного вскармливания;
/ детский возраст (до 18 лет).

Доза препарата может колебаться от 1–2,4 мл (для печени, почек, органов малого таза) до 2,4–5 мл (щитовидная, молочная, околощитовидные, слюнные железы, ЛУ). ЭКП вводится внутривенно. При болюсном введении препарата, которое обычно производится простым одноразовым шприцем 20–22 G со скоростью 2–4 мл/с, контрастирование, как правило, наступает быстро и интенсивно. В среднем через 20 мин после введения вся доза ЭКП выводится из крови с выдыхаемым воздухом, средний период полувыведения составляет 10–12 мин.

Выделяются качественные и количественные показатели визуализации при КУУЗИ. Качественной характеристикой усиления контрастности изображения является визуальная оценка получаемого накопления: распределение контрастного вещества в органе, зоне интереса, опухолевом узле, его экспозиция и последующее вымывание.

Важнейшие качественные критерии оценки временных и пространственных характеристик эхоконтрастирования:

/ появление после начала введения препарата элементов васкуляризации (локусов контрастирования сосудов) в зоне интереса как таковых;
/ выраженность васкуляризации (по сравнению с нормальной, неизмененной паренхимой, окружающими тканями);
/ сосудистая архитектоника контрастирования, ее тип;
/ динамика контрастирования во времени, экспозиция;
/ динамика вымывания препарата.

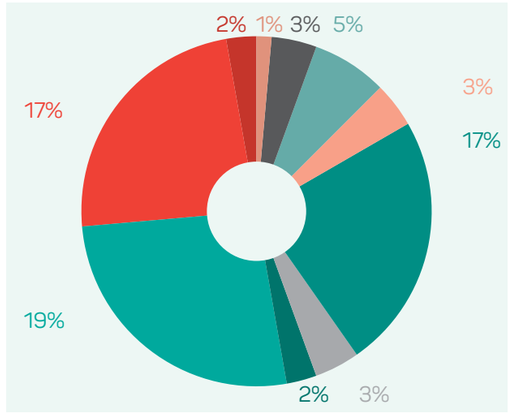


Рис. 1
Распределение КУУЗИ по органам и системам

ОЦЕНКА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Для большинства органов (кроме печени и легких) контрастное усиление наблюдается в течение двух временных промежутков: артериальная фаза (через 10–20 с после в/в введения и до 30–45 с), венозная фаза (с 30–45 с после в/в введения). Усиление сначала показывает плато, а затем медленно снижается до уровня шума. Степень контрастного усиления/ослабления в опухоли обычно оценивается по сравнению с неизмененной тканью органа.

Количественная оценка микроциркуляции очага поражения позволяет получить более надежные, информативные и воспроизводимые результаты [7, 18]. Количественный анализ эхоконтрастирования основан на соотношении времени и интенсивности накопления контрастного препарата, что отражает количественные характеристики перфузии крови в опухоли, которые трудно (часто — невозможно) оценить при обычном УЗИ. Для количественного анализа

используется сегмент кинопетли, который захватывает момент поступления и вымывания ЭКП из опухоли (узлового образования, зоны поражения). Периоды накопления (wash-in) и вымывания (wash-out) ЭКП могут быть количественно оценены с использованием соответствующего программного обеспечения.

Всего имеется более десятка различных количественных характеристик васкуляризации: время поступления, накопления, нарастания, вымывания, полуширина; пиковое усиление; площадь под кривой, интенсивность накопления, интенсивность вымывания и др. Чаще количественными характеристиками эхоконтрастирования являются показатели:

/ timetopeak (TTP, c) — время от начала инъекции ЭКП, когда интенсивность накопления в зоне интереса достигает максимального значения;
/ peakintensity (PI, Db) — максимальная интенсивность ЭКП;
/ descendingtime (DT/2, c) — время, за которое интенсивность накопления ЭКП падает до половины максимального значения.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

За 6 месяцев 2017 года в отделе визуальной диагностики НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова на трех ультразвуковых сканерах экспертного класса «Logiq-9» (GE, США), Mindray DC-8 (Mindray, КНР), Arietta V70 (Hitachi Ltd, Япония) проведено 72 исследования с применением ЭКП. Женщины составили 93,0% пациентов, средний возраст больных — 39,5 лет. Очаговое поражение органа, системы, подозрение на рак в 88,9% предопределяло выбор данной диагностической технологии, все образования (100%) верифицированы, в 81,9% наблюдений пациенты прооперированы. Органная принадлежность исследований различного характера хирургического, терапевтического, гинекологического профиля (органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, поверхностно расположенных органов и систем) представлена на рис. 1.

Наши исследования позволили сформировать конкретное мнение о возможностях ультразвуковой контраст-усиленной эхографии, анализа микроциркуляции и ангиогенеза органов в норме и при различных видах патологии внутренних органов.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КУУЗИ

КУУЗИ широко используются прежде всего в качестве дополнительного метода визуализации очаговой патологии печени, когда результатов серошкальных, цветокодированных, других технологий УЗИ недостаточно, когда имеются противоречивые, взаимоисключающие данные других методов лучевой визуализации [5, 6, 8, 17]. Показаниями для КУУЗИ печени чаще являются:

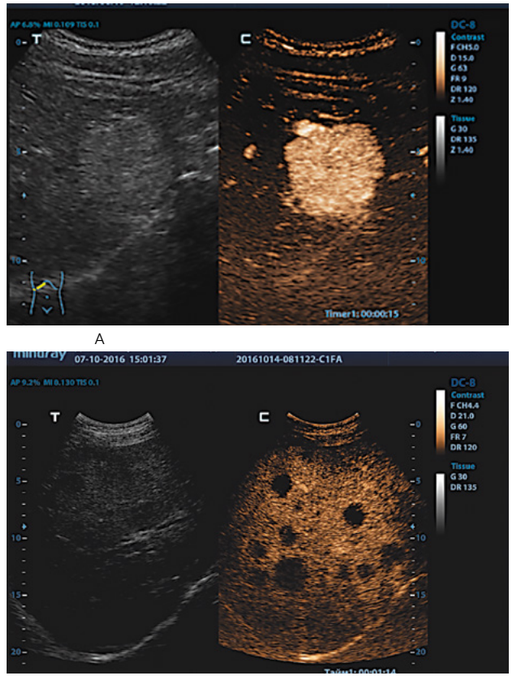
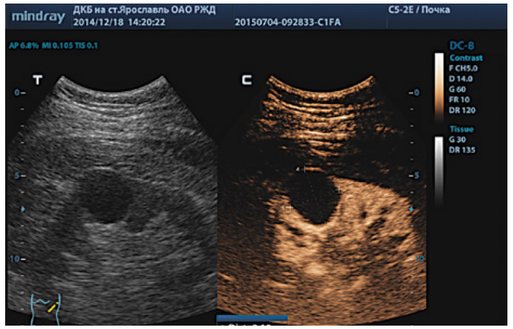


Рис. 2
А — Фокальная нодулярная гиперплазия печени. КУУЗИ печени. ЭКП, 1,0 мл. Эхограмма. Неоднородное интенсивное контрастное усиление в артериальной фазе;
В — Метастазы печени. КУУЗИ печени. ЭКП, 1,0 мл. Эхограмма. Быстрое неоднородное раннее вымывание ЭКП в порто-венозной фазе

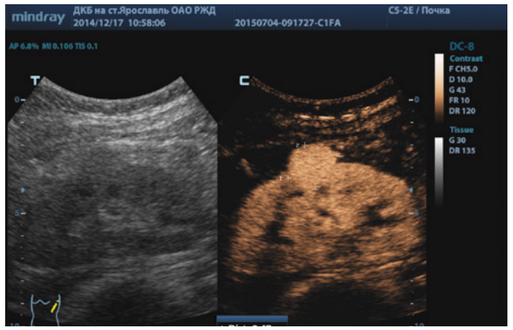
/ аномалии развития;
/ травмы, посттравматические изменения;
/ диффузные изменения, обусловленные метаболическими нарушениями паренхимы;
/ очаговые изменения паренхимы (доброкачественные (гемангиомы, атеромы, фокальная нодулярная гиперплазия, кисты), злокачественные опухоли (гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы) (рис. 2).

Применение контрастных ультразвуковых веществ улучшает визуализацию структуры почек, характеристики почечного кровотока, выявление и детализацию стенозов почечных артерий, перфузии почечной паренхимы, помогая выявлять опухоли на ранних стадиях, сегментальные инфаркты, кортикальный некроз, инфекционное поражение и травматические повреждения почек [4, 2]. Показаниями для эхоконтрастного УЗИ почек могут являться:

/ аномалии развития (расположение, форма, количество и т. д.);
/ травмы, посттравматические изменения;



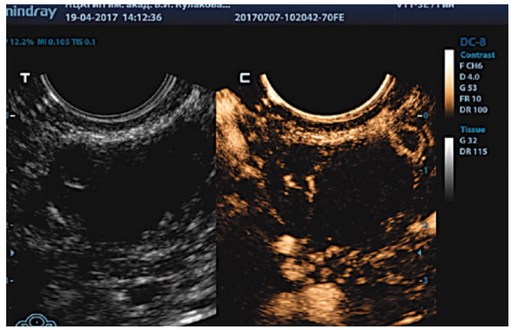
A



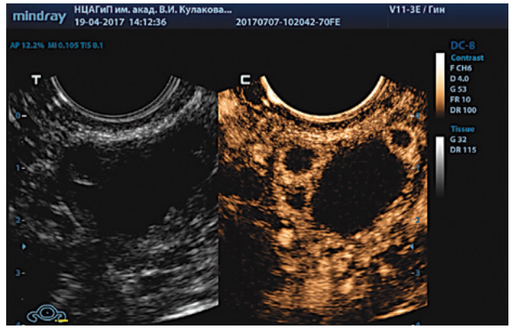
B

Рис. 3

КУУЗИ почек. ЭКП, 1,0 мл. Эхограммы.
A — простая паренхиматозная киста почки. Стойкий дефект перфузии в образовании;
B — светлоклеточный рак почки. Интенсивное контрастное усиление образования в артериальную фазу



A



B

Рис. 4

Злокачественные опухоли яичников. КУУЗИ придатков матки. ЭКП, 1,0 мл. Эхограммы. Интенсивное контрастное усиление образования в артериальную фазу

/ подозрение на очаговые изменения паренхимы, почечного синуса (кисты, ангиомиолипомы, рак).

Особый интерес вызывает ранняя ультразвуковая дифференциальная диагностика с использованием контрастов опухолей почки малых размеров, когда серошкальные и цветокодированные режимы эхографии часто не позволяют производить дифференцировку образований (рис. 3).

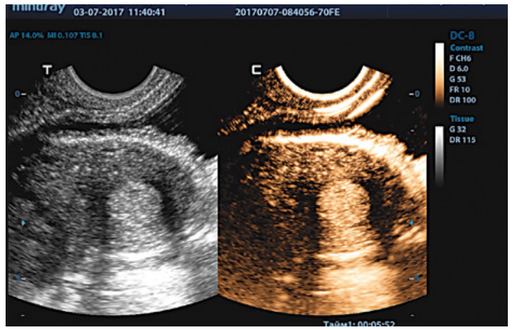
Большое практическое значение имеет контраст-усиленная эхография в гинекологии. Ангиогенез органа, патологической области — важный диагностический критерий для дифференцировки опухолей матки и яичников (рис. 4) [10]. По данным Wang J.Y. et al. [12], в большинстве случаев удается определить разницу в отношении параметров контрастности между доброкачественными и злокачественными опухолями по качественным и количественным признакам КУУЗИ. Сосудистая динамика злокачественной опухоли имеет высокие скорости патологического кровотока, сокращенное время накопления и экспозиции контраста.

КУУЗИ может выявлять дифференциальные критерии доброкачественной и злокачественной патологии миометрия, эндометрия матки (миом, аденомиоза, злокачественных опухолей), прилегающих органов и структур (рис. 5) [15].

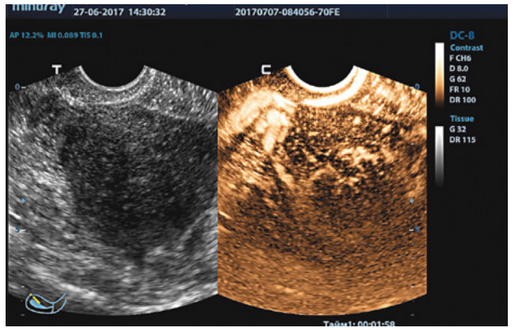
Несомненно, КУУЗИ поверхностно расположенных органов, прежде всего дифференцировка опухолей молочной железы (МЖ), — еще одно важное направление эффективного использования контрастных препаратов в ультразвуковой диагностике. Основные показания для проведения контраст-усиленного исследования МЖ (рис. 6) [9, 16]:

/ солидные узлы молочных желез с признаками злокачественности, быстро меняющие свои ультразвуковые характеристики, образования добавочных долек МЖ до проведения ТАПБ (BI-RADS 3-4);
/ очаговые изменения МЖ на фоне имплантов после эндопротезирования, инъекционно введенного геля;
/ рецидивные опухоли МЖ.

Также в повседневной практике КУУЗИ может успешно



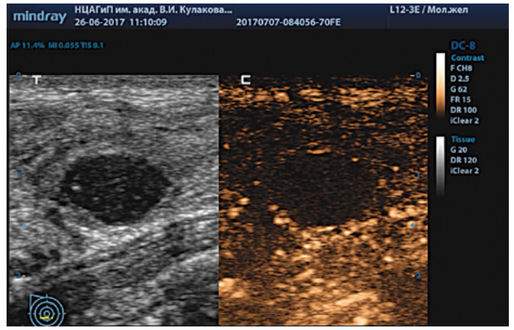
A



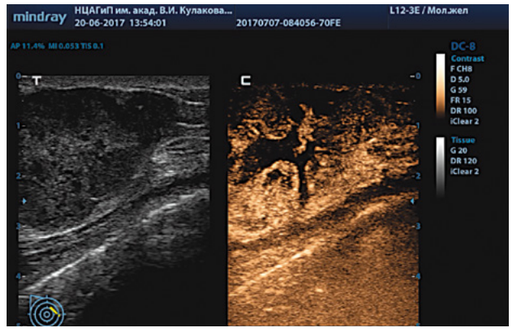
B

Рис. 5

Аденомиоз, полип эндометрия. КУУЗИ матки. ЭКП, 1,0 мл. A, B — эхограммы. Интенсивное контрастирование образования



A



B

Рис. 6

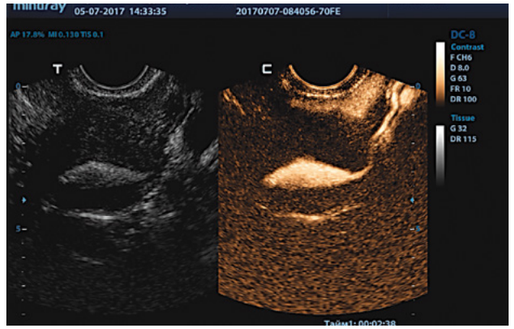
A — фиброаденома молочной железы. КУУЗИ. ЭКП, 2,4 мл. Эхограмма. Дефект перфузии в образовании;
B — рак молочной железы. КУУЗИ. ЭКП, 2,4 мл. Эхограммы. Выраженное асимметричное контрастное усиление в артериальную фазу. Некроз опухоли

применяться для раннего выявления, дифференциальной диагностики новообразований предстательной железы, щитовидной железы [14, 17], мочевого пузыря, надпочечников, больших слюнных желез, суставов, околощитовидных желез [17, 18], мошонки, органов желудочно-кишечного тракта, лимфатических узлов, орбит, поверхностных образований кожи.

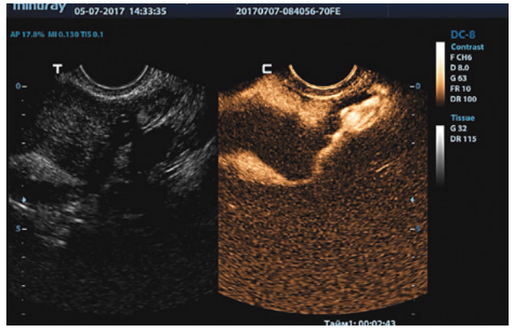
Важные характеристики опухолевого роста — высокая скорость роста и инвазия в окружающие ткани. Небольшие по размеру опухоли в достаточной степени снабжаются всеми необходимыми веществами из локальной капиллярной сети. Опухоли, размеры которых превышают несколько миллиметров, стимулируют процесс ангиогенеза. При этом сосудистый рисунок отличается беспорядочностью и хаотичностью, деформацией, локальной «ампутацией» сосудов, вариабельностью их диаметра, образованием артерио-артериальных и артериовенозных шунтов. Эти изменения неоангиогенеза достаточно хорошо определяются по данным КУУЗИ.

По данным Сенча А. Н. и соавт. [18], Пеняевой Э. И. и соавт. [17], Котлярова П. М. и соавт. [16], информативность КУУЗИ печени в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы с контрастным усилением составляет: чувствительность — 92,85%, специфичность — 91,3%, рака молочной железы — 87,5 и 90,0%, злокачественных опухолей щитовидной железы — 91,9 и 84,6% соответственно.

Технология может быть также применена при проведении внутриполостных исследований: перкутанно, трансслюминально (трансвагинально или трансректально), интраоперационно, в двухмерном или трехмерном режимах [14, 13]. Клиническое применение внутриполостной контрастной эхографии на практике чаще ограничивается использованием в контрастировании дренажных трубок; мочевого пузыря — для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса; фаллопиевых труб при эхогистеросальпингографии (рис. 7); патологии желчевыводящих путей; стенозов желудочно-кишечного тракта.



A



B

Рис. 7
Эхогистеросальпингография с применением ЭКП. Хорошая визуализация контрастированных проходимых маточных труб, яичников. А, В — эхограммы

Несомненные достоинства использования контрастных препаратов в эхографии:

- значительное повышение информативности УЗИ при использовании технологии в определенных случаях (по показаниям), чаще сопоставимо с РКТ, МРТ с применением контрастов;
- возможность высококлассной визуализации сосудов органа, зоны поражения, окружающих структур, не выявляемых при обычной эхографии;
- возможность анализа микроциркуляции опухоли, детализации процесса «неоангиогенеза», появляющаяся в результате анализа качественных и количественных характеристик контрастирования;
- возможность детализации пространственного разрешения расположения опухоли, топографо-анатомических соотношений зоны поражения, оценка состояния регионарных лимфоузлов.

Для российских пользователей ультразвукового оборудования CEUS достаточно новое и перспективное направление ультразвуковой визуализации экспертного уровня. Вопросы методологии и анализа результатов использования CEUS требуют дальнейшего накопления данных в этой области, стандартизации метода и продолжения продвижения данной технологии в практическом здравоохранении.

Литература

1. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J. M., Cosgrove D. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. Ultraschall Med. 2004. 25:249–256.
2. Bertolotto M., Martegani A., Aiani L. et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. EurRadiol. 2008. 18: 376–383.
3. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) — update 2008. Ultraschall Med. 2008. 29:28–44.
4. Correas J. M., Claudon M., Tranquart F., Helenon A. O. The kidney: imaging with microbubble contrast agents. Ultrasound Q. 2006. 22 (1):53–66.
5. Dietrich C. F., Mertens J. C., Braden B., Schuessler G., Ott M., Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. Hepatology. 2007. 45:1139–1145.
6. Ding H., Wang W. P., Huang B. J. et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. J. Ultrasound Med. 2005. 24(3):285–297.
7. Lassau N., Lamuraglia M., Chami L. et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. AJR Am J. Roentgenol. 2006. 187(5):1267–1273.
8. Leen E. Ultrasound contrast harmonic imaging of abdominal organs. Semin Ultrasound CT MR. 2001. 22:11–24.
9. Liu H., Jiang Y. X., Liu J. B. et al. Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound using the microvascular imaging technique: initial observations. Breast. 2008. 17:532–539.
10. Orden M. R., Jurvelin J. S., Kirkinen P. P. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors. Radiology. 2003. 226:405–410.
11. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS). Update 2011 on non-hepatic applications. Ultraschall Med. 2012. 1:11–12.
12. Wang J. Y., Cui Q. L., Wang lx. et al. Study on the application of contrast enhanced transvaginal ultrasound in the differentiation of benign from malignant ovarian lesion. Chinese Journal of Medical Ultrasound (electronic edition). 2010. 7(7):1152–161.
13. Weskott H.-P. Контрастная сонография / Бремен: UNI-MED. 2014. 284 с.
14. Zhang B., Jiang Y. X., Liu J. B. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules //Thyroid. Jan. 2010. 20(1):51–57.
15. Zhou H. L., Xiang H., Duan L. et al. Application of Combined Two-Dimensional and Three-Dimensional Transvaginal Contrast Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Endometrial Carcinoma. BioMed Research International Volume 2015. Article ID 292743. 2015. 10 pp.
16. Котляров П. М., Сенча А. Н., Кашманова А. В., Патрунов Ю. Н., Беляев Д. В., Пеняева Э. И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии молочных желез у женщин и мужчин // Медицинская визуализация. 2015. № 2. С. 120–128.
17. Пеняева Э. И., Камалов Ю. Р., Сенча А. Н., Патрунов Ю. Н., Сенча Е. А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени // Медицинская визуализация. 2017. № 2.
18. Сенча А. Н., Могутов М. С., Патрунов М. С. и соавт. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. М.: Видар. 2016. 144 с.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Достижения Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова

Н. В. Машинец, В. Н. Демидов, Ю. Л. Подуровская, А. А. Буров, А. И. Гус

В настоящее время эхография — ведущий метод исследования в акушерстве, который широко используется во всех родовспомогательных учреждениях. Это связано прежде всего с его общедоступностью и безопасностью получения объективной информации о развитии плода и динамического наблюдения за его состоянием

МЫ БЫЛИ ПЕРВЫМИ

Отделение ультразвуковой и функциональной диагностики Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова уникальное в своем роде. Это первое в стране подразделение подобной специализации начало свое существование в 1968 году с открытия впервые созданного кабинета функциональной диагностики. На начальных этапах его основная научная деятельность была сосредоточена на фундаментальных исследованиях по изучению функции кровообращения, дыхания, газо- и энергообмена у беременных, рожениц и родильниц. Значительное место в этот период заняли экспериментальные (на овцах) и клинические исследования по влиянию женских половых гормонов на функцию системы кровообращения. Тогда же впервые в клинической практике мы начали вводить математические методы анализа. В области перинатологии большое внимание было уделено разработке метода электро- и кардиографии плода во время беременности, что в сочетании с одновременным анализом сердечного ритма способствовало существенному снижению перинатальной смертности.

В начале 1970-х годов были заложены основы анте- и интранатальной кардиотокографии, что в последующем способствовало созданию полностью автоматизированных, не имеющих аналогов кардиомониторов отечественного производства. С середины 70-х годов основное внимание сотрудников отделения сосредоточено на ультразвуковой диагностике заболеваний внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, внутренних половых органов у женщин и врожденной патологии плода. Многие исследования носят фундаментальный характер и широко используются в клинической практике, так же как и разработанные здесь компьютерные программы и медицинские приборы. Ежегодно в отделении проходят обследование от 80 до 100 тыс. пациентов.

В 2003 году на базе нашего Центра впервые в России создано отделение хирургии новорожденных. С этого времени проводится пренатальный консилиум по порокам развития у плода. В состав консультативной комиссии входят врачи ультразвуковой диагностики, акушеры-гинекологи, неонатальные хирурги, генетики.

С началом проведения пренатальных консилиумов в одно из приоритетных направлений отделения выделена разработка новых диагностических критериев пороков развития плода, а также возможность постнатального прогнозирования. Особое значение

Без преувеличения можно сказать, что отделение ультразвуковой и функциональной диагностики Центра Кулакова обладает огромным опытом в диагностике врожденных дефектов диафрагмы у плода

это приобретает в выявлении заболеваний, при которых помощь новорожденному показана немедленно после рождения. В таких случаях своевременная и точная внутриутробная диагностика пороков развития позволяет выстроить правильный алгоритм ведения беременности, родов и оказания последующей хирургической помощи.

ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА ПЛОДА — ПРИГОВОР?

В настоящее время врожденная диафрагмальная грыжа плода — одна из актуальных проблем неонатальной хирургии как в России, так и за рубежом. В первую очередь это связано с неутешительными результатами выживаемости новорожденных, несмотря на существенные достижения в развитии неонатальных хирургических технологий.

Без преувеличения можно сказать, что отделение ультразвуковой и функциональной диагностики Центра Кулакова обладает огромным опытом в диагностике врожденных дефектов диафрагмы у плода. Нами было обследовано с практически стопроцентной точностью диагностики более 300 плодов с врожденной диафрагмальной грыжей. Это порок развития, при котором нарушено разделение грудной и брюшной полостей, что приводит к смещению органов брюшной полости в грудную клетку (рис. 1). Частота встречаемости данной патологии варьирует от 1 на 2000–5000 новорожденных и составляет 8% от всех врожденных аномалий плода. Причины возникновения и механизмы развития врожденной диафрагмальной грыжи точно не установлены. Соотношение полов составляет 1:1.

Присутствие органов брюшной полости в грудной клетке ограничивает рост и развитие легких, что приводит к их гипоплазии. На стороне грыжи наблюдается выраженная гипоплазия легкого; контрлатеральное (здоровое) легкое, как правило, также имеет аномальное строение и меньшую массу по сравнению с нормой.

Все врожденные дефекты диафрагмы можно разделить на истинные (10–25%) и ложные (75–90%). Истинные грыжи возникают вследствие недоразвития мышц в отдельных участках диафрагмы и имеют собственный грыжевой мешок.

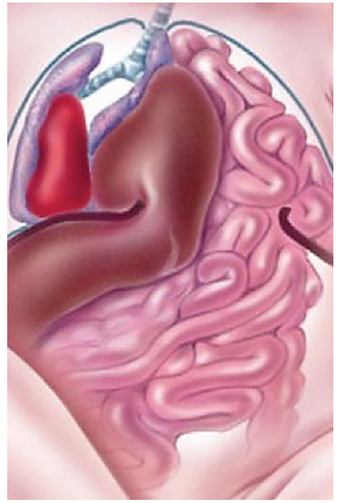


Рис. 1
Врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа

При ложных грыжах существует сквозное отверстие в диафрагме, которое образуется в результате ее недоразвития или разрыва вследствие перерастяжения.

Принято считать, что при истинных диафрагмальных грыжах прогноз выживаемости лучше за счет того, что наличие грыжевого мешка способствует более позднему проникновению органов брюшной полости в грудную клетку, в связи с чем уменьшается выраженность гипоплазии легких. Однако выявление грыжевого мешка в пренатальном периоде при использовании как УЗИ, так и МРТ крайне затруднено.

В зависимости от локализации дефекта диафрагмы выделяют левосторонние (80–84%), правосторонние (13–20%) и двусторонние (1–2%) грыжи. Установлено, что диафрагмальная грыжа плода в 60% случаев — это изолированный порок, в 40% она сочетается с аномалиями развития других органов

и систем плода. К наиболее значимым из них относятся врожденные пороки сердца (20%), центральной нервной и мочевыделительной системы (10%). В 10–12% случаев диафрагмальная грыжа является составной частью различных наследственных синдромов (пентада Кантрелла, синдром Фринса, де Ланге, Марфана и др.). Частота хромосомной патологии (трисомия 21, 18, 13) варьирует в пределах 4–34%. Это дает основание для проведения расширенного инвазивного генетического исследования при диафрагмальной грыже, поскольку наличие хромосомной патологии крайне неблагоприятный прогностический фактор, летальность при этом сочетании достигает 100%.

Несмотря на значительные успехи в области хирургической коррекции диафрагмальных грыж, выживаемость новорожденных с этим пороком развития остается низкой и колеблется от 35 до 80%. Основные причины смерти новорожденных при данной патологии — гипоплазия легких и легочная гипертензия. Определение прогноза жизни для плода при диафрагмальной грыже остается довольно сложной задачей.

В настоящее время основной метод дородового выявления диафрагмальной грыжи — эхография. Ультразвуковая диагностика данного порока развития возможна уже с начала II триместра беременности. Однако в связи с отсутствием характерных ультразвуковых признаков этой патологии в ранние сроки гестации чаще она выявляется только в конце II триместра.

Учитывая, что внутриутробно оценить целостность диафрагмы не представляется возможным, дородовая диагностика данного порока основывается на выявлении косвенных ультразвуковых признаков. Это аномальное изображение органов грудной клетки,

Рис. 2
Поперечное трансабдоминальное сканирование на уровне грудной полости плода. Беременность 20 недель. Левосторонняя диафрагмальная грыжа. (В грудной полости определяются желудок и петли кишечника)

сдавление и смещение сердца в сторону, противоположную дефекту диафрагмы, в сочетании с появлением в ней органов брюшной полости — желудка, петель тонкого кишечника, в некоторых случаях печени и селезенки (рис. 2).

К крайне неблагоприятным относятся случаи двусторонней диафрагмальной грыжи, когда двусторонняя гипоплазия легких приводит к практически стопроцентной летальности.

В связи с широким применением ультразвукового скрининга во время беременности и повышением разрешающей способности УЗИ-оборудования уровень пренатальной диагностики диафрагмальных грыж значительно возрос — с 15% в 80-е годы прошлого столетия до почти 60–70% в настоящее время. В этот период благодаря своевременной диагностике порока отмечается и рост выживаемости новорожденных с изолированным пороком — с 45% до 65–70%. Это связано не только с улучшением эффективности постнатальной терапии и хирургического лечения, но и с тем, что дети появлялись на свет в специализированных медицинских центрах, где рождаемость повысилась с 23% в 80-е годы до 62–80% в настоящее время.

Сегодня большое значение в клинической практике уделяется изучению внутриутробных прогностических признаков, определяющих конечный исход для новорожденных. К прогностическим факторам, которые статистически влияют на постнатальный исход, относят наличие сочетанной структурной или хромосомной патологии, вхождение в грудную клетку печени, оценку размеров легких и индекс компрессии сердца.

Для оценки объема легких во внутриутробном периоде было предложено использовать индекс, отражающий степень их гипоплазии,

Рис. 3
Поперечное трансабдоминальное сканирование на уровне грудной полости плода. Беременность 23 недели. Левосторонняя диафрагмальная грыжа. Измерение индекса компрессии сердца

или легочно-головное отношение — LHR. Плоды с LHR более 1,4 имеют благоприятный прогноз; при значении индекса менее 0,6 в 100% случаев исходы были летальными. Впервые данный индекс и методику расчета в 1996 году предложил A. P. Metkus с соавторами [1]. С учетом собственного многолетнего опыта и практической необходимости мы пришли к заключению, что оценить постнатальный прогноз на основании только одного индекса гипоплазии легких (LHR) достаточно сложно.

Поэтому для прогнозирования выживаемости плодов с диафрагмальной грыжей, а также оценки степени тяжести новорожденных В. Н. Демидов с соавторами [2] в 2013 году впервые в стране и в мировой практике предложили вычислять индекс компрессии сердца (ИКС). При дефекте диафрагмы, как известно, органы брюшной полости, проникая в грудную клетку, оттесняют и сдавливают сердце, в результате чего происходит увеличение его длины и уменьшение толщины. Индекс компрессии сердца рассчитывается путем вычисления отношения длины сердца к его толщине. На уровне четырехкамерного среза сердца производится измерение его двух наибольших взаимно перпендикулярных диаметров — длины и толщины (рис. 3). ИКС вычисляется путем деления длины сердца на его толщину.

Сравнительный анализ данного показателя у здоровых плодов и у плодов с левосторонней диафрагмальной грыжей показал, что ИКС не зависит от срока гестации. У здоровых плодов он составляет в среднем 1,02, а при диафрагмальной грыже — от 1,1 до 1,9, в среднем — 1,5.

Наряду с этим было установлено, что при ИКС менее 1,5 состояние детей с диафрагмальной грыжей при рождении соответствует легкой и средней степени тяжести. Если ИКС достигает 1,5 и более, то состояние здоровья детей оценивается как тяжелое и крайне тяжелое.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что врожденная диафрагмальная грыжа, несмотря на возможность хирургической коррекции, — это тяжелая патология плода с высокой постнатальной летальностью. Цель ультразвукового исследования при этой патологии — не только своевременная диагностика, но и прогнозирование постнатального исхода для новорожденного. К основным прогностическим признакам, которые коррелируют с выживаемостью, относят наличие сочетанной патологии, внутригрудное расположение печени, степень гипоплазии легких и индекс компрессии сердца. Правильная интерпретация предикторов выживаемости при диафрагмальной грыже плода в ряде случаев позволяет решить вопрос о целесообразности сохранения или прерывания беременности. Однако в этом направлении необходимо проведение дальнейших исследований

Литература

1. Metkus A. P., Filly R. A., Stringer M. D., Harrison M. R., Adzick N. S. Sonographic predictor of survival in fetal diaphragmatic hernia. J. Pediatr. Surg. 1996. 31(1):148–151.
2. Демидов В. Н., Машинец Н. В., Подуровская Ю. Л., Буров А. А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода — возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 38–45.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

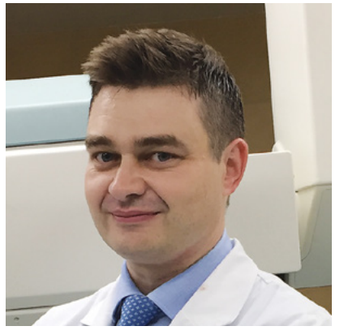
Диагностика злокачественных новообразований остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины. Своевременно поставить диагноз, увеличить прогноз выживания, сохранить жизнь многим больным помогают новые уникальные технологии, к которым в том числе относятся и достижения ядерной медицины. Методы ядерной медицины могут быть точным и эффективным средством диагностики в тех наблюдениях, когда другие методы неинформативны

Онкологическая заболеваемость растет с каждым годом, а связанная с ней смертность занимает второе место в общей структуре смертности после сердечно-сосудистых патологий. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, более 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию.

В структуре онкологической заболеваемости у женщин опухоли молочной железы остаются на первом месте. В мире ежегодно регистрируется более миллиона случаев рака молочной железы, на момент постановки диагноза 11,5% женщин имеют отдаленные метастазы. Рак шейки матки — второе по распространенности злокачественное заболевание; он диагностируется в 7,9–10,8 случаях на 100 тыс. женщин. В настоящее время ежегодно в мире выявляют около 500 тыс. больных раком шейки матки, а около 200 тыс. женщин ежегодно умирают.

Ядерная медицина — раздел клинической медицины, помогающий врачу в лечении кардиологических, онкологических, эндокринологических и других заболеваний. Развитие этой области медицинской науки приходится на 70-е годы двадцатого столетия. На сегодняшний день более половины производимых радиоизотопов в мире применяется в медицинской отрасли. В нашей стране уровень развития ядерной медицины стремительно растет. Активно в отрасли используются однофотонные эмиссионные компьютерные томографы и позитронно-эмиссионные томографы, совмещенные с компьютерными томографами.

В отличие от анатомо-топографических методов лучевой диагностики (УЗИ, рентгеновской



Корнев Александр Иванович

заведующий отделением радионуклидных методов исследования НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии), которые оценивают динамику новообразований по изменению их размеров и структуры, методы ядерной медицины основаны на принципе функциональной визуализации при выявлении метаболических нарушений в опухолях и окружающих тканях. Особенности радионуклидных методов позволяют использовать их для выявления опухолевых поражений в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны. А также для оценки раннего ответа опухоли на специфическую терапию и в целях прогнозирования результатов лечения. Основными преимуществами комбинированных однофотонных эмиссионных и позитронно-эмиссионных с КТ (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ) систем является возможность быстрого и точного совмещения радиоизотопных и КТ-изображений, получаемых при обследовании пациента, что дает возможность врачу-радиологу давать одновременную оценку как функционального, так и морфологического состояния исследуемого органа. Эти современные технологии идеально подходят для задач, связанных с визуализацией опухолей, например для обследований пациенток с метастатическим раком молочной железы и раком шейки матки.

Основные задачи ядерной медицины:

- / диагностика первичной опухоли;
- / изучение распространенности опухолевого процесса;
- / оценка эффективности лечения онкологического больного;
- / выявление рецидивов заболевания.

На сегодняшний день радионуклидная диагностика использует радиофармпрепараты с минимальным периодом полураспада. Соответственно снижается доза суммарной лучевой нагрузки на пациента в 10–20 раз по сравнению с соединениями, которые применялись в прежние годы. Уже спустя 6–8 часов после проведения обследования введенные химические соединения распадаются и успешно выводятся из организма. Не обладая столь высоким пространственным разрешением, как КТ и МРТ, методы ядерной медицины способны отражать физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в органах и организме в целом. Их отличает простота выполнения, высокая воспроизводимость результатов при динамических исследованиях и возможность получения количественных параметров, что особенно важно при оценке эффективности лечения.

На сегодняшний день радионуклидная диагностика использует радиофармпрепараты с минимальным периодом полураспада. Соответственно снижается доза суммарной лучевой нагрузки на пациента в 10–20 раз по сравнению с соединениями, которые применялись в прежние годы

ПЭТ/КТ основан на регистрации распределения в организме позитронизлучающих радионуклидов, которыми могут быть маркированы практически все биологически активные вещества. Для проведения ПЭТ/КТ сегодня в клинических целях применяется достаточно широкий набор радионуклидов: 18F, 11C, 13N, 15O, 68Ga и др. Носителями позитронных излучателей могут быть углеводы, аминокислоты, гормоны и их производные, лекарственные препараты и другие вещества.

Злокачественные опухоли и метастазы при проведении ПЭТ/КТ визуализируются на фоне здоровых тканей как очаги высокого накопления радиофармпрепарата. В доброкачественных новообразованиях, так же как и в неизмененных тканях, повышенного накопления РФП не наблюдается.

Более половины всех ПЭТ/КТ исследований сегодня проводится с аналогом глюкозы — 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). В основе захвата 18F-ФДГ опухолевой тканью лежит более интенсивный гликолиз в клетках опухоли по сравнению с интактной тканью, обусловленный увеличением числа переносчиков глюкозы в клеточной мембране и активностью основных ферментов гликолитического каскада. Достаточно продолжительный период полураспада радионуклида 18F (110 мин) позволяет проводить исследование всего тела, которое состоит в последовательном сканировании одинаковых по размеру анатомических зон с последующим соединением их в единое изображение всего тела. Методика дает возможность определять распространенность злокачественного процесса и имеет большое значение в корректном стадировании опухолей, выборе подходящего метода лечения. Проведение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с этой целью возможно при любой локализации опухоли.

В диагностике рака молочной железы основным практическим направлением применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является оценка распространенности процесса, которая по своей эффективности превышает другие методы. При диагностике первичного очага РМЖ чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составляли 93 и 75% соответственно. ПЭТ/КТ — наиболее точный неинвазивный метод диагностики метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (чувствительность — 79%, специфичность — 92%).

Достаточно высокая эффективность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ показана при исследовании новообразований малого таза. В группе больных с подозрением на поражение яичников чувствительность и специфичность составляли соответственно 93 и 80%. ПЭТ/КТ может быть точным и эффективным средством диагностики рецидивов рака яичника в тех наблюдениях, когда обычные методы неинформативны, особенно у больных с повышенными уровнями СА 125.

Таким образом, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в настоящее время в онкологической практике в целом и в области онкологической гинекологии в частности является одним из ведущих инструментальных методов диагностики, который стал существенным компонентом комплексного обследования больных. Адекватное применение ПЭТ/КТ в диагностических алгоритмах позволяет повысить точность комплексной диагностики, оптимизировать тактику обследования и лечения больных и является экономически оправданным. Внедрение ПЭТ/КТ в клиническую практику — непременное условие совершенствования диагностического процесса в онкологии.

В отличие от радионуклидов, применяемых при сцинтиграфических исследованиях и ОФЭКТ, таких как технеций (ТС-99m), работа с радионуклидами, применяемыми при ПЭТ, связана с высокой дозой облучения среднего медицинского персонала. Осуществление процесса фасовки радиофармпрепарата (РФП) активностью до 12 ГБк из флакона в шприцы вручную приводит к получению персоналом дозы облучения до нескольких мЗв/час и необходимости привлечения дополнительных сотрудников. С целью снижения дозы облучения ведущим российским производителем оборудования и приборов для обеспечения радиационной безопасности в сфере ядерной медицины НТЦ «Амплитуда» был разработан радиационно-защитный шкаф ШВР-200-01А с автоматизированной системой приготовления и фасовки радиофармпрепаратов для ПЭТ.

Оператор устанавливает в шкаф защитный вольфрамовый контейнер с флаконом, содержащим РФП. Далее система автоматически помещает шприц в дозкалибратор и измеряет фактическую активность, убирает флакон в контейнер и закрывает крышкой, выдает на дисплей сообщение об окончании фасовки и указывает фактическую активность в шприце.

Использование радиационно-защитного шкафа ШВР-200-01А с системой автоматической фасовки РФП позволяет значительно уменьшить дозовую нагрузку на персонал. Автоматический контроль активности в шприце и исходном флаконе на каждом этапе работы исключает ошибку оператора при фасовке РФП.

Радиационно-защитный шкаф ШВР-200-01А (ООО «НТЦ Амплитуда») установлен и успешно эксплуатируется в отделении радионуклидных методов исследования отдела визуальной диагностики в НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова.

В. Г. Быченко

Ключевые слова: динамическая контраст-усиленная МРТ, миома матки, симметричные аномалии развития матки

ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ

ВЫБОР И ПЛАНИРОВАНИЕ **ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ**

Клиническое применение результатов МРТ с динамическим контрастным усилением

Метод динамической контраст-усиленной МРТ широко применяется в нейрорадиологии, абдоминальной радиологии, но мало используется в диагностике гинекологических заболеваний. Авторами разработаны методики и изучены возможности клинического применения ДКУ МРТ для существенного улучшения результатов органосберегающего лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий и для определения тактики хирургического лечения у пациенток с симметричными аномалиями развития матки.

Динамическая контраст-усиленная МРТ (ДКУ МРТ) — это последовательное получение изображений одного и того же тканевого объема неоднократно до, во время и после болюсного введения контрастного препарата. Проводится серия снимков, которая позволяет количественно оценить параметры кровотока в миометрии и в выбранных зонах интереса (в том числе в области патологических образований, внутриматочной перегородки и т. д.). Интенсивность усиления сигнала связана с сосудистой плотностью ткани и скоростью кровотока. В основном результаты ДКУ МРТ востребованы в онкогинекологии для выявления рака шейки матки и эндометрия на ранних стадиях и для дифференцировки опухолей яичников [13]. Чувствительность и специфичность методики ДКУ МРТ в диагностике поражений эндометрия составляют 0,81 и 0,72 [14]. Нами были разработаны методики и изучены возможности клинического применения ДКУ МРТ в двух достаточно важных клинических ситуациях:

- для существенного улучшения результатов органосберегающего лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий (ЭМА);
- для определения тактики хирургического лечения у пациенток с симметричными аномалиями развития матки.

Эмболизация маточных артерий в настоящее время является безопасной и эффективной альтернативой гистерэктомии для лечения симптомных миом матки [17]. Основным недостатком ЭМА считается повышенная частота рецидивов клинических проявлений миом в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с гистерэктомией. По данным целого ряда исследований, высокий риск рецидива симптоматики после ЭМА связан с неполным некрозом миоматозных узлов после данной процедуры [4].

Таблица

Протокол, используемый при выполнении МРТ

Импульсная последовательность	Плоскость	Поле обзора, мм	Матрица	Толщина среза, мм	TE	TR	FA
T2TSE	axial, coronal, saggittal	240x240	384x320	4	90	4000	150
T1-f13D vibe	axial	250x250	320x320	3	1,56	4,26	10
3D T2 space	axial	256x256	256x256	1	125	2000	120
Введение контрастного препарата							
T1 TWIST dynamic	axial	260x260	192x132	3,6	1,87	4,83	12
T1-f13D vibe	axial	250x250	320x320	3	1,56	4,26	10

Аномалии мочеполовой системы занимают 14% среди всех пороков развития — 3 место после врожденных пороков сердечно-сосудистой системы (30%) и пороков костно-мышечной системы (17%). Распространенность аномалий матки в общей популяции составляет 4–7%. Наиболее часто встречаются симметричные аномалии матки, возникающие в результате нарушения слияния и редукции эмбриональных протоков. Внутриматочная перегородка встречается в соотношении 1:200–1:400 новорожденных девочек и составляет 34–38% случаев всех аномалий матки [1, 2]. Бесплодие наблюдается у 30%, а невынашивание беременности — у 23–86% женщин с аномалиями матки [3]. У женщин с бесплодием частота диагностированных врожденных пороков репродуктивной системы выше, чем в популяции, и составляет 13–26% [3, 4, 5].

В настоящее время разработаны эффективные методы хирургического лечения аномалий матки, но при некоторых вариантах пороков хирургическая тактика неоднозначна. Частота наступления беременности после хирургического лечения, по данным разных авторов, составляет 40–53%, в том числе при использовании различных методов реабилитации и вспомогательной репродукции [6, 7], а потери беременности при этом превышают 55% [6, 7, 8]. По данным литературы, прогноз наступления и течения беременности зависит от анатомической формы аномалии матки и интенсивности кровообращения в миометрии [9, 10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше исследование было одобрено этическим комитетом. Всем пациенткам было проведено полное клиническое и лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и магнитно-резонансная томография с болюсным контрастным усилением и последующей оценкой кинетики контрастного препарата в миоматозных узлах и миометрии (в том числе в перегородке). МРТ выполнялись на томографе с индукцией магнитного поля 3Т по следующему протоколу (см. табл.). В качестве контрастного препарата использовался гадодиамид, введение препарата осуществлялось с помощью автоматического инжектора со скоростью 4,5 мл/сек в локтевую вену одновременно с началом динамического сканирования, количество вводимого контрастного препарата рассчитывалось из соотношения 0,2 мл (0,1 ммоль)/кг массы тела пациентки. Построение кривых кинетики контрастного препарата выполнялось по результатам динамического сканирования с использованием импульсной последовательности TWIST (время получения одной серии изображений — 3 сек, количество серий — 100) с использованием программного обеспечения Mean Curve рабочей станции Syngo Via. Исследования у пациенток с миомой матки проводились двукратно: на первом этапе не ранее 10 суток до операции, на втором этапе через 24–48 часов после операции, у пациенток с аномалиями матки исследование проводилось однократно. На исследованиях после выполнения ЭМА дополнительно рассчитывался объем некровоснабжаемой части узла, который определялся как зона отсутствия накопления препарата на отсроченных Т1ВИ. Кроме того, у пациенток

с пороками развития матки оценку кинетики контрастного препарата мы проводили путем построения параметрических карт кинетики препарата по следующим параметрам: WI (Wash In) — скорость накопления препарата, WO (Wash Out) — скорость выведения препарата, TTP (Time To Peak) — время до максимального накопления препарата, PEI (Positive Enhancement Integral) — положительный интеграл накопления контрастного препарата, MIP-time (Maximum Intensity Projection-time) — время до достижения максимальной интенсивности накопления препарата во всех тканях.

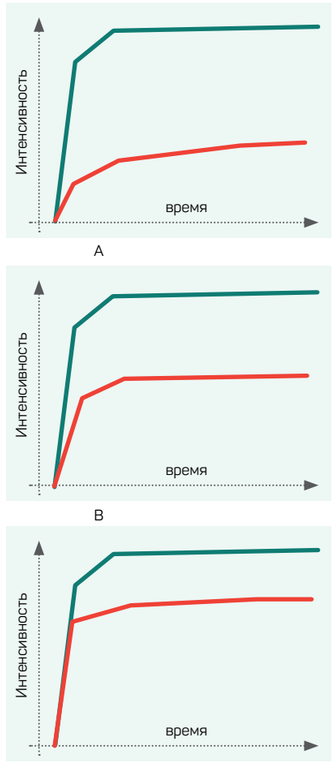


Рис. 1
Кинетика контрастного препарата в миоматозных узлах:
A — I тип кривой характерен для гиповаскулярных узлов;
B — II тип кривой характерен для узлов со средней васкуляризацией;
C — III тип кривой характерен для гиперваскулярных узлов

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК

Пациентки с миомой матки были рандомизированы в две группы в зависимости от размера используемого эмболизирующего материала: в первой группе (32 пациентки, 181 миоматозный узел) использовались калиброванные микросферы из поливинилалкоголя размером 500–700 мкм, во второй группе (31 пациентка, 149 миоматозных узлов) использовались аналогичные микросферы размером 700–900 мкм. Все миоматозные узлы были классифицированы в зависимости от типа кривой кинетики контрастного препарата по отношению к неизмененному миометрию на три типа: I тип — гиповаскулярный узел, для которого было характерно замедленное начальное накопление контрастного препарата по сравнению с миометрием, II тип — узел со средней васкуляризацией, который накапливал препарат несколько медленнее миометрия, и III тип — гиперваскулярный узел, для которого скорость начального накопления контрастного препарата была идентична миометрию (рис. 1, 2, 3).

Во всех случаях пациенткам с миомой матки была выполнена двусторонняя ЭМА с использованием селективной катетеризации маточных артерий с помощью микрокатетеров. Введение эмболизирующего материала проводилось до остановки кровотока в крупных ветвях маточной артерии и появления рефлюкса в ней (рис. 4).

Основной критерий непосредственной эффективности эмболизации

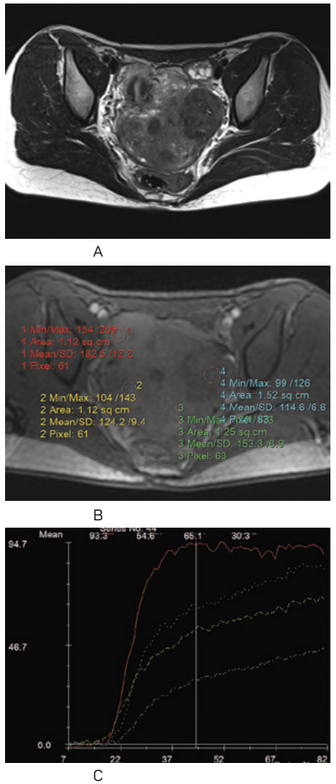


Рис. 2. МРТ пациентки с гиповаскулярным миоматозным узлом и двумя миоматозными узлами со средней васкуляризацией:
A — T2WI в аксиальной плоскости, на изображении определяются множественные миоматозные узлы;
B — МРТ с динамическим контрастным усилением, на изображении показаны зоны для построения кривых кинетики контрастного препарата: 1 (красный) — неизмененный миометрий; 2, 3 и 4 (желтый, зеленый и голубой) — миоматозные узлы;
C — кривые кинетики препарата: 1 (красный) — неизмененный миометрий, 2 и 3 (желтый и зеленый) — миоматозные узлы со средней васкуляризацией (II тип кривой), 4 (голубой) — гиповаскулярный миоматозный узел (I тип кривой)

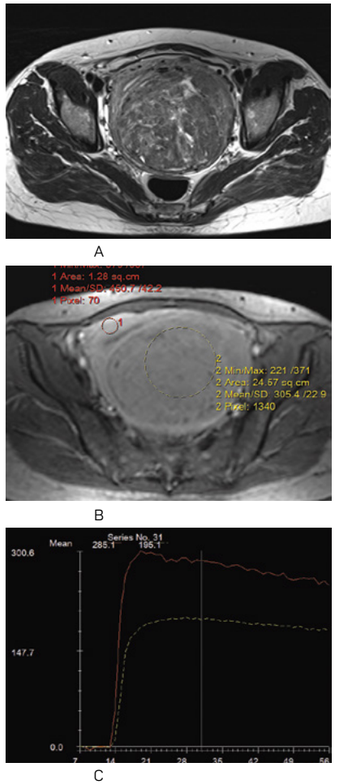


Рис. 3. МРТ пациентки с гиперваскулярным миоматозным узлом:
A — T2WI в аксиальной плоскости, на изображении определяется больших размеров миоматозный узел;
B — МРТ с динамическим контрастным усилением, на изображении показаны зоны для построения кривых кинетики контрастного препарата: 1 (красный) — неизмененный миометрий, 2 (желтый) — миоматозный узел;
C — кривые кинетики препарата: 1 (красный) — неизмененный миометрий, 2 (желтый) — гиперваскулярный миоматозный узел

маточных артерий — объем некровоснабжающейся ткани (ОНТ) миоматозного узла и количество узлов с ОНТ более 95% по результатам контрольного МРТ-исследования [5]. Эффективность ЭМА оценивали сравнением объема узла, измеренного на T2-3D-Space, с объемом некровоснабжаемой части узла, измеренным на отсроченных 3D-Vibe томограммах после введения контрастного препарата. Примеры измерений представлены на рис. 5.

У 17 (85%) пациенток с удвоением матки по результатам ДКУ МРТ имелось ухудшение параметров кровотока в одной из маток от 30 до 50%, при этом, по данным анамнеза, у 8 пациенток неразвивающиеся беременности располагались как раз в полости матки, кровоснабжавшейся хуже. Аналогичные результаты были получены при ретроспективном анализе анамнеза 12 пациенток из группы контроля: выношенные беременности располагались в полости матки с лучшими параметрами кровотока (рис. 6).

У пациенток с полной и неполной внутриматочной перегородкой по результатам проведения ДКУ МРТ было выявлено 2 группы: 1 группа — без нарушения кровотока во внутриматочной перегородке (n=21); 2 группа — со снижением кровотока в области внутриматочной перегородки (n=31). При верификации формы пороков неполная внутриматочная перегородка выявлена у 24-х, полная внутриматочная перегородка — у 13-ти, полная внутриматочная перегородка и удвоение влагалища — у 15 пациенток.

В группе пациенток с нормальным кровотоком (рис. 7) неполная внутриматочная перегородка была диагностирована у 4-х, полная

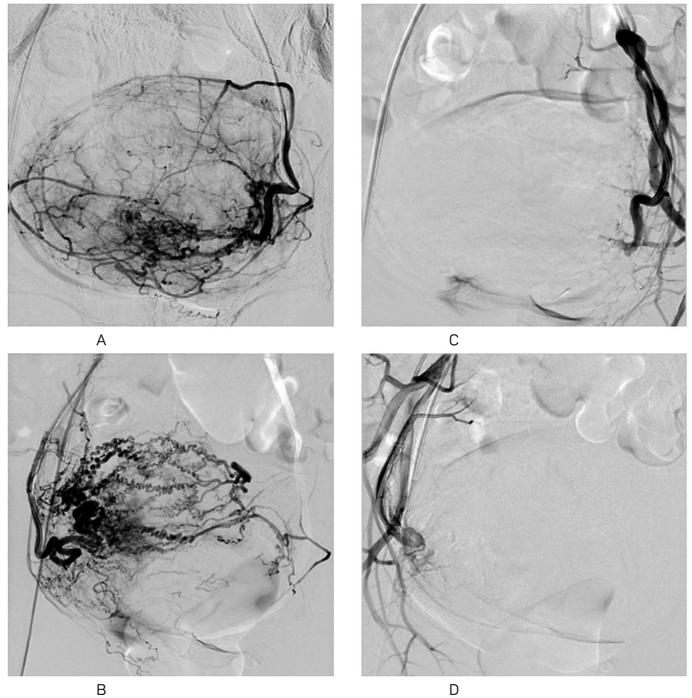
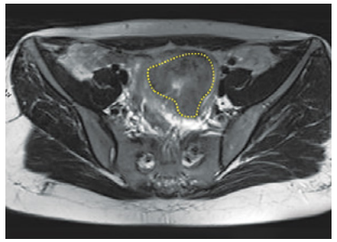


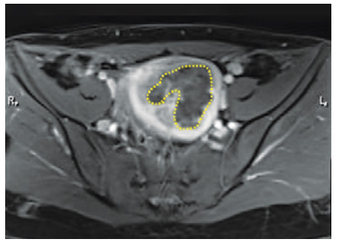
Рис. 4. На представленных цифровых субтракционных ангиограммах показан пример проведения успешной ЭМА доступом через правую бедренную артерию:
A, B — контрастный препарат ручным способом введен в левую и правую маточные артерии, перед эмболизацией визуализируются массивные перифиброидные сплетения;
C, D — селективные ангиограммы левой и правой маточных артерий после эмболизации, визуализируется полный стаз с рефлюксом контрастного препарата в маточных артериях и их ветвях

внутриматочная перегородка — у 17-ти. 18 пациенток в анамнезе имели нормально протекающие беременности и роды. У 3 пациенток диагностировано первичное бесплодие в течение от 1 до 3 лет. В связи с нормальными параметрами кровотока им не произвели рассечение внутриматочной перегородки, а оперативное лечение было направлено на устранение сопутствующей гинекологической патологии.

У пациенток из второй группы (неполная внутриматочная перегородка — 20, полная внутриматочная перегородка — 11) наблюдалось снижение кровотока во внутриматочной перегородке более чем



A



B

Рис. 5. A — 3D-T2-Space томограмма, выполненная после ЭМА, пунктирной линией показан объем миоматозного узла (имеет сниженную интенсивность МР-сигнала);
B — 3D-T1-Vibe томограмма после введения контрастного препарата (отсроченная), выполненная после ЭМА, пунктирной линией показан объем миоматозного узла, не накапливающий контрастный препарат (некровоснабжающаяся часть узла)

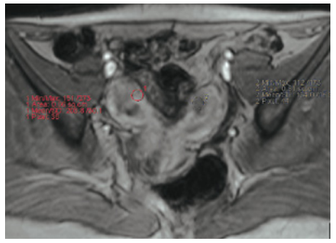
на 30% (рис. 8), что сопоставимо с высоким уровнем потерь беременности в данной группе — 84% наблюдений ($p<0,01$). Им проведено рассечение внутриматочной перегородки (ликвидация зоны нарушенного кровотока), что позволило восстановить репродуктивную функцию в течение года у 49%.

РЕКОМЕНДАЦИИ

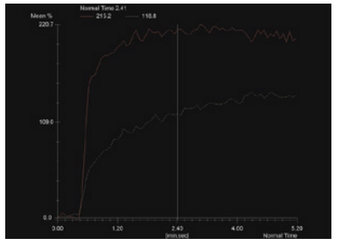
Таким образом, результаты комплексного клинико-лабораторного обследования с использованием ДКУ МРТ свидетельствуют о целесообразности проведения оперативного лечения пациенткам со сниженным кровотоком во внутриматочной перегородке, направленного на ликвидацию зон нарушенного кровотока, предупреждая репродуктивные потери.

Для практики здравоохранения важны данные, полученные при удвоении матки и влагалища. В 85% случаях наблюдается асимметрия кровотока, что, возможно, будет иметь значение при выборе гемиполости с лучшими условиями кровоснабжения для переноса эмбриона в программе экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием.

Всем пациенткам с миомой матки были выполнены технически успешные двусторонние ЭМА. На сегодняшний день в общемировой и российской практике не существует работ, разделяющих миоматозные узлы на подтипы в зависимости от кровоснабжения, и соответственно не проводился анализ эффективности эмболизата в зависимости от его размера, единого мнения о наиболее предпочтительном размере эмболизата на сегодняшний день не существует [18]. Полученные нами данные как раз свидетельствуют о том, что для различных типов миоматозных узлов следует использовать различный размер эмболизата для достижения максимальной эффективности процедуры. Так, для узлов I и II типа размер эмболизата не имеет принципиального значения, а полученные статистически достоверные различия в эффективности процедуры для узлов I и III типа позволяют получить более эффективный результат лечения.



A

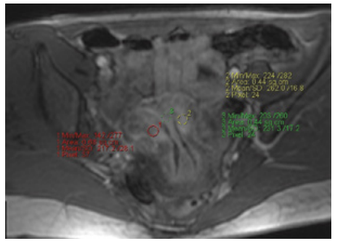


B

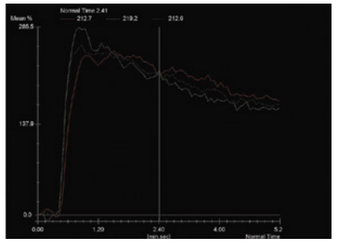
Рис. 6. МР-томограмма и линейный график пациентки Д., 28 лет: A — T1ВИ после введения контрастного препарата (динамическое сканирование, ранняя артериальная фаза). Обозначены зоны интереса для построения кривых кинетики контрастного препарата;
B — кривые кинетики контрастного препарата в выбранных зонах интереса: отмечается снижение кинетики контрастного препарата в левой матке на 50%. У пациентки с удвоением матки в анамнезе 1 неразвивающаяся беременность на сроке 6–7 недель, локализованная в левой матке, где наблюдается снижение параметров кровотока на 50% по сравнению с правой маткой

ВЫВОДЫ

ДКУ МРТ — передовая технология с существенным клиническим значением, которая позволяет значительно улучшить результаты органосберегающего лечения пациенток с миомой матки.

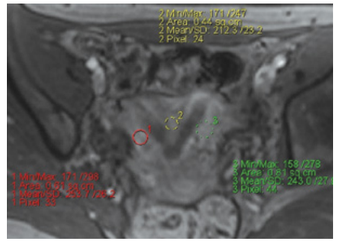


A

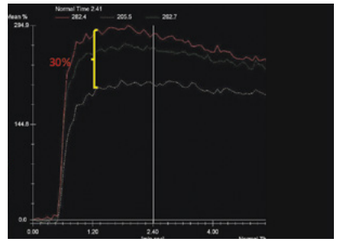


B

Рис. 7. МР-томограмма и график пациентки Е., 33 лет, с полной внутриматочной перегородкой:
A — T1ВИ после введения контрастного препарата (динамическое сканирование, ранняя артериальная фаза). Обозначены зоны интереса для построения кривых кинетики контрастного препарата;
B — кривые кинетики контрастного препарата в выбранных зонах интереса: существенных различий параметров кровотока во внутриматочной перегородке и в миометрии стенок матки не выявлено. Хирургической коррекции порока не проводилось. Через 16 месяцев после исследования был достигнут положительный репродуктивный исход



A



B

Рис. 8. МР-томограмма и график кинетики контрастного препарата пациентки К., 28 лет, с неполной внутриматочной перегородкой:
A — T1ВИ после введения контрастного препарата (динамическое сканирование, ранняя артериальная фаза). Обозначены зоны интереса для построения кривых кинетики контрастного препарата;
B — кривые кинетики контрастного препарата в выбранных зонах интереса: наблюдается снижение параметров кровотока в области внутриматочной перегородки на 30% по сравнению с миометрием стенок матки. У пациентки в анамнезе 1 неразвивающаяся беременность на сроке 6–7 недель

Результаты ДКУ МРТ позволяют оценить необходимость и объем хирургической коррекции внутриматочной перегородки, что существенно улучшает репродуктивные исходы у данной группы пациенток.

Литература

1. Grimbizis G., Camus M., Tarlatzis B. et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum. Reprod. Update. 2001. 7:161–174.
2. Acién P., Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. Hum Reprod Update. 2016. 22(1):48–69.
3. Hassan M. A., Lavery S. A., Trew G. H. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. Womens Health (Lond). 2010. 6(3):443–461.
4. Gruszka M., Wilczyński J., Nowakowska D. Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility. Ginekol. Pol. 2012. 83(7):517–521.
5. Chan Y. Y., Jayaprakasan K., Zamora J., Thornton J. G., Raine-Fenning N. A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. Hum. Reprod. Update. 2011. 17(6):761–771.
6. Nouri K., Ott J., Huber J. C., Fischer E. M., Stögbauer L., Tempfer C. B. Reproductive outcome after hysteroscopicseptoplasty in patients with septate uterus-a retrospective cohort study and systematic review of the literature. Reprod. Biol. Endocrinol. 2010. 8:52.
7. Dalal R. J., Pai H. D., Palshetkar N. P., Takhtani M., Pai R. D., Saxena N. Hysteroscopicmetroplasty in women with primary infertility and septate uterus: reproductive performance after surgery. J. Reprod. Med. 2012. 57(1–2):13–16.
8. Esmaeilzadeh S., Delavar M. A., Andarieh M. G. Reproductive Outcome Following Hysteroscopic Treatment of Uterine Septum. Mater Sociomed. 2014. 26(6):366–371.
9. Makiyan Z. New theory of uterovaginal embryogenesis. Organogenesis. 2016. 12(1):33–41.
10. Raga F., Casañ E. M., Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. Fertil. Steril. 2009. 92(3):1085–1090.
11. Meylaerts L. J., Wijnen L., Bazot M., Grieten M., Ombelet W., Vandersteen M. Perfusion of the uterine junctional zone in nulliparous and primiparous women assessed by DCE-MRI, as a function of menstrual cycle and hormonal contraception. MagnReson Imaging. 2017. 6(38):101–111.
12. Padhani A. R., Husband J. E. Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies. Clin. Radiol. 2001. 56(8):607–620.
13. Li H. M., Qiang J. W., Ma F. H., Zhao S. H. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. Journal of Ovarian Research. 2017. 10(1):4.
14. Wu L. M., Xu J. R., Gu H. Y., Hua J., Haacke E. M., Hu J. Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies. Eur. Radiol. 2013. 23(2):435–449.
15. Макиян З. Н., Адамян Л. В., Быченко В. Г., Мирошникова Н. А., Козлова А. В. Функциональная магнитно-резонансная томография для определения кровотока при симметричных аномалиях матки. Акушерство и гинекология. 2016. 10:73–79.
16. Патент 2611762 РФ, МПК51 A61B 5/055, A61K 49/06, A61M 5/142. Метод функциональной магнитно-резонансной томографии в определении перфузионного кровотока при врожденных аномалиях матки с использованием парамагнитного контрастного агента. Адамян Л. В., Макиян З. Н., Быченко В. Г., Мирошникова Н. А.; ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ. Заяв. 2015152932; 10.12.2015; Опубл. 28.02.2017, Бюл. № 7. Patent 2611762 RU, MPK51 A61B 5/055, A61K 49/06, A61M 5/142.
17. Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография, 2013. 319 с.
18. Kroencke T. J., Scheurig C., Poellinger A. et al. Uterine artery embolization for leiomyomas: percentage of infarction predicts clinical outcome. Radiology. 2010. 255:834–841.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ВПЧ И ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Результаты собственных многолетних исследований

Е. С. Ворошилина

Ключевые слова: жидкостная цитология, ВПЧ, ПЦР, вирусная нагрузка, типы вирусов

Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, лабораторное отделение ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является однозначной причиной развития не только рака шейки матки (РШМ), но и других злокачественных заболеваний аногенитальной области. Сейчас насчитывается более 100 видов ВПЧ, некоторые из них обладают онкогенным потенциалом. При этом во всем мире порядка 70% всех случаев заболевания РШМ связывают с ВПЧ 16 и 18 типа.

К настоящему моменту накоплен большой опыт выявления вируса папилломы человека. В современной диагностике существуют самые разные методики выявления ДНК ВПЧ, количественной оценки вируса и определения стадии заболевания по результатам цитологических исследований. Тем не менее у врача-клинициста возникает ряд вопросов по применению существующих лабораторных методик.

Согласно отчету Информационного центра ВОЗ по ВПЧ и раку шейки матки (ICO Information centre on HPV and cervical cancer) «Вирус папилломы человека и сопутствующие заболевания: Российская Федерация», размещенному в Интернете в июне 2017 года, каждый год в России выявляют в среднем более 15 000 новых случаев РШМ, однако последние данные, к которым адресуется указанный документ, датированы 2012 годом [1]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена, в России рост заболеваемости РШМ продолжается, в 2015 году уже 16 710 женщинам был поставлен этот диагноз [2].

Основную роль в раннем выявлении рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний играет лабораторная диагностика, которая направлена на решение двух задач:

- обнаружение ДНК ВПЧ в эпителии цервикального канала методами молекулярной диагностики;
- выявление специфических изменений в клетках плоского эпителия — койлоцитарной атипии — при цитологическом исследовании.

Врача-клинициста, как основного потребителя лабораторных исследований, волнуют ответы на следующие вопросы:

- Надо ли проводить тестирование на ВПЧ?
- Начиная с какого возраста наиболее эффективная диагностика?
- Сколько типов вируса нужно тестировать при скрининговом исследовании?
- Какой тест выбрать: качественный или количественный?
- Каковы шансы обнаружить койлоцитарную атипию у ВПЧ-инфицированной женщины в традиционной и жидкостной цитологии?

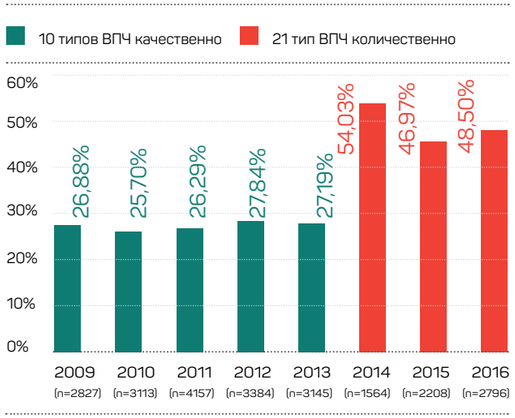


Рис. 1
Частота выявления ВПЧ методом ПЦР-РВ у женщин в цервикальном соскобе в зависимости от количества типов вируса, одновременно определяемых тест-системой

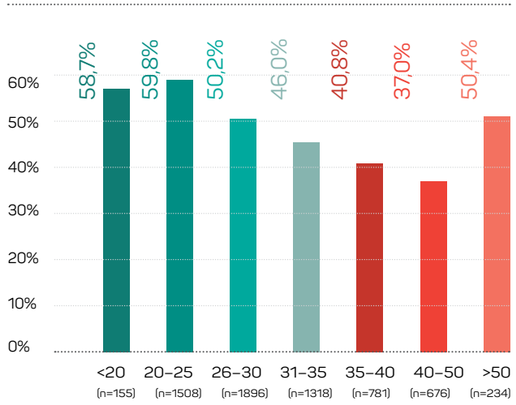


Рис. 2
Частота выявления ВПЧ в зависимости от возраста, % (n=6568)

НАДО ЛИ ПРОВОДИТЬ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВПЧ?

Противники поголовного тестирования на вирус папилломы человека указывают, что ВПЧ может самопроизвольно элиминироваться в течение непродолжительного времени (от полугода до 2 лет) у молодых женщин. В связи с этим женщин моложе 30 лет не рекомендуют обследовать на ВПЧ. В то же время снижение возраста сексуального дебюта, недостаточное информирование молодежи о способах защиты от инфекций, передающихся половым путем, создают дополнительные риски инфицирования молодых женщин, среди которых наблюдается рост заболеваемости РШМ и предраковыми заболеваниями. Поэтому обследование молодых женщин, обратившихся к гинекологу не только для лечения патологии шейки матки, но и по иным причинам, обоснованно.

Мы провели ретроспективный анализ частоты выявления ДНК ВПЧ методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием разных тест-систем у женщин, самостоятельно обратившихся в медицинский центр «Гармония» в 2009–2016 годы для получения амбулаторной гинекологической помощи. В 2009–2012 годы исследование проводили с использованием наборов научно-производственного объединения «ДНК-Технология», которые качественно определяют 10 типов ВПЧ: 16, 31, 35, 33, 52, 58, 18, 39, 45, 59. Всего был исследован 13 481 образец. В 2014–2016 годы для выявления вируса и определения вирусной нагрузки 21 типа ВПЧ (6, 11, 44, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) использовали тест-систему «Квант-21» («ДНК-Технология»). Было изучено 6568 проб. Исследование проводили также на оборудовании компании «ДНК-Технология» (амплификатор детектирующий ДТ-Prime) в соответствии с инструкциями производителя.

Уровень инфицированности ВПЧ по результатам качественного теста (10 типов ВПЧ) не превышал 28% за весь период наблюдения. После внедрения в лаборатории количественного теста (21 тип) частота выявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) возросла до 49,3% — ВПЧ был обнаружен у 3238 из 6568 обследованных женщин (рис. 1). Распределение частоты выявления ВПЧ в зависимости от возраста дано на рис. 2.

Самый высокий уровень инфицирования ВПЧ (59,8% от числа обратившихся) зафиксировали у женщин моложе 25 лет. Далее происходило постепенное снижение инфицированности вирусом папилломы человека в разных возрастных группах с падением до 36,9% в категории 40–50 лет. Увеличение частоты выявления ВПЧ до 50,4% у пациенток старше 50 лет связано с тем, что большинство обратившихся проводили обследование не с абстрактной профилактической целью (что не является редкостью среди молодых), а для решения конкретной задачи — лечения уже выявленной патологии шейки матки. То есть в этой группе мы наблюдали женщин, у которых развилось заболевание в результате многолетней персистенции ВПЧ.

Таким образом, увеличение количества детектируемых методом ПЦР-РВ типов ВПЧ до 21 позволяет существенно расширить группу женщин, которые, будучи носителями вируса, оказываются в группе риска по развитию патологии шейки матки, а также других заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с ним.

Медицинский центр «Гармония»

Медицинский центр «Гармония» (Екатеринбург) работает с 1993 года и специализируется на вопросах мужского и женского репродуктивного здоровья. Для оказания качественной медицинской помощи, благодаря усилиям директора центра Валерия Наумовича Хаютина, внедряются передовые технологии лечения и диагностики. В 1995 году в МЦ «Гармония» была создана первая в Свердловской области лаборатория ПЦР. В 2008 году внедрен тест «Фемофлор» для оценки биоценоза влагалища, выполняются тесты для количественной оценки вируса папилломы человека. В 2015 году поставлен первый в Свердловской области комплекс для проведения жидкостной цитологии по технологии BD SurePath. МЦ «Гармония» — клиническая база Уральского государственного медицинского университета. Здесь ежегодно повышают свою профессиональную квалификацию более 300 врачей Екатеринбурга и Свердловской области. В 2016 году более 6000 женщин получили специализированную медицинскую помощь по поводу патологии шейки матки в соответствии с мировыми протоколами.

НАЧИНАЯ С КАКОГО ВОЗРАСТА НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА ДИАГНОСТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?

Статистика заболеваемости РШМ свидетельствует о том, что ее резкий рост происходит у пациенток в возрасте 30–39 лет [3]. И это согласуется с полученными нами данными о том, что пик инфицированности ВПЧ приходится на группу женщин 20–25 лет (59,8%). Именно в период наибольшей сексуальной активности женщина получает ту инфекцию, которая впоследствии (в возрасте 30–39 лет) может стать для нее фатальной.

Таким образом, целесообразно проводить скрининговые исследования, начиная с 25–30 лет. Именно в этот период формируется группа риска.

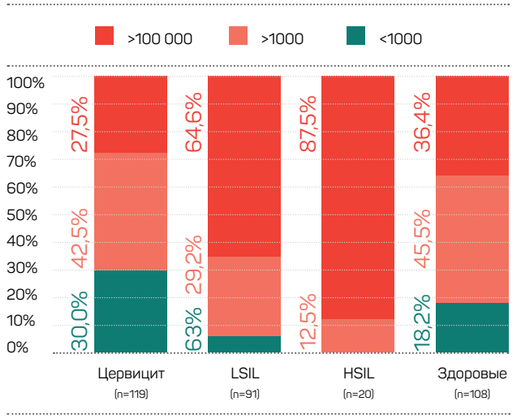


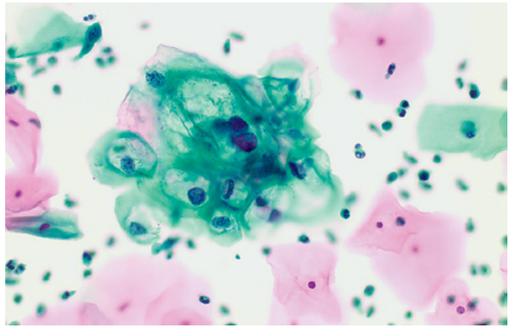
Рис. 3
Вирусная нагрузка в зависимости от цитологической картины у пациенток с патологией шейки матки и у здоровых женщин

КАЧЕСТВЕННЫЙ ИЛИ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ТЕСТ НА ВПЧ?

Дискуссия относительно необходимости определения вирусной нагрузки (ВН) при проведении ВПЧ-тестирования продолжается. Сторонники «качественных» тестов акцентируют внимание на стоимости «количественных» исследований. Однако однократное выявление ВПЧ (инфицированность), особенно у молодой женщины, не является однозначным показателем персистирующей ПВИ. Учитывая возможность самопроизвольной элиминации вируса в течение года, рекомендуют повторять «качественное» исследование 2–3 раза с промежутком в несколько месяцев. В результате возрастает совокупная стоимость обследования, а пациентка испытывает психологический дискомфорт. Сокращение сроков обследования как промежутка неопределенности — важный фактор благополучного исхода заболевания. Определение ВН позволяет оценить динамику заболевания и эффективность проводимого лечения.

Критерии оценки: количество вируса менее 10^3 геном эквивалентов ДНК (ГЭ) ВПЧ на 10^5 клеток считают клинически малозначимым; 10^3–10^5 ГЭ на 10^5 клеток — клинически значимое количество вируса; 10^5 и более ГЭ на 10^5 клеток — высокий риск прогрессии заболевания. Снижение ВН более чем в 10 раз за 6 месяцев рассматривают в качестве маркера транзиторной инфекции [4].

Мы изучили взаимосвязь между тяжестью цитологических изменений в шейке матки и уровнем ВН (рис. 3). В исследование включили 338 женщин в возрасте от 20 до 58 лет, инфицированных ВПЧ, которым одно-



© Е. С. Ворошилина

Рис. 4
Небольшая группа койлоцитов с резко выраженным перинуклеарным просветлением и плотным цитоплазматическим валиком в препарате, подготовленном по технологии BD SurePath

временно проводили цитологическое исследование традиционным методом с окраской по Романовскому и определение ВН методом ПЦР-РВ с помощью набора «Квант-21».

В зависимости от цитологической картины женщины были разделены на 4 группы: пациентки с цитологической картиной воспаления, LSIL, HSIL и без признаков патологии. Уровень ВН был выше у пациенток с LSIL и HSIL по сравнению с группой нормы и с пациентками с воспалительным типом цитологии, причем у пациенток с HSIL в большинстве случаев вирус выявляли в количестве, превышающем порог прогрессии. Примечательно, что ВН у женщин с признаками цервицита и здоровых значимо не различалась. Тем не менее, по данным ПЦР-РВ, пациентки с высокой ВН и благополучной цитологической картиной находятся в зоне риска развития патологии в будущем и должны оставаться на диспансерном наблюдении.

Таким образом, обнаружение ДНК ВПЧ в количествах, превышающих 10^5 и более ГЭ на 10^5 клеток, может служить основанием для дополнительного наблюдения пациентки в динамике и проведения уточняющих цитологических исследований.

КАКОВЫ ШАНСЫ ОБНАРУЖИТЬ КОЙЛОЦИТАРНУЮ АТИПИЮ У ВПЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ЖЕНЩИНЫ В ТРАДИЦИОННОЙ И ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ?

Цитологическое исследование остается ведущим методом цервикального скрининга, на основании которого женщина может быть взята на диспансерное наблюдение с выявленной патологией шейки матки или отнесена к категории клинически здоровых. Каковы шансы обнаружить цитологические признаки ПВИ при скрининге?

Характерным цитологическим признаком ВПЧ является так называемая койлоцитарная атипия. Койлоциты — клетки плоского эпителия неправильной формы с четкими границами и характерной зоной просветления в цитоплазме около ядра (рис. 4).

В России в настоящее время применяют несколько вариантов цитологического исследования, использующих разные техники переноса материала, разную инструментальную базу и разные методы окраски. Результатом этого становится некоторая терминологическая несогласованность.

Все цитологические исследования основаны на одном и том же методе отбора клеток шейки матки — их соскабливают шпателем или сходным инструментом из зоны трансформации.

В зависимости от способа переноса и транспортировки материала различают:

/ перенос клеток со шпателя или щетки непосредственно на предметное стекло, которое отправляется в лабораторию (традиционная цитология с окраской по Романовскому (ТЦ), Пап-тест);
/ помещение шпателя или щетки в жидкую среду — консервирующую жидкость, в которой материал доставляется в лабораторию (жидкостная цитология).

Используемые окраски:

/ по Романовскому (традиционная цитология с окраской по Романовскому);
/ по Папаниколау (жидкостная цитология, Пап-тест).

При транспортировке материала в консервирующей среде в лаборатории необходимо приготовить равномерный препарат на стекле. Для этого могут быть использованы различные решения:

/ цитоцентрифуга с последующим окрашиванием полученного препарата по Романовскому или Папаниколау (жидкостная цитология);
/ роботизированный комплекс оборудования, который автоматически осуществляет обогащение, отмывку взвеси клеток, нанесение монослоя на предметное стекло и окраску по Папаниколау (жидкостная цитология по технологии BD SurePath или ThinPrep).

Бесспорное преимущество технологий транспортировки исследуемого материала в консерванте — отсутствие потерь клеток на этапе переноса. Кроме того, взвесь эпителиальных клеток может быть использована для проведения целого спектра дополнительных исследований, включая ПЦР на ВПЧ, хламидии, вирус простого герпеса, гонококк, иммуноцитохимические тесты. Однако качество цитологических препаратов, получаемых на цитоцентрифугах и на автоматизированных системах, значительно различается в пользу

РЕКЛАМА

Cervical Cancer Screening Solutions

Компьютеризированная система скрининга рака шейки матки на основе жидкостной цитологии

В настоящее время рак шейки матки – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у женщин.

- Ежегодно в странах ЕС диагностируется более 25 000 случаев возникновения рака шейки матки.
- Из них 2000 случаев заканчивается смертельным исходом, что превышает общее число смертей от СПИДа и гепатита В.
- Отмечается повышение заболеваемости РШМ в группе женщин до 29 лет.*
- В России с 1999 г. наблюдается снижение среднего возраста заболевших женщин на 3 года — с 53 до 50 лет. **

* Herbert A., Bergeron C., Wiener H., Schenck U., Klinkhamer P., Bulten J., et al. (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. 2013
** Чиссов В. И., Старинский В. В., Александрова Л. М. Злокачественные новообразования в России в 2011г.

В России BD Женской здоровье представлено компьютеризированной системой скрининга рака шейки матки на основе жидкостной цитологии Cervical Cancer Screening Solutions (CCSS)

BD Helping all people live healthy lives

BD, BD лого являются собственностью компании Becton, Dickinson and Company. © 2015 BD

В комплект системы CCSS входят:

BD SurePath™ Liquid-based Pap Test
Метод одобрен FDA и обеспечивает попадание 100% собранного образца в лабораторию для исследования.

Запатентованный Метод Клеточного Обогащения позволяет улучшить качество цитологического препарата за счет отделения клеток крови и слизи, обеспечивают хорошую визуализацию информативных для диагностики клеток, сокращая количество неинформативных цитологических препаратов и диагностических ошибок.

BD PrepStain™ Slide Processor
Стандартизированный и автоматический метод окраски цитологического препарата по Папаниколау.
Пробоподготовка и окрашивание цитологических препаратов
Высокая производительность:
48 препаратов в час с окраской и
96 препаратов за 64 минуты без окраски

BD FocalPoint™ GS Imaging System
Автоматический скрининг рака шейки матки
Ранжирование цитологических препаратов с патологическими изменениями
Автоматическое выделение зон просмотра Высокая производительность — 90000 BD SurePath™Liquid-based Pap Test препаратов ежегодно
Продуктивность цитологической лаборатории увеличивается на 68%

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.(+7 495)956-79-37
факс (+7 495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики и медицинской техники»
тел.(+7 831)257-76-21
факс (+7 831)257-76-20

последних. Особую сложность представляет окраска по Папаниколау, которую сложно воспроизводить вручную при больших объемах исследования.
По результатам многолетнего мультицентрового исследования в Дании было показано преимущество системы BD SurePath по сравнению с другими технологиями в жидкостной цитологии для выявления ЦИН I и ЦИН II [5].
Нам представлялось интересным сравнить возможности традиционной цитологии с окраской по Романовскому и жидкостной цитологии по технологии BD SurePath при выявлении койлоцитарной атипии у женщин, инфицированных ВПЧ.
Для решения поставленной задачи были обследованы 3370 женщин в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 30±23 лет), обратившихся на прием к акушеру-гинекологу в медицинский центр «Гармония» с апреля 2014-го по ноябрь 2016 года. Всем пациенткам одновременно проводили типирование ВПЧ с определением ВН (набор «Квант-21», «ДНК-Технология») и цитологическое исследование. В зависимости от вида проводимого цитологического исследования женщины были разделены на две группы: 1591 пациентке была выполнена традиционная цитология с окраской по Романовскому (ТЦ), 1779 — жидкостная цитология (ЖЦ) с окраской по Папаниколау по технологии BD SurePath.
В группе обследованных женщин наиболее часто выявляемым вариантом ВПЧ был 16 тип. Он обнаружен у 395 женщин, которые были разделены на две группы в зависимости от того, каким методом выполнялось цитологическое исследование. Группу 1А составили 219 пациенток, у которых цитология была выполнена традиционным методом, группу 1Б составили 176 пациенток, которым выполнялась жидкостная цитология по технологии BD SurePath.
Второй по значимости в развитии рака шейки матки — ВПЧ 18 типа, однако выявляют его значительно реже [6]. Среди обследованных женщин ВПЧ 18 типа был обнаружен у 92 женщин, которых разделили на две группы в зависимости от избранного метода цитологии. В группу 2А (n=54) вошли пациентки, которым была выполнена традиционная, а в группу 2Б (n=38) — жидкостная цитология.
Койлоцитарную атипию выявили у 103 (48,0%) женщин группы 1А и 130 (73,9%) группы 1Б (p<0,01). Сведения о частоте выявления койлоцитарной атипии у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа, в зависимости от ВН представлены на рис. 5.
Частота выявления койлоцитарной атипии у женщин с ВПЧ 16 типа зависит как от уровня ВН, так и от метода цитологического исследования. Согласно полученным результатам, чем выше концентрация ДНК ВПЧ в материале, тем больше вероятность обнаружения

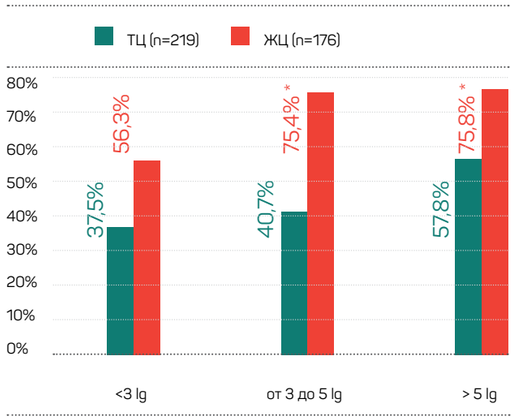


Рис. 5
Частота выявления койлоцитарной атипии у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа, в зависимости от вирусной нагрузки (* — p<0,01)

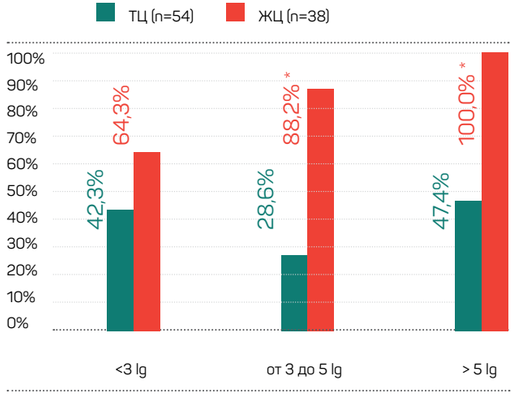


Рис. 6
Частота выявления койлоцитарной атипии у пациенток, инфицированных ВПЧ 18 типа, в зависимости от вирусной нагрузки (* — p<0,01)

койлоцитов как при использовании традиционной, так и при жидкостной цитологии. Частота обнаружения койлоцитов при использовании ТЦ увеличивается соответственно возрастанию ВН и достигает 57,8% при ВН более 10^5 ГЭ/10^5 клеток. При использовании ЖЦ наблюдали аналогичную тенденцию, однако возрастание вирусной нагрузки выше порога прогрессии не приводило к дальнейшему увеличению чувствительности жидкостной цитологии.
При клинически малозначимой вирусной нагрузке (меньше 10^3 ГЭ/10^5 клеток) частота выявления койлоцитарной атипии методом жидкостной цитологии в

1,5 раза выше по сравнению с ТЦ: 56,3% в ЖЦ против 37,5% в ТЦ, различия статистически недостоверны по причине малого числа наблюдений в данной группе.
При клинически значимой вирусной нагрузке (более 10^3 ГЭ/10^5 клеток) койлоциты достоверно чаще выявляли методом жидкостной цитологии по сравнению с методом ТЦ: 75,4% против 40,7% (p<0,01). Также более высокую чувствительность продемонстрировала ЖЦ у пациенток с ВН, превышающей порог прогрессии. У женщин в группе 1А при вирусной нагрузке более 10^5 ГЭ/10^5 клеток койлоцитарная атипия была выявлена в 75,8% случаев, в то время как при использовании ТЦ данный показатель составил только 57,8% (p=0,01).
Койлоцитарная атипия у пациенток, инфицированных ВПЧ 18 типа, выявлена в 38,9% случаев (21 из 54) у женщин, обследованных методом традиционной, и в 81,6% случаев (31 из 38) у пациенток, обследованных методом жидкостной цитологии (p<0,01).
Было установлено, что обнаружение цитологических признаков папилломавирусной инфекции у женщин с ВПЧ 18 типа также зависит и от уровня вирусной нагрузки, и от метода цитологического исследования. Анализ полученных данных показал, что частота выявления койлоцитов в жидкостной цитологии линейно возрастает по мере увеличения концентрации вируса (рис. 6). При использовании традиционной цитологии взаимосвязь между ростом ВН и увеличением частоты обнаружения койлоцитов не установлена.
Среди женщин, инфицированных ВПЧ 18 типа в количестве менее 10^3 ГЭ/10^5 клеток, койлоцитарная атипия была выявлена чаще в группе 2Б (ЖЦ) по сравнению с группой 2А (ТЦ) — 64,3% и 42,3% случаев соответственно. Однако различия недостоверны в связи с малой численностью групп (p>0,05). Достоверно чаще койлоциты выявляли в препаратах ЖЦ в сравнении с ТЦ у пациенток при вирусной нагрузке более 10^3 ГЭ/10^5 клеток: 88,2% против 28,6%. Исследование показало, что чем больше вирусная нагрузка, тем более высокую чувствительность имеет метод жидкостной цитологии. Так, у женщин с вирусной нагрузкой более 10^5 ГЭ/10^5 клеток частота обнаружения койлоцитарной атипии при использовании жидкостной цитологии вдвое выше (100%), чем в традиционном цитологическом исследовании (47,4%).
Таким образом, использование ЖЦ позволяет достоверно чаще выявлять койлоцитарную атипию у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 и 18 типа, причем чувствительность метода повышается по мере увеличения вирусной нагрузки. Повышение чувствительности жидкостной цитологии связано с используемой технологией и обусловлено особенностями подготовки цитологических препаратов на оборудовании BD SurePath:

Использование жидкостной цитологии позволяет существенным образом повысить чувствительность цитологического исследования

автоматизация и стандартизация процесса подготовки нанесения монослоя клеток на стекло и окраски цитологических препаратов позволяют получать качественный слой клеток на стекле и стандартизовать трудоемкую методику окраски по Папаниколау.
С какого метода обследования следует начинать диагностику — с жидкостной цитологии или ПЦР? Однозначно ответить на этот вопрос сложно, поскольку выбор алгоритма обследования зависит от задачи обследования и конкретной клинической ситуации. Самый эффективный вариант — одновременное проведение цитологии (предпочтительно ЖЦ) и тестирование на ВПЧ. В зависимости от полученных результатов тактика дальнейшего наблюдения может значительно различаться. Для удобства мы оформили возможные варианты результатов тестов с рекомендациями по дальнейшему наблюдению в виде таблицы (см. с. 52).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининговые исследования целесообразно проводить у женщин, начиная с 25–26 лет.
Увеличение количества детектируемых методом ПЦР-РВ типов ВПЧ до 21 позволяет существенно расширить группу женщин, которые, будучи носителями вируса, входят в группу риска по развитию патологии шейки матки, а также других заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с ним.
Обнаружение ДНК ВПЧ в количествах, превышающих 10^5 и более ГЭ на 10^5 клеток, может служить основанием для дополнительного наблюдения пациентки в динамике и проведения уточняющих цитологических исследований.
Использование жидкостной цитологии позволяет существенным образом повысить чувствительность цитологического исследования, причем чувствитель-

Таблица

Возможные варианты результатов тестов с рекомендациями по дальнейшему наблюдению

ДНК ВПЧ	Жидкостная цитология	Тактика ведения пациентки
«–»	норма	Женщина не относится к группе риска по РШМ и не нуждается в диспансерном наблюдении. В соответствии с рекомендациями ACOG (2016) [8] и Приказом Минздрава России от 03.02.2015 № 36ан [8] при скрининговых обследованиях в следующий раз цитологию необходимо взять не позднее, чем через 3 года. Для пациенток 30–65 лет ACOG (2016) [7] предлагает увеличить промежуток между исследованиями до 5 лет. Однако врач должен понимать и предупредить женщину, что при смене полового партнера у нее есть риск инфицирования ВПЧ с развитием в последующем патологии шейки матки. Особенно важно данное уточнение для женщин моложе 30 лет как наиболее сексуально активных.
«+»	норма	Женщина входит в группу риска по развитию патологии шейки, и ей может быть рекомендовано определение вирусной нагрузки ВПЧ либо повторение теста на ВПЧ и цитологии через 1 год. Решение о необходимости проведения кольпоскопии и кратности визитов будет принято по совокупности результатов исследования.
«+»	LSIL	Пациентке рекомендуется кольпоскопия [9].
«–»	LSIL	Пациентке рекомендуется повторное цитологическое исследование в сочетании с тестирование на ВПЧ через 1 год: если будут выявлены клетки типа ASCUS или онкогенные типы ВПЧ, рекомендована кольпоскопия, при отрицательных результатах обоих исследований — их повторение через 3 года [9]. Если в последующем результаты вновь окажутся отрицательными, можно вернуться к рутинному скринингу.
«–» «+»	HSIL	Врачебная тактика определяется рекомендациями ASCCP (2012) [9]: пациенткам старше 24 лет проводится немедленное электрохирургическое удаление пораженного участка с последующим гистологическим участком. Женщинам моложе 24 лет проводят кольпоскопию, по ее результатам определяется врачебная тактика.
«–» «+»	ASCH*	Пациентке рекомендуется кольпоскопия вне зависимости от результатов тестирования на ВПЧ [9].
«–»	ASCUS	Женщинам до 24 лет — повторное обследование через 12 месяцев, старше 24 лет — через 3 года [9].
«+»	ASCUS	Пациентке показана кольпоскопия с биопсией, по результатам которой определяют дальнейшую тактику ведения [9].

* — atypical squamous cells, cannot exclude HSIL — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, не исключающие HSIL

ность метода повышается по мере увеличения вирусной нагрузки.

Но на сегодняшний момент все еще остаются вопросы в диагностике РШМ:

/ Каков алгоритм обследования первично и повторно обращающихся пациенток?
/ Какова периодичность наблюдения пациенток с выявленным ВПЧ?
/ Целесообразно ли проводить скрининг ВПЧ у мужчин?

Литература

1. www.hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 250 с. 2017.
3. www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-sheyki-matki-statistika-i-prognozy-vyzhivaemosti.html
4. Нарвская О. В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология. Лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции / Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1. № 1. С. 15–22.
5. Kirsten Rozemeijer et al Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates / Cancer Causes Control DOI 10.1007/s10552-015-0678-16.
6. Семенова К. Е. Современные представления об эпидемиологии папилломавирусной инфекции / А. Р. Хачатурян // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62. № 5. С. 5–7.
7. ACOG Practice bulletin № 157: Cervical cancer screening and prevention // Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 127. №1. P. e1–e20. [PMID: 26695583].
8. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 36ан от 3 февраля 2015 года.
9. Massad L. S., Einstein M. H., Huh W. K. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. № 4. P. 829–846. [PMID: 23635684].

ПЦР-диагностика в профилактике онкозаболеваний органов репродуктивной системы женщин

Дисбиозы и CIN: цервикальный канцерогенез

По результатам исследований 1 млн. цервикальных мазков установлена ассоциация между бактериальным вагинозом и предраковыми изменениями шейки матки (OR = 1.51; 95% CI, 1.24-1.83)*.

*Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., VandenBroeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. PLoSOne. 2012; 7(10): e45201.

HPV КВАНТ-21 – количественное определение расширенного перечня ВПЧ (21 тип), распространенных в РФ: профилактика рака шейки матки, выбор тактики ведения пациентки.

ФЕМОФЛОР® – выявление у женщин дисбиотических нарушений и ИППП: этиотропное лечение и контроль эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе при рецидивах бактериального вагиноза, вульвовагинитов, а также при бессимптомном течении.

Победитель национальной медицинской премии «Призвание», 2014

Лауреат «Prix Galien Russia 2016» в номинации «Лучший российский продукт»

Определение мутаций в генах BRCA 1, 2: канцерогенез молочной железы и яичников

Гены BRCA (BReast CAncer) играют ключевую роль в развитии наследственной формы рака молочной железы и рака яичников. ПЦР-исследование генов BRCA рекомендовано для первичного скрининга больных раком молочной железы и раком яичников, членов семей с отягощенной наследственностью**. Исследование выполняется 1 раз в жизни.

** – Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М., 2014.

Преимущества ПЦР-диагностики:

- Срок выполнения исследований – от 1 дня
- Точный результат
- Доступная стоимость тестов

Тесты HPV квант-21, Фемофлор® и молекулярно-генетическое исследование мутаций генов BRCA 1, 2 зарегистрированы в Министерстве здравоохранения РФ как медицинский диагностикум

(HPV КВАНТ ФСР 2010/08811 от 10.09.2010 г; Фемофлор® ФСР 2009/04663 от 07.07.2016 г.; ОнкоГенетика BRCA ФСР 2010/08415 от 22.11.2016 г.)

Исследования можно заказать во всех медицинских офисах федеральных сетевых лабораторий, в государственных и частных клинико-диагностических лабораториях на всей территории РФ.

Более подробно – по телефону 8 800 200 75 15
(звонок по России бесплатный).
+7 (495) 640-17-71 | www.dna-technology.ru

ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

Р. Г. Шмаков, А. И. Ахмедова, Е. С. Полушкина

Ключевые слова: лимфома, хронический лейкоз, беременность, тактика ведения пациента

ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ

ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В последнее время неуклонно возрастает частота злокачественных новообразований, выявленных во время беременности в группе женщин после 30 лет. Это во многом обусловлено тем, что в развитых странах молодые женщины откладывают рождение ребенка на более поздний период своей жизни в связи с необходимостью построения профессиональной карьеры.

Американский хирург B. F. Byrd еще в 1962 году в статье о лечении опухолей молочной железы во время беременности выдвинул тезис, что «не беременность должна быть прервана, а рак» [1]. В связи с редкой встречаемостью онкологического заболевания во время беременности, по данным ряда авторов — 1 на 1000, отсутствуют мультицентровые, рандомизированные исследования, при единичном числе когортных и проспективных исследований с коротким периодом наблюдения [2]. Отсутствие данных как о влиянии беременности на течение онкологического заболевания, так и о воздействии опухолевого процесса на состояние здоровья новорожденного при проведении химиотерапии ставит практикующих врачей перед сложной задачей в выборе оптимальных методов диагностики и лечения и требует дальнейших исследований и методических разработок по ведению беременности, осложненной онкологическим заболеванием [3–6].

Длительное время существовала догма о негативном гормональном влиянии беременности на прогноз злокачественного заболевания, о том, что беременность способствует прогрессу опухоли и увеличивает частоту рецидива новообразования [7, 8]. В дальнейшем это опровергли, и был сделан вывод, что беременность не несет негативного влияния на прогноз онкологического заболевания [2, 4–7, 9–11]. Однако до сих пор как онкологи, так и акушеры-гинекологи не знают современных основ ведения беременности при данной ситуации. В 2012 году бельгийские исследователи провели опрос среди акушеров-гинекологов и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы: 44% опрошенных рекомендовали прерывание беременности при сочетании с онкологическим заболеванием, 58% — индукцию преждевременных родов с последующим началом лечения в послеродовом периоде, а 37% — не стали бы проводить химио- или радиотерапию во время беременности. Данные опроса отражают незнание врачами проблемы сочетания онкологических заболеваний и беременности при консультации этих пациентов и противоречат современным данным доказательной медицины [12].

Из всех онкологических заболеваний, выявляемых во время беременности, наиболее часто встречаются лимфомы, рак шейки матки, рак молочной железы и хронические лейкозы. За 15-летний период, в сотрудничестве с РОНЦ им. Н. Н. Блохина и Гематологическим научным центром, мы провели 580 беременностей у женщин с различной онкопатологией: лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронические лейкозы, опухоли детского возраста, рак молочной железы, рак шейки матки, опухоли яичников, рак щитовидной железы и др. Были проанализированы особенности течения беременности, влияние противоопухолевой терапии на течение беременности и родов, здоровье новорожденных, отдаленные исходы для здоровья матери при сохранении беременности. На основании полученных данных представляем алгоритмы и основные принципы ведения беременности при лимфомах, хронических лейкозах и раке молочной железы, шейки матки и яичников.

ЛИМФОМЫ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) (лимфогранулематоз) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет [13, 14]. В отличие от ЛХ большинство неходжкинских лимфом (НХЛ) возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространенность в популяции беременных женщин минимальна. НХЛ представляют гетерогенную группу разных злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [15]. В России НХЛ составляют 2,6% всех злокачественных опухолей, занимая пятое место среди наиболее часто встречающихся опухолей у женщин.

Диагностика лимфом во время беременности

Производится пункция и последующая биопсия лимфатического узла с обязательным иммунофенотипированием. Всем женщинам необходимо ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи, а также рентгенография легких — обязательно в прямой и боковой проекциях с использованием специального свинцового фартука для защиты плода. При лимфомах отсутствие изменений в грудной клетке на стандартных рентгенограммах, а также очень большие размеры лимфатических узлов средостения у небеременных женщин требуют обязательного выполнения компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и КТ грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Исследование же с помощью КТ органов брюшной полости и малого таза сопровождается более высоким уровнем облучения плода и противопоказано во время беременности. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости.

Многолетний опыт большинства зарубежных клиник и НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова показывает, что лечение женщин по поводу лимфом как во время беременности, так и до нее не влияет на здоровье потомства.

Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами

Тактика ведения беременности зависит от трех составляющих: агрессивности лимфомы, времени возникновения (I, II, III триместр) и желания женщины. При любых формах агрессивности и стадиях лимфом возможно три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии.

Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами [16]:

- Сочетание беременности с лимфомой в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.
- При выявлении лимфомы во II или III триместрах возможно проведение полихимиотерапии (ПХТ) во время беременности, если это необходимо. Желательно избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты, предпочтительна схема ABVD при ЛХ и CHOP при НХЛ.
- При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с IA и IIA

стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможно ее пролонгирование и начало лечения во II или III триместрах беременности.

- При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированным заболеванием, выявленным в I триместре и неблагоприятным прогнозом, показано прерывание беременности.
- Во всех случаях возможность пролонгирования беременности при активном течении ЛХ и НХЛ без лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог. Всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.
- Всем женщинам с впервые выявленной лимфомой или ее рецидивом во время беременности показано проведение профилактики тромбоэмболических осложнений на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. Препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (надропарин и др.) в профилактической дозе.

Особенность тактики ведения беременности у женщин с НХЛ, в отличие от ЛХ, заключается в том, что при обнаружении НХЛ во время беременности длительность ее пролонгирования без лечения очень ограничена. Это обусловлено тем, что у женщин детородного возраста преимущественно выявляют агрессивные варианты лимфом, и чаще необходимо экстренное начало лечения. Во-вторых, если для лечения ЛХ существуют схемы ПХТ, которые включают препараты, не обладающие высоким тератогенным воздействием, то для лечения НХЛ используют более агрессивные схемы. Все это обусловливает большую частоту прерывания беременности при НХЛ по медицинским показаниям, особенно если заболевание диагностируется в I и начале II триместра беременности. Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечен в срок наибольшей безопасности для его здоровья и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода полихимиотерапия должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения.

В Дании с 1973-го по 2002 год было проведено национальное когортное исследование 292 случаев родов у женщин с ЛХ. Было показано, что частота преждевременного родоразрешения, задержка внутриутробного развития, антенатальной гибели плода не превышает популяционных значений у женщин, перенесших ЛХ до беременности или в течение двух лет после родоразрешения. В группе пациенток, заболевших ЛХ во время беременности, была выше частота преждевременного родоразрешения (53,3%) в связи с необходимостью начала противоопухолевого лечения.

При сравнении физического развития, заболеваемости новорожденных, рожденных матерями, получавшими и не получавшими специфические противоопухолевые препараты, достоверных различий не выявлено. Пороков развития у этих новорожденных выявлено не было [16]. В исследовании A. Aviles, N. Neri (2001) были обследованы 84 новорожденных, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схеме ABVD, ABD, EBVD или MOPP) во время беременности, у 10 из них — в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36–40 недель, ни у одного из новорожденных не было выявлено врожденных аномалий развития [17]. Однако в сообщении D. C. Doll (1989) аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме MOPP. Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) [19]. В исследовании A. Aviles, N. Neri (2001) 29 беременных прошли курсы полихимиотерапии по схеме CHOP (из них 17 во время I триместра). Масса при рождении, память и возможность обучения у детей были в норме, не было выявлено врожденных, неврологических и психологических нарушений [17].

В нашем исследовании проспективно было проанализировано течение 32 беременностей у женщин с ЛХ и 15 — с неходжкинской лимфомой в активной стадии, получавших ПХТ во время беременности. Родилось 46 детей (две двойни), из них двое детей с экстремально низкой массой тела (490 г и 600 г) умерли на 1 и 2 сутки жизни. Остальные дети выписаны в удовлетворительном состоянии. Основная заболеваемость была обусловлена недоношенностью детей в 22 случаях, связанной с необходимостью досрочного родоразрешения в 33–34 недели в связи с началом или продолжением противоопухолевого лечения. В последние годы тактика кардинально изменилась, и химиотерапия проводится до доношенного срока с последующим родоразрешением в срок.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют большую группу хронических лейкозов миелоидного происхождения, обусловленных трансформацией гемопоэтической

стволовой клетки — предшественницы миелопоэза. Широкая палитра сосудистых осложнений — от микроциркуляторных расстройств до тромбозов артерий, вен, тромбоэмболических осложнений и кровотечений является основной причиной, ухудшающей течение заболевания и приводящей к смерти пациентов. МПН крайне редко встречаются в репродуктивном возрасте, средний возраст пациентов составляет 50–60 лет [18, 19].

Диагностика данной группы заболеваний проводится с использованием современных критериев Ph-негативных МПН, применяемых вне беременности, и включает морфологический анализ трепанобиоптата костного мозга, исследование кариотипа и молекулярно-генетическое исследование периферической крови.

В работе по изучению особенностей течения беременности у женщин с МПН нами было проанализировано течение 93 беременностей у 73 женщин, которым специфическое лечение лейкоза во время беременности либо не проводилось, либо проводилось по разработанному нами алгоритму [20, 21]. На основании проведенного анализа была разработана тактика ведения беременности у женщин с МПН.

Тактика ведения беременности у женщин с миелопролиферативными новообразованиями [20, 21]

Помимо стандартных методов исследования во время беременности алгоритм обследования женщин с МПН включает:

- исследование показателей периферической крови и системы гемостаза каждые 2 недели во время беременности и в 1, 3, 7 и 14 сутки после родов;
- диагностику наследственной и приобретенной тромбофилии;
- определение молекулярно-генетического маркера МПН — мутации гена Jak2 (Jak2V617F), если заболевание впервые диагностировано во время беременности;
- ультразвуковое исследование плода, плаценты, индекса амниотической жидкости дважды в каждом триместре;
- функциональные методы исследования: допплерометрия с 22 недели, каждые 4 недели до 33 недель, далее — по показаниям; кардиотокография плода с 33 недели (на 33, 36 и 38 неделях).

Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечен в срок наибольшей безопасности для его здоровья и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода полихимиотерапия должна быть отменена за 3 недели до срока родоразрешения

Кроме обследования и наблюдения женщинам с МПН во время беременности и после родов требуется специальная терапия. Терапевтическая тактика состоит из 4 основных направлений:

- Терапия, направленная на снижение числа клеток крови (циторедуктивная терапия, эритроцитаферез). Для циторедуктивной терапии используется рекомбинантный интерферон α. Препараты рекомбинантного ИФН-α имеют ряд преимуществ: они эффективно контролируют тромбоцитоз и редуцируют миелофиброз, оказывают антипролиферативное действие, не обладают лейкемогенным эффектом в отличие от алкилирующих химиопрепаратов и гидроксимочевины и не оказывают токсического действия на плод, поскольку не проникают через плацентарный барьер [20, 24]. ИФН-α применяется при тромбоцитозе менее 600х109/л, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск, при тромбоцитозе более 600х109/л и у пациентов с хроническим мие-

При отсутствии лечения матери во время беременности частота рождения детей без асфиксии была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавших адекватное лечение

лолейкозом при необходимости продолжения лечения во время беременности.

- Всем женщинам с МПН во время беременности назначается антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота в дозе 50–100 мг в сутки).
- Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (надропарин и др.) проводится при гиперкоагуляции, нехарактерной для определенного срока беременности, при признаках активации внутрисосудистого свертывания крови, а также при наличии дополнительных факторов тромбофилии и при наличии тромбозов крупных сосудов в анамнезе.
- При отсутствии достаточного эффекта от проводимой терапии в особых случаях применяются экстракорпоральные методы воздействия: плазмаферез и эритроцитаферез.
- Всем пациенткам с МПН в течение беременности и послеродового периода назначаются витамины группы В: В6 (пиридоксин), В9 (фолиевая кислота), В12 (цианкобаламин). Фолиевая кислота в комплексе с витаминами В6 и В12 снижает концентрацию гомоцистеина и риск тромбоэмболических осложнений [20, 21].

Основной особенностью ведения беременных пациенток с МПН является строгое динамическое наблюдение за состоянием системы гемостаза и своевременная коррекция возникающих отклонений, которые могут привести к тяжелым осложнениям и прерыванию беременности. Репродуктивные потери — основная проблема течения беременности у пациентов с МПН. Согласно данным Lavi N. и др., частота самопроизвольного выкидыша в I триместре у пациенток с МПН составляет 30% [22]. В мировой литературе в основном описаны случаи течения беременности у пациенток с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ). В своей работе Horowitz N. A. сообщает, что у женщин с ЭТ в 50–70% случаев беременность завершается благополучно. При этом репродуктивные потери в первом триместре составляют 25–40%, случаи антенатальной гибели плода — 6–11%, что сопоставимо с данными других исследователей [23].

В нашем Центре всего было проанализировано течение 167 беременностей у 95 женщин с Ph-негативными МПН: у женщин без лечения и при проведении разработанного нами алгоритма.

При использовании разработанного алгоритма из 91 беременности неблагоприятные исходы отмечены лишь в 3,3% (по одному случаю самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности и антенатальной гибели одного плода из двойни). Преждевременными родами закончились 13,2% беременностей, своевременными — 84,6% беременностей (p=0,002; ОШ — 0,13; 95% ДИ: 0,034; 0,466). У женщин, лечение которым не проводилось либо было неадекватным, репродуктивные потери составили 76,3% случаев. В структуре репродуктивных потерь преимущественно были самопроизвольные выкидыши на разных сроках — 42,1% беременностей, в 22,4% случаев диагностирована неразвивающаяся беременность, в 11,8% — антенатальная гибель плодов (1 двойня). Преждевременными родами завершились 9,2% беременностей, своевременные роды произошли в 7,9% случаях. Таким образом, разработанная программа подготовки, ведения беременности у женщин с МПН привела к статистически значимому снижению репродуктивных потерь до 3,3% (p=0,000001; ОШ — 0,008; 95% ДИ: 0,002; 0,028).

Осложнения течения беременности у женщин с МПН чаще всего были связаны с угрозой прерывания беременности, развитием анемии беременных. Несмотря на проводимую терапию в группе женщин, у двух беременных (2,2%) диагностирован тромбоз селезеночной вены на сроках 24–25 недель. Беременности завершились рождением здоровых детей.

При исследовании состояния здоровья новорожденных были получены следующие данные: в группе детей, матерям которых проводилось лечение, 59,1% были здоровы, что сопоставимо с общепопуляционными данными, в группе без лечения лишь 15,4% детей были здоровы.

При отсутствии лечения матери во время беременности частота рождения детей без асфиксии была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавших адекватное лечение (p=0,01; ОШ — 0,2; 95% ДИ: 0,03; 0,78).

Врожденные пороки развития выявлены у троих детей (3,2%) при проведении лечения во время беременности, что совпадает с частотой врожденных пороков развития у детей в здоровой популяции: аневризма межпредсердной перегородки и пахово-мошоночная грыжа, не требующие хирургического лечения, и у одного ребенка выявлен синдром Ледда. Этот ребенок был успешно оперирован после родов. При оценке показателей физического развития детей у женщин с ХМПЗ было выявлено, что новорожденные статистически значимо чаще имели меньшую массу (p=0,0001) и длину (p=0,001) по сравнению с этими показателями новорожденных у здоровых матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 50-х годов прошлого века многие опухоли считались неизлечимыми заболеваниями. Внедрение в практику лучевой и химиотерапии изменило прогноз для жизни больных. Пройден сложный путь от констатации абсолютной фатальности этих болезней до признания возможности их потенциального излечения. В современное понятие «эффективное лечение» вкладывается не только частота и длительность ремиссий, но и качество жизни больного, а именно возможность вернуться к полноценной жизни, иметь семью и здоровых детей.

Литература

1. Byrd B. F. Jr, Bayer D. S., Robertson J. C., Stephenson S. E. Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation // Ann. Surg. 1962. Vol. 155. N 6. P. 940–947.
2. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. N 4. P. 683–689.
3. Stensheim H., Moller B., van Dijk T. et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. N 1. P. 45–51.
4. Hahn K. M., Johnson P. H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero // Cancer. 2006. Vol. 107. N 6. P. 1219–1226.
5. Abdel-Hady E.-S., Hemida R. A.-H., Gamal A. et al. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 286. N 2. P. 283–286.
6. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. J. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. N 3. P. 256–264.
7. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K. et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 285. N 1. P. 195–205.
8. Albrektsen G., Heuch I., Thoresen S. et al. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2006. Vol. 15. N 1. P. 65–69.
9. Bolling C., Schuster S., Pfeiffer J. Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges // Gynakologe. 2012. Vol. 45. N 12. P. 951–958.
10. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes // Cancer J. 2010. Vol. 16. N 1. P. 76–82.
11. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Gynaecological cancers during pregnancy // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 558–569.
12. Han S. N., Kesic V. I. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 167. N 1. P. 18–23.
13. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лифомой Ходжкина. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
14. Pavlidis N. A. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. 2002. N 7. P. 279–287.
15. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
16. Шмаков Р. Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
17. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // Clin. Lymphoma. 2001. Vol. 2. N 3. P. 173–177.
18. Griesshammer M., Struve S., Harrison C. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy // Blood Rev. 2008. Vol. 22. P. 235–245.
19. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. Haematol. 2005. Vol. 129. P. 293–306.
20. Полушкина Е. С. Акушерская тактика и коррекция гемостаза у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
21. Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г., Хорошко Н. Д. и др. Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (Часть II — миелопролиферативные заболевания) // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2, № 3. С. 250–256.
22. Lavi N., Brenner B., Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2013 Jan. 131 Suppl. 1:S11–S13.
23. Rumi E., Bertozzi I., Casetti I.C., Roncoroni E., Cavalloni C., Bellini M., Sant'Antonio E., Gotti M., Ferretti V. V., Milanesi C., Peroni E., Pietra D., Astori C., Randi M. L., Cazzola M. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocytemia. Haematologica. 2015 Nov. 100(11):e443–e445.

Р. Г. Шмаков, М. В. Волочаева, Ю. С. Голицына, А. И. Ахмедова

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, беременность, тактика ведения пациента

ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак молочной железы на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. По отечественной статистике, за последние 10 лет заболеваемость РМЖ выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, болеющих раком в более молодом возрасте. В Центре Кулакова создан алгоритм обследования и ведения пациенток во время беременности, лактации и в течение первого года после завершения беременности.

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) у пациенток в возрастной группе до 35 лет составляет от 2,6 до 16% от числа всех больных РМЖ. В общей сложности около 12% случаев рака молочной железы встречается у женщин в возрасте 20–34 лет [1, 2].

Намечающаяся тенденция к росту заболеваемости у молодых женщин РМЖ в активный репродуктивный период на фоне существующей беременности или в ближайшее время после ее завершения привела к выделению особой группы больных «раком молочной железы, ассоциированным (связанным) с беременностью (РМЖСБ)» (PABC, Pregnancy associated breast cancer, межд. термин), у которых злокачественная опухоль диагностируется на фоне существующей беременности, на фоне лактации и в течение первого года после завершения беременности.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В результате накопленного нами опыта создан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при обнаружении РМЖ во время беременности в зависимости от срока выявления и стадии заболевания. Определены показания для прерывания беременности или возможности ее пролонгирования. Разработан алгоритм ведения беременности у женщин с выявленным РМЖСБ, который включает мониторирование основных функциональных систем организма матери и состояние плода, протокол профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, больных РМЖСБ. В ходе многолетней работы определены оптимальные сроки родоразрешения пациенток с данной нозологией, а также сроки начала противоопухолевого лечения в послеродовом периоде.

Тактика ведения беременности у женщин с РМЖСБ

- В связи с ростом частоты РМЖ во время беременности на первом осмотре акушером-гинекологом всем женщинам необходимо проводить осмотр и пальпацию молочных желез с целью ранней диагностики РМЖ. «Золотым» стандартом диагностики РМЖ является УЗИ-исследование и CORE-биопсия. Для стадирования заболевания возможно проведение МРТ.
- При выявлении РМЖ в 1 триместре беременности, при распространенных формах заболевания (III, IV стадии) целесообразно прерывание беременности. При выявлении начальных нераспространенных стадий (I, II стадии), в случае отказа пациентки от прерывания беременности, беременность может быть пролонгирована, противоопухолевое лечение необходимо начать во 2 триместре (после 14 недели).
- Оперативное лечение во время беременности рекомендовано в объеме радикальной мастэктомии на фоне адекватного обезболивания в послеоперационном периоде с целью профилактики преждевременных родов.
- Химиотерапия в режиме АС, FAC, FEC может проводиться как в неоадъювантном, так и в адъювантном режиме (как 2 этап лечения после проведения оперативного лечения) в зависимости от размера опухоли и стадии заболевания.
- До и после проведения каждого этапа противоопухолевого лечения (оперативного и химиотерапевтического) необходимо мониторирование и оценка показателей периферической крови, биохимического профиля, коагулограммы, оценка внутриутробного состояния плода (допплерометрия, УЗИ, КТГ).
- Анемия легкой и средней степени тяжести, возникающая на фоне противоопухолевого лечения, не требует медикаментозной коррекции и разрешается самостоятельно через 7–12 дней после курса ПХТ. При развитии тяжелой анемии (<70 г/л) требуется трансфузия эритроцитарной массы.
- В связи с высоким риском развития тромботических осложнений у женщин с диагностированным РМЖСБ показано проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (надропарин и др.) всем женщинам во время беременности и в течение 6 недель после родоразрешения.
- Родоразрешение необходимо планировать не ранее чем через 3 недели после проведения последнего курса химиотерапии в связи с миелосупрессивным воздействием химиотерапевтических препаратов как на кровь матери, так и плода. Сроки родоразрешения определяются совместно с онкологом. Оптимальным считается время после 34 недели беременности. При возможности более длительного пролонгирования родоразрешение проводится в доношенный срок. Оптимальный метод родоразрешения — роды через естественные родовые пути. В связи с необходимостью продолжения противоопухолевого лечения в послеродовом периоде необходимо подавление лактации.
- Время начала лечения после родоразрешения решается онкологом и начинается в максимально ранние сроки после оценки состояния пациентки и при возможности выполнения противоопухолевого лечения. Наиболее безопасный срок продолжения или начала противоопухолевого лечения в послеродовом периоде — через 3 недели, в связи со снижением риска геморрагических и инфекционных осложнений.
- Требуется мониторирование состояния здоровья и развития детей, рожденных у матерей с РМЖСБ, получавших противоопухолевое лечение. В течение первого года жизни производятся плановые осмотры ребенка. После первого года жизни необходимы осмотры у кардиолога и невролога. При достижении возраста полового созревания плановый осмотр детским гинекологом (андрологом). Девочкам, рожденным у матерей, страдающих РМЖСБ и имеющих семейную историю по РМЖ, рекомендовано проходить генетический скрининг на носительство мутаций генов BRCA1, BRCA2.

Важнейшим показателем эффективности методов лечения являются конечные результаты — общая и безрецидивная выживаемость женщин. Молодой возраст этих пациенток и в связи с этим большая распространенность злокачественного процесса — определяющие факторы, влияющие на прогноз заболевания. При оценке показателей общей и безрецидивной выживаемости женщин с РМЖСБ и женщин с РМЖ вне беременности при сравнении сопоставимых стадий и объема проведенного лечения не выявлено статистически значимых различий в показателях выживаемости, то есть беременность не ухудшает прогноза для женщины при своевременном и адекватном начале противоопухолевого лечения [3, 4].

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующее место среди гинекологических опухолей, выявляемых во время беременности. РШМ, обнаруженный в течение 6 месяцев после прерывания беременности или в период 12–18 месяцев после родов, также следует относить к опухолям, ассоциированным с беременностью, потому что клинические и морфологические проявления опухолевого процесса уже присутствуют во время беременности. Частота встречаемости, по данным разных авторов, варьируется от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей и 1 на 1000–2500 родов [5]. Средний возраст больных раком шейки матки, связанным с беременностью, составляет 30 лет.

Клиническая картина

CIN III и преинвазивный рак шейки матки во время беременности обычно не имеют четкой клинической картины и обнаруживаются при проведении морфологических обследований. РШМ во время беременности сопровождается аномальными кровотечениями у 63% пациенток, выделениями из влагалища у 13%, контактными кровянистыми выделениями у 4%, а также болями внизу живота у 2%. От 18 до 30% женщин не имеют определенной симптоматики. Развитие симптомов зависит от характера роста опухоли. Экзофитные опухоли проявляются кровянистыми выделениями раньше у сексуально активных женщин вследствие полового контакта, травмирующего шейку матки. При преимущественно эндофитном росте опухоли эпителий, покрывающий поверхность шейки, может оставаться интактным достаточно долго [6].

Диагностика

При ранних формах заболевания визуальные признаки опухоли отсутствуют, патологические изменения обнаруживают по результатам цитологического исследования цервикальных мазков. При подозрении на опухолевый процесс после проведения цитологического скрининга и кольпоскопии необходима биопсия шейки матки. Предпочтительно проведение процедуры в акушерском стационаре специалистом-онкогинекологом. Диагноз РШМ может быть установлен только после получения результатов гистологического исследования.

При инвазивном РШМ объем опухоли, состояние окружающих тканей и лимфатических узлов оценивается с помощью УЗИ и МРТ малого таза и брюшной полости. При больших опухолях (более 4 см) в диагностические мероприятия включают цистоскопию, колоноскопию. До начала лечения должен быть сделан обзорный снимок органов грудной клетки с экранированием живота, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи.

Лечение

На определение тактики лечения больных раком шейки матки во время беременности влияют следующие факторы: стадия (FIGO, TNM), размер опухоли, гистологический подтип опухоли, срок беременности на момент установления диаг-ноза, заинтересованность пациентки в сохранении беременности (см. табл.). На базе НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова изучается эффективность применения химиотерапии во время беременности у больных РШМ. В исследовании было проанализировано течение беременностей у 11 женщин, больных РШМ. Противоопухолевое лечение было проведено у 4 женщин (химиотерапевтическое лечение с использованием карбоплатина). Лечение не получали 7 женщин в связи с рекомендациями онкологов (динамическое наблюдение за ростом и размером опухоли).

Таблица

Тактика лечения больных РШМ во время беременности

Стадии	Срок	Тактика ведения пациентки
Микроинвазивный РШМ	I триместр	При нежелании сохранить беременность, но при желании сохранить фертильность — медицинский аборт, через 4–8 недель — конизация шейки матки.
	I, II, III триместры	При нежелании сохранить беременность и решении завершить деторождение рекомендуется выполнение простой экстирпации матки [7–11].
	I, II, III триместры	При желании сохранить беременность и фертильность — сохранение беременности и через 4–8 недель после родов (влагалищных или абдоминальных) — конизация шейки матки [7–11].
	I, II, III триместры	При желании сохранить беременность и завершить деторождение — родоразрешение в срок, повторная конизация шейки матки через 4–8 недель после родов; дальнейшая тактика определяется в зависимости от результатов гистологического заключения [7–11].
Инвазивный РШМ Ia2, Ib, IIa	< 20 недель	У пациенток, не желающих сохранить беременность, показана расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма).
	< 20 недель	При желании больной сохранить беременность — лапароскопическая лимфаденэктомия. При отсутствии метастазов в лимфатические узлы возможно проведение неоадъювантной химиотерапии или трахелэктомии. При выявлении метастазов в лимфатических узлах показана расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма).
	> 20 недель	Рекомендовано пролонгирование беременности до 32–35 недель. Кесарево сечение в 32–35 недель с одномоментной расширенной гистерэктомией (операция Вертгейма) [7–11]. Адъювантная лучевая/химиолучевая терапия при выявлении факторов риска прогрессирования заболевания после гистологического исследования операционного препарата в соответствии с критериями RUSSCO [11, 12].
IIb, III, IV стадии РШМ	< 20 недель	Наружное облучение + химиотерапия. После спонтанного аборта (при 40 Гр) — химиолучевая терапия.
	> 20 недель	Кесарево сечение с гистерэктомией, затем химиолучевая терапия.

По данным гистологического заключения, в 2 случаях верифицирован рак in situ, в одном — микроинвазивный, в одном — плоскоклеточный ороговевающий, в 7 случаях — плоскоклеточный неороговевающий рак.

В случае РШМ, выявленного во время беременности, сроки и объем операций решались индивидуально консилиумом с участием онкогинекологов и зависели от сроков беременности и внутриутробного состояния плода. Неоадъювантное химиотерапевтическое лечение (цисплатин) проводилось в интервале от 17 до 31 недели. Число курсов во время беременности составило от 2 до 6 с дальнейшим проведением хирургического радикального лечения во время оперативного родоразрешения (нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева, операция Вертгейма) и лучевой терапии в послеродовом периоде. Своевременные самопроизвольные роды произошли в 3 случаях, в 7 случаях — преждевременные оперативные роды. Оценка по Апгар новорожденных детей составила от 6 до 9 баллов, масса при рождении 1800–3440 гр, длина 43–52 см.

Таким образом, при обнаружении РШМ во время беременности акушерская и онкологическая тактика решаются индивидуально, совместно с акушер-гинекологом, онкологом, психологом, химиотерапевтом. При сроке беременности менее 20 недель в случае обнаружения РШМ пациентке необходимо рекомендовать прерывание беременности, радикальную гистерэктомию с подвздошной лимфаденэктомией. В случае когда срок беременности более 20 недель, возможно пролонгирование беременности до 32–35 недель с возможным проведением химиотерапевтического лечения с последующей радикальной гистерэктомией [13, 14, 15].

Прогноз

Нет различия в выживаемости между беременными и небеременными пациентками со злокачественными заболеваниями шейки матки, если обе группы сопоставимы по возрасту, стадии и срокам установления диагноза. Главным фактором, определяющим прогноз, остается стадия заболевания [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позднее обнаружение онкологического заболевания во время беременности и откладывание адекватной терапии может привести к быстрому прогрессу основного заболевания с трагическими последствиями как для матери, так и для плода. Прерывание же беременности (которая может быть последней в связи с истощением яичников после противоопухолевого лечения) не улучшает прогноз заболевания в сравнении с пролонгированием беременности с адекватной терапией. В связи с этим требуется дальнейшее изучение механизмов действия противоопухолевых препаратов во время беременности на плод, изучение тератогенности различных классов химиопрепаратов и создание четких алгоритмов ведения беременных с различными онкологическими заболеваниями.

Литература

1. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лифомой Ходжкина. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
2. Pavlidis N. A. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. 2002. N 7. P. 279–287.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
4. Шмаков Р. Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
5. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // Clin. Lymphoma. 2001. Vol. 2. N 3. P. 173–177.
6. Doll D. C. Antineoplastic agents and pregnancy / D. C. Doll, Q. S. Ringenberg, J. W. Yarbro // Semin. Oncol. 1989. Vol. 16. N 5. P. 193–198.
7. Griesshammer M., Struve S., Harrison C. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy // Blood Rev. 2008. Vol. 22. P. 235–245.
8. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. Haematol. 2005. Vol. 129. P. 293–306.
9. Полушкина Е. С. Акушерская тактика и коррекция гемостаза у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
10. Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г., Хорошко Н. Д. и др. Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (Часть II — миелопролиферативные заболевания) // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2, № 3. С. 250–256.
11. Rizack T., Mega A., Legare R., et al. Management of hematological malignancies during pregnancy // Am. J. Haematol. 2009. Vol. 84. P. 830–841.
12. Lavi N., Brenner B., Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2013 Jan. 131 Suppl. 1:S11-S13.
13. Rumi E., Bertozzi I., Casetti I.C., Roncoroni E., Cavalloni C., Bellini M., Sant'Antonio E., Gotti M., Ferretti V. V., Milanesi C., Peroni E., Pietra D., Astori C., Randi M. L., Cazzola M.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocytemia. Haematologica. 2015 Nov. 100(11):e443–e445.
14. Гарин А. М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А. М. Гарин, И. С. Базин // М.: Медицина. 2006. С. 266.
15. Давыдов М. И. Рак молочной железы. Атлас / Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. М.: АБВ-пресс, 2006. 136 с.

С. М. Пронин, Г. Н. Хабас, Е. Г. Новикова

Ключевые слова: рак эндометрия, органосохраняющее лечение, беременность

ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ

ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ **НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**

Проблема начального рака эндометрия актуальна преимущественно для молодых женщин, желающих реализовать генеративную функцию. Возможности органосохраняющего лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов. В Центре им. В. И. Кулакова согласно выработанному протоколу с институтом им. П. А. Герцена успешно внедрена методика гормонотерапии для больных репродуктивного возраста с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии. Она отличается режимом сочетания гестагенов с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона. К основным критериям эффективности проведенного лечения относят отдаленные результаты гормонотерапии, а именно сроки возникновения и методики лечения рецидивов.

Десятилетиями сохраняется тенденция к росту частоты гормонозависимых опухолей. В структуре онкологической заболеваемости женщин злокачественные опухоли матки составляют почти 18% и среди поражений органов репродуктивной системы стабильно занимают 2 место (7,1%), уступая лишь раку молочной железы. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет, при этом в 14,1% случаев опухоль выявляется в возрасте до 40 лет. По данным онкологической статистики, преобладают начальные стадии процесса (65,6%). Сегодня в понятие начальный рак эндометрия принято включать атипическую гиперплазию (АГ) и рак эндометрия (РЭ) IA стадии (T1aNoMo). Несмотря на накопленный научный и клинический материал, многие аспекты раннего рака не решены, а именно совершенно отсутствует первичная профилактика болезни, стандартизованное первичное выявление и своевременное лечение у молодых. Причина тому — существующие разногласия в терминологии, отсутствие патогномоничных симптомов заболевания, неудовлетворительные показатели ранней диагностики, а также приоритет многих клиник в хирургическом лечении.

Задачи первичной диагностики полностью переложены на гинекологические стационары.

КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

На ранних этапах более 90% больных обращаются к врачу со специфическими жалобами, однако диагностируется заболевание лишь у 14% женщин в возрасте моложе 40 лет. Ориентация только на клинические симптомы делает технологию ранней диагностики малоуправляемой, а выявление ранних форм рака в значительной мере случайной. К сожалению, патогномоничного симптома опухоли матки нет, а известные жалобы в репродуктивном возрасте (бесплодие, атипические маточные кровотечения) могут служить проявлением различных гинекологических заболеваний, что часто приводит к диагностическим ошибкам ввиду отсутствия онкологической настороженности у специалистов поликлинического звена. В то же время диагностика опухолей ранних стадий отработана и несложна. На диагностическом этапе существуют высокоинформативные методы (сонография, гистероскопия, морфология), применяемые при начальном раке. Они сопровождаются низкой чувствительностью, что снижает диагностическую точность, так как эндоскопически начальный РЭ в естественном свете практически неотличим от гиперплазии, особенно у молодых женщин, когда отмечается ограниченное поражение, и определить минимальный очаг поражения среди активно функционирующего эндометрия крайне затруднительно. При этом значительная часть лечебно-диагностических выскабливаний проводится «вслепую», нарушается последовательность выполнения процедуры, что заведомо приводит к ошибочным заключениям. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака в репродуктивном периоде составляет 47,6%. Аналогичные показатели при сонографии — 48,3%. Таким образом, при постановке диагноза особое внимание уделяется квалификации морфолога.

Проблема начального рака эндометрия актуальна преимущественно для молодых женщин, желающих реализовать генеративную функцию. Возможности органосохраняющего лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов. Органосохранные методы лечения становятся все более востребованными в онкогинекологии, поскольку увеличивается число заболевших молодых женщин. При этом, к сожалению, наблюдается неблагоприятная тенденция, когда в силу различных социально-экономических причин значительная часть женщин все чаще откладывают рождение первого ребенка на возраст старше 35 лет. Сохранение репродуктивного здоровья женщины — одно из приоритетных направлений современной онкологии. Этот факт приобретает особое значение при установлении диагноза злокачественной опухоли матки.

Согласно существующим стандартам традиционное противоопухолевое хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками (ЭМП)) при начальных стадиях позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию. Физиологические и психологические последствия бесплодия, вызванного лечением по поводу онкологического заболевания, чрезвычайно негативны. Помимо самого факта нереализованной репродуктивной функции, у большинства молодых женщин

Органосохранные методы лечения становятся все более востребованными, поскольку увеличивается число заболевших молодых женщин. К сожалению, женщины все чаще откладывают рождение первого ребенка на возраст старше 35 лет. Сохранение репродуктивного здоровья женщины — одно из приоритетных направлений современной онкологии

этой группы наблюдаются депрессии различной степени тяжести, стрессорные расстройства и сексуальная дисфункция.

Значительное число женщин молодого возраста с диагнозом «рак эндометрия» и достаточно высокая частота выявления заболевания на ранних стадиях послужили основанием для разработки органосохраняющего метода лечения, позволяющего в дальнейшем реализовать репродуктивную функцию. Рак эндометрия, диагностируемый в репродуктивном возрасте, как правило, высокодифференцированный, а значит, гормоночувствительный; следовательно, данный вопрос целесообразно решать в пользу гормонотерапии. Консервативный метод терапии имеет приоритетное значение, поскольку заболевание характерно для женщин социально активной группы, у которых преимущественно и стоит вопрос о деторождении. Рак эндометрия считается наиболее сложной опухолью, поскольку беременность должна наступить непосредственно в пораженном органе. Надежным критерием чувствительности неоплазии к гормональному лечению является наличие высокой экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в опухолевой ткани. Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией различных форм гиперплазии и рака считают назначение высоких доз гестагенов, воздействие которых приводит к атрофическим изменениям в эндометрии и морфологической ремиссии заболевания, на фоне которой возможно проведение мероприятий, направленных на восстановление фертильности.

С развитием фармакологии появилось больше оснований для интеграции эндокринологических методов коррекции в онкологию. Широкое внедрение в клиническую практику гормональных рилизинг-систем, доказанность их лечебных эффектов, протекторного воздействия на эндометрий явилось основанием для продолжения совершенствования научных исследований по применению самостоятельной гормонотерапии при начальном раке эндометрия. Помимо системного введения высокодозированных гестагенов, обладающих нежелательными метаболическими эффектами, в клиническую практику внедрен способ терапии путем внутриматочного воздействия левоноргестрела (ЛНГ — ВМС «Мирена») в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона («Золадекс»). Концентрация левоноргестрела в эндометрии в 100 раз выше, чем при использовании пероральных гестагенов.

Были разработаны критерии отбора больных для проведения органосохранного лечения:

/ клинические: дифференцировка опухоли, глубина инвазии в миометрий, распространение по полости матки, сопутствующая патология;
/ социальные: возраст, желание женщины сохранить матку, информированное согласие больной на соответствующее лечение.

Многолетний клинический опыт онкологов в лечении начального рака эндометрия у молодых женщин позволил выработать эффективную двухэтапную схему гормонального воздействия:

/ Первый этап — «онкологический», основной. Он преследует цель излечить заболевание. Лечебный эффект высокоактивных прогестагенов приводит к атрофическим изменениям в эндометрии и «морфологической» ремиссии болезни, что должно быть подтверждено эндоскопически, эхографически и морфологически.
/ Второй этап, «реабилитационный», предусматривает коррекцию нарушений эндокринной функции репродуктивной системы для регенерации функциональной активности слизистой оболочки матки (эндометрия). Полноценная гормональная реабилитация подтверждается восстановлением фертильности пациенток.

В ФГБУ «НМИЦАГиП» согласно выработанному протоколу внедрена методика гормонотерапии для больных репродуктивного возраста с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии, отличающаяся режимом сочетания гестагенов с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Комбинация локального эффекта гестагенов в виде внутриматочной гормональной системы левоноргестрела с ингибирующим воздействием (аГнРГ) на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и продукцию эстрогенов в яичниках обеспечивает атрофию желез эндометрия и морфологическую ремиссию заболевания, на фоне которой возможно проведение мероприятий, направленных на восстановление детородной функции. Существуют определенные отличия в назначении терапии при атипической гиперплазии и раке эндометрия по интенсивности гормонального воздействия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время в ФГБУ «НМИЦАГиП» под наблюдением 79 пациенток. Проанализированы истории болезни 38 больных с атипической гиперплазией и 32 — с раком эндометрия IA стадии. Первичное лечение закончено у 70 (88,6%) женщин, 9 (11,4%) из них — еще в процессе самостоятельной гормонотерапии. Средний возраст больных составляет 33 года. Рецидивы констатированы в 3 наблюдениях (4,2%), неизлеченность заболевания — в 9-ти (12,8%). Повторные курсы гормонотерапии не проводились ввиду отказа пациенток от органосохранного лечения. Все 12 пациенток (17,1%) прооперированы в институтах соответственно онкологическим стандартам в объемах лапароскопической экстирпации матки или экстирпации матки с тазовой лимфаденэктомией.

После излечения все пациентки направлены к репродуктологам для реализации генеративной функции самостоятельно или посредством вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). У 8 (13,8%) женщин из 58-ми после окончания специального лечения констатировано 10 беременностей, закончившихся в 8 случаях спонтанными родами, в 2-х — самопроизвольными выкидышами.

Беременность является заключительным этапом лечения и максимальным проявлением медико-социальной реабилитации женщин, излеченных от рака. Роды не оказывают неблагоприятного влияния на течение основного заболевания. Учитывая ассоциацию рака эндометрия с хронической ановуляцией, спонтанное наступление беременности зачастую не происходит. В связи с чем ряд зарубежных исследователей предлагают после наступления морфологической ремиссии сразу использовать в качестве вспомогательных репродуктивных технологий ЭКО, а после успешного родоразрешения с целью профилактики рецидива производить хирургическое лечение классического объема (ЭМП).

К основным критериям эффективности проведенного лечения относят отдаленные результаты гормонотерапии, а именно сроки возникновения и методики лечения рецидивов. Наиболее опасный и угрожающий по возобновлению болезни период наступает непосредственно после прекращения введения гормональных препаратов. Если овуляция спонтанно не наступает, то продолжаются ановуляторные циклы, которые приводят вновь к гиперэстрогении и возможному возникновению рецидива заболевания. Изучение частоты и характера рецидивов напрямую зависит от организации мониторинга за леченными больными. Все больные должны находиться под строгим динамическим наблюдением. Временные интервалы между проводимыми обследованиями соответствуют стандартам, принятым в онкологической практике.

Органосохраняющее лечение используется пока лишь в отдельных онкологических клиниках у ограниченного по численности контингента больных, что не оставляет возможностей для проведения масштабных рандомизированных исследований. В таких условиях особую значимость и вес приобретают даже небольшие по численности больных клинические исследования. Предлагаемые комбинированные схемы являются ступенью большей эффективности данного вида органосохранного лечения у женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии, заинтересованных в беременности. Органосохраняющее лечение — это длительный марафон, когда для достижения конечной цели — рождения здорового ребенка — недостаточно только успешного преодоления онкологического этапа, требуется заинтересованность и участие команды репродуктологов, специалистов по вспомогательным репродуктивным технологиям, а также акушеров и неонатологов.

Рак эндометрия, диагностируемый в репродуктивном возрасте, как правило, высокодифференцированный, а значит, гормоночувствительный… С развитием фармакологии появилось больше оснований для интеграции эндокринологических методов коррекции в онкологию

Приглашаем врачей — онкологов и гинекологов — к совместной работе с возможностью обучения, консультирования и лечения данной категории пациенток.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2

Профилактика рака молочной железы — актуальная медицинская проблема. В силу гетерогенности онкологических заболеваний установить причины и пусковые механизмы болезни бывает крайне сложно. Как следствие, существуют серьезные проблемы в первичной профилактике данной опухоли. Единственный фактор риска развития рака молочной железы, который с высокой достоверностью поддается определению, — это мутации в генах BRCA

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. В России эта опухоль занимает лидирующие позиции как в структуре женской онкологической заболеваемости (20,9%), так и в структуре смертности от них (17%) [1]. Причем прирост стандартизованного показателя заболеваемости РМЖ в России за последние 10 лет составил 19,9% [2].

В настоящее время очевидно, что этиологические факторы и пусковые механизмы развития РМЖ чрезвычайно гетерогенны, установить их зачастую бывает крайне сложно. Как следствие, существуют серьезные проблемы в первичной профилактике данной опухоли. Единственный фактор риска РМЖ, который мы в настоящее время можем с высокой достоверностью определить, — это генетический фактор риска. Генетически обусловленные формы РМЖ отличны от спорадических по прогнозу и требуют индивидуального подхода в диагностике, тактике лечения, а также, что наиболее актуально, в разработке и внедрении профилактических методов — технологий, позволяющих предотвратить развитие (первичная профилактика) и стабилизировать рост заболеваемости (вторичная профилактика) раком молочной железы [3].

Случаи выявления генетически обусловленного РМЖ, по литературным данным, составляют 5–10% [4]. На сегодняшний день считается, что в 20–50% случаев наследственный РМЖ обусловлен мутациями генов BRCA1 и BRCA2 [5, 6]. У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена BRCA1 риск развития в течение жизни РМЖ составляет около 75% в возрасте до 50 лет, а к 70 годам достигает 85–97% [7, 8]. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития РМЖ ниже, чем при мутациях BRCA1, и колеблется от 65 до 95% [9].

Родионов Валерий Витальевич

д. м. н., заведующий отделением патологии молочной железы НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ФОРМ РМЖ

Выявлено, что BRCA-ассоциированная и спорадическая формы РМЖ кардинальным образом отличаются по фенотипическим и прогностическим признакам.

По данным литературы, возрастной пик выявления РМЖ у носителей мутаций BRCA1 приходится на 35–39 лет, у носителей мутаций BRCA2 описываются 2 пика: 43 и 54 года [4, 8]. К 50-летнему возрасту более 50% носителей мутаций генов BRCA уже имеют развившийся РМЖ [10, 11].

Признаки склерозирующего аденоза и микрокальцинаты, кисты и внутрипротоковые папилломы значимо чаще встречаются в группе больных — носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, что обосновывает необходимость внимательного отношения к доброкачественной и фоновой патологии у пациентов из группы риска [8]. Результаты исследования, выполненного в клинике Мейо (США), свидетельствуют, что у женщин с отягощенным семейным анамнезом (наличие одного родственника первой степени родства, заболевшего раком груди в возрасте до 50 лет, или двух или более родственников, имеющих РМЖ, один из которых первой степени родства) даже непролиферативные изменения ткани молочной железы были связаны с повышенным (на 62%) риском развития инвазивного РМЖ. Среди пациенток с пролиферативными процессами без атипии при отсутствии семейной истории заболевания риск возрастал до 79% и увеличивался более чем в 2 раза (относительный риск 2,19) при отягощенном семейном анамнезе. Наличие пролиферативного заболевания с признаками атипии у женщин с семейной историей заболевания было ассоциировано с более чем 4-кратным повышением риска РМЖ [12, 13]. Возраст на момент диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез также влиял на степень риска. Так, наличие гистологических признаков атипии у женщин до 45 лет ассоциировано с двукратным повышением риска РМЖ по сравнению с женщинами старше 55 лет (относительные риски 6,99 и 3,37 соответственно) [14].

Сметник Антонина Александровна

к. м. н., акушер-гинеколог отделения гинекологической эндокринологии НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова

Опухоли, ассоциированные с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, имеют более высокую степень злокачественности (степень дифференцировки паренхимы) — преимущественно III. Полагают, что опухоли, ассоциированные с патологическим BRCA-генотипом, имеют короткий период удвоения [4].

Гистологический фенотип BRCA-ассоциированных форм РМЖ также различен. Опухоли пациентов — носителей герминальных мутаций в гене BRCA1 чаще представлены инвазивным раком неспецифического типа (до 87%), около 5–15% классифицируется как медуллярный рак, характерна высокая (G3) степень злокачественности, часто наблюдается выраженная лимфоидная инфильтрация. Около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы являются трижды (ER, PR, HER2/neu) негативными, но только 9–28% ранних трижды негативных опухолей являются BRCA1-позитивными [4]. BRCA2-ассоциированные опухоли не обладают специфическим патологическим фенотипом: большинство из них относятся к инвазивному раку неспецифического типа (76–83%), реже встречаются инвазивный дольковый рак (8,4%), медуллярный рак (2,2%) и другие [15, 16]. Большинство BRCA2-ассоциированных опухолей (77%) экспрессируют рецепторы ER, PR, Her2/neu [4].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ BRCA

В настоящее время в мировой практике существуют следующие направления ведения пациентов с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ:

- профилактический мониторинг (наблюдение);
- лекарственная профилактика развития рака молочной железы (риск-редуцирующая терапия);
- хирургическая профилактика развития рака молочной железы (риск-редуцирующая хирургия).

В качестве активного наблюдения носительнице BRCA-мутации могут быть предложены варианты, представленные в таблице (с. 70) [17].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РМЖ

Одно из интенсивных направлений исследований — поиск способов химиопрофилактики РМЖ. Установлено, что выполненная в молодом возрасте овариэкто-

Таблица

Возможные варианты активного наблюдения носительниц BRCA-мутации

Вид наблюдения	Возраст начала наблюдения, лет	Периодичность
Самообследование молочных желез	18	ежемесячно
Обследование молочных желез у маммолога	18	1 раз в 6–12 мес.
Маммография	25	1 раз в 6–12 мес.
Магнитно-резонансная томография молочных желез	25–30	1 раз в 6–12 мес.
Ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза	35	1 раз в 6–12 мес.

мия снижает риск РМЖ у BRCA-носительниц почти в 2 раза; этот эффект объясняется устранением главного источника женских половых гормонов [18]. Результаты проспективного многоцентрового исследования, насчитывающего 3772 женщин, показали, что столь выраженный протективный результат овариоэктомии (снижение риска развития РМЖ на 82%) наблюдается только у носительниц мутаций BRCA2 моложе 50 лет [19]. Что выглядит вполне логично, так как большинство BRCA1-ассоциированных вариантов РМЖ характеризуются негативным статусом рецепторов стероидных гормонов и, как следствие, гормон-независимым ростом.

Эффективность снижения риска при приеме тамоксифена у женщин — носительниц мутаций генов BRCA1, BRCA2 менее изучена по сравнению с женщинами других групп риска. Имеется единственное проспективное исследование — National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1, в котором учитывался BRCA-статус у 288 женщин с развившимся РМЖ. Среди этих пациенток BRCA1-мутации были выявлены у 8 женщин, а BRCA2 — у 11-ти. Относительный риск РМЖ среди женщин, принимавших тамоксифен, составил 1,67 (95% ДИ, 0,32–10,7) у носительниц BRCA1-мутаций и 0,38 (95% ДИ, 0,06–1,56) у носительниц BRCA2-мутаций [20]. Несмотря на малое число наблюдений, вполне логично, что тамоксифен оказался эффективным именно у носителей BRCA2-мутаций, для которых характерно развитие в 77% ЭР-позитивного РМЖ.

При обсуждении перспектив широкого применения антиэстрогенов для предупреждения РМЖ акцент делается на большом числе достаточно серьезных побочных явлений, наблюдаемых при использовании тамоксифена. Очевидно, что более перспективными могут быть антиэстрогены следующих поколений, лишенные нежелательных эстрогеновых эффектов на другие ткани. Прежде всего ралоксифен, учитывая отсутствие у него агонистической эстрогенной активности в отношении эндометрия. В одном из мета-анализов, опубликованном в 2009 году, ралоксифен снижал риск РМЖ у женщин в постменопаузе на 59%, в то время как тамоксифен лишь на 33% [21]. Отсутствие стимулирующего эффекта на эндометрий позволяет быть ралоксифену более предпочтительным препаратом по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с интактной маткой. Вместе с тем необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют данные по использованию ралоксифена у женщин — носительниц мутаций генов BRCA1, BRCA2. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении ингибиторов ароматазы. Кроме того, перспективы препаратов из данной группы (анастрозол, летрозол, экземестан) для профилактики РМЖ у носительниц мутаций BRCA1, BRCA2 выглядят весьма проблематичными, ввиду того что их назначение у женщин в пременопаузе потребует дополнительного подавления функции яичников.

В последнее время появляются публикации в отношении индол-3-карбинола как препарата для профилактики РМЖ. Установлено, что одной из многочисленных молекулярных мишеней индол-3-карбинола является опухоль-супрессорный ген BRCA1. На гормоночувствительных и гормонрезистентных опухолевых клетках молочной железы было показано, что индол-3-карбинол дозозависимым образом повышал уровень экспрессии белка BRCA1, а также соответствующей мРНК [22]. Ряд исследований показал, что 3,3′-дииндолилметан (продукт конденсации индол-3-карбинола) также способен повышать экспрессию

гена BRCA1 в клетках рака молочной железы [23].

Возможное снижение пагубного эффекта мутации BRCA1 за счет повышения экспрессии здоровой копии данного гена и нормализации уровня соответствующего белка является клинически значимым сдвигом парадигмы в профилактических стратегиях у женщин с высоким риском РМЖ. Указанное пилотное исследование было первым, показавшим возможность изменения, а именно повышения экспрессии мРНК BRCA1 с помощью метаболита индол-3-карбинола [22].

РИСК-РЕДУЦИРУЮЩАЯ МАСТЭКТОМИЯ: НАКОПЛЕННЫЙ ОПЫТ

Самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ на сегодняшний день является риск-редуцирующая мастэктомия. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности риск-редуцирующих мастэктомий проведены в клинике Мейо, США, где подобные операции выполняются с 1960 года. L. C. Hartmann и соавт. (1999) приводят данные наблюдения за 639 женщинами с семейной историей заболевания, которым были выполнены двусторонние риск-редуцирующие мастэктомии [24]. Пациентки были поделены на 2 группы — высокого риска (один или более больных РМЖ родственников, ранний возраст манифестации заболевания, семейная история рака яичников, двустороннего РМЖ или РМЖ у мужчин) и среднего (остальные женщины с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ). В качестве контрольной группы исследовались сестры пациенток группы высокого риска. Медиана периода наблюдения составила 14 лет. Снижение риска развития болезни при двусторонней риск-редуцирующей мастэктомии в группе со средним риском составило 89,5%, в группе с высоким риском — 90–94%. Исследовательская группа PROSE (Preventionand Observation of Surgical End Points) из США также оценивала риск развития рака после риск-редуцирующей мастэктомии. Количество случаев развития РМЖ сравнивалось между группой 105 носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2, перенесших превентивную двустороннюю мастэктомию, и группой 378 носительниц мутаций, подвергшихся наблюдению. Рак молочной железы в первой группе был диагностирован в двух случаях (1,9%), во второй — у 184 женщин (48,7%) при медиане наблюдения 6,4 года. Таким образом, билатеральная риск-редуцирующая мастэктомия сократила риск развития болезни приблизительно на 90% [25]. Мета-анализ, опубликованный в 2015 году и насчитывающий 2635 носительниц мутаций BRCA1, BRCA2, наглядно продемонстрировал — риск-редуцирующая мастэктомия на 93% снижает риск РМЖ [26].

ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

Рассматривая показания к выполнению риск-редуцирующей мастэктомии, нельзя не отметить, что на территории различных стран критерии отбора пациентов отличны друг от друга. Так, согласно American Cancer Society (2012), критерии отбора основываются на наличии хотя бы одного из перечисленных факторов: мутация генов BRCA, подтвержденная генетическим исследованием; односторонний РМЖ в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, а именно наличие РМЖ у нескольких близких родственников; обнаружение в биоптате ткани молочной железы дольковой карциномы in situ [27]. National Comprehensive Cancer Network (2017) рекомендует выполнять риск-редуцирующие мастэктомии только женщинам с мутациями генов, ассоциированными с высоким риском РМЖ (BRCA1, BRCA2, CDH1, ATM), с отягощенным семейным анамнезом, или, вероятно, в случае проведения лучевой терапии на грудную

Самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ на сегодняшний день является риск-редуцирующая мастэктомия. По данным разных исследований, ее применение позволяет сократить риск РМЖ на 90–94%

При выявлении мутаций генов BRCA1, BRCA2 обязанность врача — проинформировать женщину о рисках развития РМЖ, преимуществах и недостатках риск-редуцирующих мероприятий и о праве женщины самостоятельно принять решение

клетку в возрасте до 30 лет. Вместе с тем констатируется, что эффективность риск-редуцирующей мастэктомии у женщин с мутациями других генов, ассоциированными с 2-кратным и более риском РМЖ (PTEN, TP53, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, STK11), при отсутствии отягощенного семейного анамнеза неизвестна [28]. Society of Surgical Oncology (2007) сообщает о том, что двусторонняя риск-редуцирующая мастэктомия может быть показана пациенткам с мутациями генов BRCA1, BRCA2 или иных высокоспецифичных для РМЖ генов, а также женщинам с отягощенным семейным анамнезом без мутации генов (единичные родственники первой линии родства и/или многочисленные родственники с наличием в анамнезе РМЖ или РЯ) [29]. Согласно рекомендациям National Cancer Institute (США) показаниями к проведению риск-редуцирующей мастэктомии являются: мутация генов BRCA1, BRCA2 или иных высокоспецифичных для РМЖ генов, таких как TP53 или PTEN; отягощенный семейный анамнез без мутации генов (единичные родственники первой линии родства и/или многочисленные родственники с наличием в анамнезе РМЖ или РЯ); гистологические факторы риска (атипическая протоковая гиперплазия, атипическая дольковая гиперплазия, LCIS); трудности при наблюдении (клинически и маммографически плотные молочные железы, диффузные микрокальцинаты) [30]. Согласно American Society of Plastic Surgeons (2008), к группе высокого риска развития рака молочной железы, которым может быть выполнена превентивная операция, относятся женщины с атипической гиперплазией и фиброзно-кистозной болезнью молочных желез, диффузными микрокальцинатами [31].

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

В настоящее время существуют две хирургические техники для выполнения превентивных операций при высоком риске развития рака молочной железы: подкожная мастэктомия и кожесберегающая мастэктомия. Как правило, эти операции сопровождаются реконструкцией с использованием как собственных тканей пациента, так и силиконовых имплантатов.

На основании обзора литературных данных и международных рекомендаций мы предлагаем проводить молекулярно-генетические исследования для определения мутаций генов BRCA1, BRCA2 в случае выявления у пациента старше 18 лет при сборе анамнеза одного из перечисленных ниже факторов:

1. Индивидуальный анамнез:
/ рак молочной железы (до 50 лет);
/ двусторонний (синхронный, метахронный) рак молочной железы;
/ рак яичников в любом возрасте, рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины;
/ первично-множественные злокачественные новообразования, в том числе сочетание рака молочной железы и яичников.
2. Онкологически отягощенный семейный анамнез:
/ ≥1 случая рака молочной железы у кровных родственников (включая мужчин);
/ ≥1 случая рака яичников у кровных родственников;
/ ≥1 случаев рака поджелудочной железы и/или предстательной железы у кровных родственников;
/ подтвержденное носительство мутаций BRCA1, BRCA2 у кровных родственников.

РЕКОМЕНДАЦИИ НОСИТЕЛЯМ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA

В случае выявления мутаций генов BRCA1, BRCA2 предлагается индивидуальная программа профилактических мероприятий.

Носителям мутаций BRCA1 рекомендовано:
/ риск-редуцирующая мастэктомия;
/ риск-редуцирующая лекарственная терапия (индол-3-карбинол) при отказе от риск-редуцирующей мастэктомии;
/ динамическое наблюдение при отказе от риск-редуцирующих мероприятий.

Носителям мутаций BRCA2 рекомендовано:
/ риск-редуцирующая мастэктомия при наличии факторов повышенного риска: крайне отягощенный семейный анамнез (≥2 родственников первой линии родства), наличие атипической и дольковой гиперплазии, LCIS;
/ риск-редуцирующая лекарственная терапия (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) при отсутствии факторов повышенного риска или отказе от риск-редуцирующей мастэктомии;
/ динамическое наблюдение при отказе от риск-редуцирующих мероприятий.

При выявлении мутаций генов BRCA1, BRCA2 обязанность врача — проинформировать женщину о рисках развития РМЖ, преимуществах и недостатках риск-редуцирующих мероприятий и о праве женщины самостоятельно принять решение.

Литература

1. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. М., 2014. 250 с.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. (ред.) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
3. Имянитов Е. Н. Молекулярная диагностика в онкологии / Е. Н. Имянитов // Молекулярная биология. 2008. Т. 42, № 5. С. 772–785.
4. Любченко Л. Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева. М.: ИГ РОНЦ, 2014. 64 с.
5. Antoniou A. C. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study / A. C. Antoniou, P. D. Pharoah, G. McMullan et al. // Genet. Epidemiol. 2001. Vol. 21. P. 1–18.
6. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11. С. 258–266.
7. Ford D. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D. Easton, M. Stratton et al. // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62. P. 676–689.
8. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. д. м. н. / Любченко Людмила Николаевна. М., 2009. 281 с.
9. Ford D., Easton D., Bishop D. et al. Consortium BCL. Risk of cancer in BRCA1 — mutation carriers / D. Ford, D. Easton, D. Bishop et al. // Lancet. 1994. Vol. 343. P. 692–695.
10. Claus E. B. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer / E. B. Claus, J. M. Schildkraut, W. D. Thompson et al. // Cancer. 1996. Vol. 77, № 11. P. 2318–2324.
11. Eatson D. F. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium / D. F. Eatson, D. Ford, D. T. Bishop // Am. J. Hum. Genet. 1995. Vol. 56, № 1. P. 265–271.
12. Высоцкая И. В. Атипичные гиперплазии молочной железы / И. В. Высоцкая, В. П. Летягин // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11, № 4. С. 10–12.
13. Hoogerbrugge N. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer / N. Hoogerbrugge, P. Bult, L.M. Widt-Levert et al. // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21(1). P. 41–45.
14. Hartmann L. C. Benign breast disease and risk of breast cancer/ L. C. Hartmann, T. A. Sellers, M. H. Frost et al. // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353, № 3. P. 229–237.
15. Da Silva L. Pathology of hereditary breast cancer / Da Silva L., Lakhani S. R. // Mod. Pathol. 2010. Vol. 23. P. 46–51.
16. Mavaddat N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I. L. Andrulis // Cancer. Epidemiol. BiomarkersPrev. 2012. Vol. 21. P. 134–147.
17. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. 2011. Vol. 53, N 3. P. 127–130.
18. Rodriquez E. The prevention of hereditary breast cancer / E. Rodriquez, S. M. Domchek // Semin. Oncol. 2007. Vol. 34. P. 401–405.
19. Kotsopoulos J. et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // J. Natl. Cancer Inst. 2017. 109(1).
20. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update / J. Gronwald, N. Tung, W. D. Foulkes et al. // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 118. P. 2281–2284.
21. Cummings S. R., Tice J. A., Bauer S., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101. 2009. P. 384–398.
22. Meng Q., Qi M., Chen D.-Z. et al. Supression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/ catenin complexes. J. Mol. Med. 2000. 78:155–165.
23. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. et al. BRCA1 mRNA levels following a 4–6-week intervention with oral 3,3′-diindolylmethane // British Journal of Cancer. 2014. 111:1269–1274.
24. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods et al. // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340, N 2. P. 77–84.
25. Rebbeck, T. R. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group / T. R. Rebbeck, T. Friebel, H. T. Lynch et al. // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, N 6. P. 1055–1062.
26. De Felice F., Marchetti C., Mussela A. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis // Ann. Surg. Oncol. 2015. 22(9):2876–2880.
27. American Cancer Society. Breast cancer / American Cancer Society. 2013. www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090.
28. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2. 2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. 2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
29. Giuliano A. E., Boolbol S., Degnim A., et al. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council // Ann. Surg. Oncol. 2007. P. 2425–2427.
30. National Cancer Institute. Fact Sheet: Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. 2012, reviewed in 2013. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducing-surgery. Accessed July 13, 2015.
31. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy / American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2008. www.plasticsurgery.org/Documents/Medical_Profesionals/ Prophylactic Mastectomy.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проект клинических рекомендаций

ВПЧ-ассоциированные заболевания — глобальная медико-социальная проблема, решение которой влечет за собой совершенствование диагностических подходов, методов лечения и профилактики. Несмотря на многолетнюю историю изучения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, у врачей-клиницистов по-прежнему возникает масса вопросов по их профилактике, алгоритмам ведения больных и вакцинации пациентов обоего пола. Основываясь на современных научных исследованиях и накопленном собственном многолетнем опыте, эксперты и ведущие специалисты ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» разработали новые клинические рекомендации, которые позволяют снять часть из этих вопросов

ПРОБЛЕМАТИКА НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) характерно преимущественно для молодых, сексуально активных людей. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин моложе 30 лет [1].

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции. В 95% случаев рака шейки матки (РШМ), подтвержденного гистологическими методами исследования, обнаруживаются ВПЧ ВР. Ежегодно в России регистрируется 15 342 случая РШМ, из них 7371 заканчивается смертельным исходом [2]. РШМ предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) различной степени тяжести. Ежегодно в мире выявляется 40 млн новых случаев CIN, которые наиболее часто диагностируются в возрасте 25–35 лет. Частота прогрессии CINII–III в РШМ составляет 40–65%.

В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82, связанных с развитием рака шейки матки. Низкоонкогенные типы ВПЧ: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81 (вызывают доброкачественные изменения, остроконечные кондиломы) [3, 4, 5].

Международное агентство по изучению рака (IARC) выделило 3 группы ВПЧ ВР: 1 — высокого канцерогенного риска, 2А — вероятно канцерогенного риска, 2В — возможно канцерогенного риска (см. табл., с. 34).

Прилепская Вера Николаевна

д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП имени В. И. Кулакова» МЗ РФ

По данным международных исследований, РШМ был диагностирован в 96% случаев при наличии хотя бы одного из 13 типов ВПЧ канцерогенного риска групп 1 и 2А [6, 7].

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра, ВПЧ-ассоциированные заболевания могут быть классифицированы следующим образом:

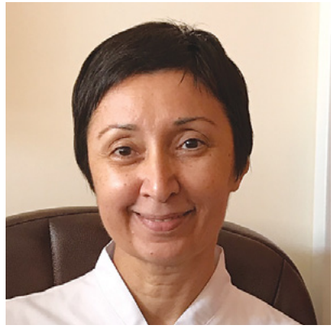
- B97.7. Папилломавирусы
- A63.0. Аногенитальные бородавки
- D26.0. Другие доброкачественные новообразования шейки матки (плоская кондилома)
- N87.0. Слабовыраженная дисплазия шейки матки
- N87.1. Умеренная дисплазия шейки матки
- N87.2. Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках
- N87.9. Дисплазия шейки матки неуточненная
- D06.0. Карцинома in situ шейки матки
- D12.0. Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала.

Таким образом, клинико-эпидемиологическими особенностями заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, определяющими системы надзора и профилактики, являются:

- широкое распространение вируса среди молодых, сексуально активных людей;
- высокая восприимчивость к инфекции женщин и мужчин;
- большое количество генотипов вирусов;
- наличие канцерогенной активности у ряда генотипов;
- многообразие клинических проявлений;
- преобладание бессимптомных заболеваний;
- возможность реинфицирования и персистенции нескольких вирусов одновременно.

Таким образом, ВПЧ-ассоциированные заболевания — это глобальная медико-социальная проблема. Решение такой объемной задачи неизбежно влечет за собой усовершенствование диагностических и профилактических подходов:

- расширение протокола кольпоскопии — проведение вульвовагиниоскопии, аноскопии с высоким разрешением у пациенток групп риска (с морфологически верифицированными генитальными неоплазиями: CIN, VIN, VaIN);
- расширение использования иммуноцитохимических и иммуногистохимических маркеров (p16, Ki67) в дифференциальной диагностике степени тяжести ВПЧ-ассоциированных поражений;
- прогнозирование течения папилломавирусной инфекции (ПВИ) и неопластического процесса (мРНК-функциональные гены человека методом ПЦР в режиме реального времени и т. д.);
- широкое использование ВПЧ-генотипирования в первичном скрининге патологии шейки матки; отсутствие четких алгоритмов ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки и т. д. [8].



Назарова Нисо Мирзоевна

д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП имени В. И. Кулакова» МЗ РФ

Тумбинская Лидия Викторовна

к. б. н., ФГБУ «НМИЦ РиК», медицинский редактор журнала Opinion Leader

В 2015 году FDA (Food and drug administration) рекомендовало проводить типирование ВПЧ всем женщинам с 25-летнего возраста в качестве первоначального этапа программы по скринингу рака шейки матки. Результаты многолетних наблюдений за 176 464 женщинами в возрасте 20–64 лет из Швеции (Swedescreen), Нидерландов (POBASCAM), Англии (ARTISTIC) и Италии (NTCC) однозначно показали, что в качестве первого этапа скрининга наиболее эффективно использовать молекулярно-генетические методы. При этом все

Таблица

Классификация типов ВПЧ в зависимости от их канцерогенности (IARC, 2012 г.)

Группа	ВПЧ типы
1	HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59
2A	HPV 68
2B	HPV 26, HPV 30, HPV 34, HPV 53, HPV 66, HPV 67, HPV 69, HPV 70, HPV 73, HPV 82, HPV 85, HPV 97

ВПЧ-положительные пациентки нуждаются в цитологическом исследовании для выбора тактики дальнейшего наблюдения и при необходимости — лечения. Такой скрининг должен начинаться с 30-летнего возраста и проводиться с интервалом в 5 лет.

СУЩЕСТВУЮЩАЯ НОРМАТИВНАЯ БАЗА

Согласно приказу Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» цервикальный скрининг проводят женщинам в возрасте 21–69 лет каждые 3 года. В настоящее время в России цервикальный скрининг включает взятие цитологического мазка для проведения традиционной или жидкостной цитологии.

В соответствии с рекомендациями Американского общества рака (ACS, American Cancer Society), Американского общества клинической онкологии (ASCP, American Society for Clinical Pathology) скрининг РШМ следует начинать с 21 года. Женщинам в возрасте от 21 до 29 лет цитологическое исследование должно проводиться 1 раз в 3 года. Женщинам от 30 до 65 лет рекомендовано проведение комбинированного теста (co-test), который включает в себя ВПЧ-тестирование 1 раз в 5 лет и цитологический мазок каждые 3 года. Доказано, что при применении co-test по сравнению с цитологическим исследованием риск заболеваемости РШМ снижается [9]. Цервикальный скрининг следует проводить женщинам до 65 лет при условии, что в течение последних 10 лет результат цитологического исследования соответствовал норме и предыдущий скрининг был проведен не более 5 лет назад. Женщинам с гистологическим диагнозом CINII, CINIII или CIS в анамнезе проводится ежегодный комбинированный тест в течение последующих 20 лет с момента лечения [9].

Выбор тактики ведения пациенток с цитологическими заключениями плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (HSIL) определен Приказом Министерства РФ от 07.11.2012 г. № 599н, в соответствии с которым таким пациенткам проводится ВПЧ-тестирование, расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям). При гистологическом подтверждении CINII/CINIII пациентке проводится конусовидное иссечение патологически измененных тканей шейки. Гистологическое заключение, помимо верификации основного диагноза CINII–CINIII, должно включать в себя информацию о состоянии краев гистологического материала. Наличие CIN в краях удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива.

Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) в 2012 году предложило использовать термин «малые» формы поражения эпителия шейки матки для обозначения пациенток с наличием ВПЧ 16 или 18 типов, персистенцией ВПЧ высокого риска, цитологическими заключениями мазков — ASCUS (атипичные клетки неясного значения) и LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести) [9]. Однако алгоритмы ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки в настоящее время не разработаны.

Аногенитальные бородавки (остроконечные и плоские кондиломы) — наиболее часто встречающееся клиническое проявление ПВИ у женщин и мужчин молодого возраста. Наибольшей способностью к озлокачествлению обладают плоские (интраэпителиально растущие) кондиломы шейки матки.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний — удаление экзофитных кондилом области наружных половых органов, влагалища, шейки матки и атипически измененного эпителия шейки матки. Принцип лечения — комплексный подход, включающий использование различных методов деструкции неопластических образований (петлевая электроэксцизия (LEEP), радиоволновая, аргоноплазменная и CO_2-лазерная аблация). Эксцизия предпочтительнее, поскольку при этом возможно гистологическое исследование [9].

В настоящее время проводится поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему и способствующих элиминации ВПЧ. Ряд исследователей полагают, что локальная деструкция очагов поражения не позволяет добиться полного излечения, так как направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания. История применения Гроприносина (инозин пранобекс) при лечении аногенитальных кондилом насчитывает нескольких десятилетий. Было показано, что при комбинированной терапии (деструкция очагов поражения в сочетании с инозин пранобекс) эффективность лечения возрастала с 41 до 94%.

Результаты проведенного исследования в ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» показали, что инозин пранобекс подавляет репликацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки (В. Н. Прилепская, М. Н. Костава, 2009). В исследовании, проведенном Л. И. Линаск и Е. Е. Григорьевой (2011), эффективность терапии у пациенток с CINI составила 95,3% по показателю полной элиминации ВПЧ. Результаты исследования А. Г. Кедровой, С. А. Левакова и соавт. (2011), показали высокую эффективность инозина пранобекс у 85% пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки. Свойство препарата стимулировать клеточное звено иммунитета способствует полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний [12].

Одним из эффективных методов первичной профилактики, безусловно, является вакцинация, которая еще широко не внедрена в клиническую практику [13]. Стоит отметить, что вакцинация не заменяет скрининг, и вакцинированные против ВПЧ женщины нуждаются в обследованиях согласно принятым программам. Однако в настоящее время возраст начала скрининга и межскрининговый интервал у таких женщин остается дискутабельным. Согласно рекомендациям American Society of Clinical Oncology (2017), начинать вакцинацию рекомендуется девочкам в возрасте от 9 до 14 лет — две дозы вакцины с интервалом не менее 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12–15 месяцев). Девочки старше 15 лет должны получать три дозы. Максимальный интервал между дозами, согласно рекомендациям ВОЗ, не должен превышать 12–15 месяцев, вакцинация должна быть закончена до начала половой жизни. Что касается мальчиков, вакцинацию рекомендуется начинать с 11 или 12 лет для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний другой локализации. В настоящее время не существует ни одного теста для мужчин, чтобы проверить свой «ВПЧ-статус».

Низкоонкогенные типы ВПЧ являются причиной аногенитальных кондилом, высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызывать рак полового члена, анальный рак, рак горла (Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний, CDC, 2015 г.). Результаты статистических исследований показали, что около 1% сексуально активных мужчин в США больны аногенитальными бородавками. Ежегодно в США среди мужчин выявляются новые случаи ВПЧ-ассоциированного рака полового члена — у 800, анальный рак — у 1100, рак горла — у 5700. Высокий риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний наблюдается у мужчин, имеющих секс с мужчинами (частота анального рака в 17 раз выше). Мужчины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с большей вероятностью заболевают анальным раком и распространенными формами аногенитальных кондилом, которые трудно поддаются лечению. Лечение остроконечных кондилом не снижает риск передачи ВПЧ половому партнеру. Таким образом, папилломавирусная инфекция вызывает у женщин и мужчин различные заболевания, которые приводят к развитию доброкачественных и злокачественных заболеваний различных отделов половых путей.

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Проект клинических рекомендаций «Принципы профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в акушерско-гинекологической практике» представляет единую программу и единый подход к диагностике и ведению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями и основывается как на собственном накопленном опыте ФГБУ «НМИЦАГиП», так и на рекомендациях мировых научных сообществ, специализирующихся на цервикальной патологии (за период 2016–2017 гг.) [1, 2]:

/ Российской ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии;

/ Российского общества акушеров-гинекологов;
/ Американского общества рака (American Cancer Society);
/ Американского общества по кольпоскопии и цервикальной патологии (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology);
/ Американского общества скрининга клинической патологии (American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer);
/ Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology).

Проект клинических рекомендаций содержит следующие главы:

/ Вводная часть
/ Принципы организации скрининга
/ Обзор нормативной документации
/ Классификация ВПЧ-ассоциированных заболеваний
/ Современные методы диагностики:
  _ Кольпоскопия, вульво-вагиноскопия, аноскопия с высоким разрешением
  _ Цитологическое исследование
  _ Гистологическое исследование. Иммуноцито- и гистохимия
  _ Молекулярно-генетические методы исследования: ВПЧ-тест, Digene-тест, экспрессии вирусных генов; экспрессия опухолевых маркеров
/ Диагностические алгоритмы:
  _ Возрастной ценз для начала скрининговых программ
  _ Интервал проведения скрининга: сочетание разных методов диагностики
/ Тактика ведения пациентов:
  _ ВПЧ-позитивные женщины с нормальными результатами цитологии
  _ ВПЧ-позитивные женщины с аномальными результатами цитологии (ASCUS, LSIL и HSIL)
  _ Пациентки с CIN различной степени тяжести (междисциплинарные подходы у пациенток групп риска)
  _ Пациентки с новообразованиями шейки матки
  _ ВПЧ-позитивные мужчины
/ Современные методы первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний (вакцинация).

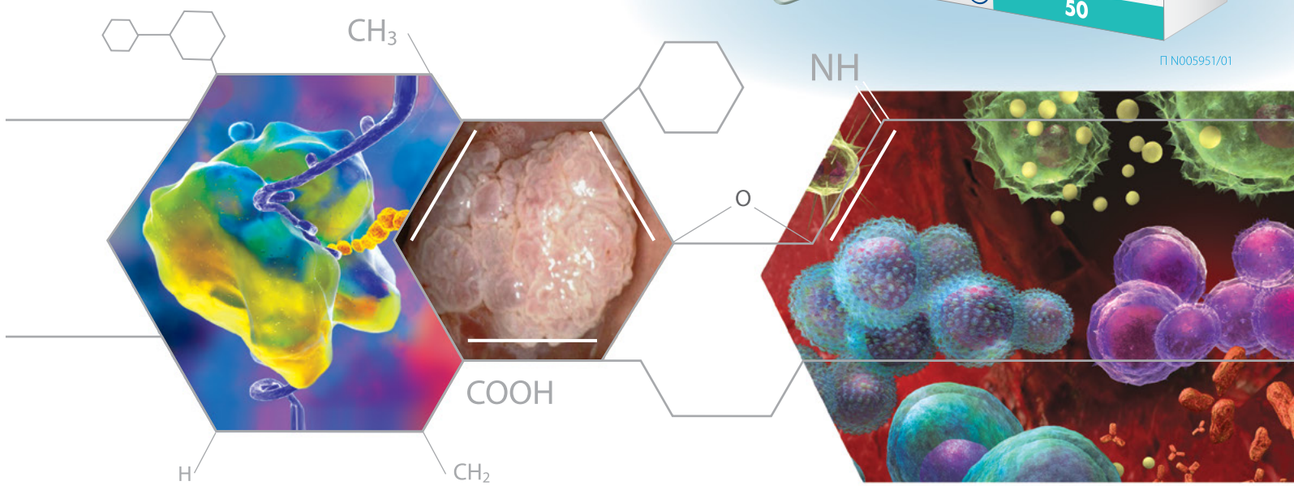
Идеология клинических рекомендаций выстраивалась в существующих условиях развития диагностики в России. Клинические рекомендации содержат адаптированные для России принципы диагностики, дифференциальной диагностики, алгоритмов ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике. Рекомендации также являются основой для применения вакцины против ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний как метод их первичной профилактики.

Литература

1. Tang Y., Zheng L., Yang S. et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. Virology Journal. 2017. 14:84.
2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016 (2016.12.15) [http://www.hpvcentre.net].
3. Harari A., Chen Z., Robert D. Burk. HPV Genomics: Past, Present and Future. Curr Probl Dermatol. 2014. 45:1–18.
4. De Villiers E. M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013. 445(1–2):2–10.
5. Eileen M. Burd. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. Clin Microbiol Rev. 2016. 29(2):291–319.
6. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? J Pathol. 2014. 234(4):431-435.
7. Halec G., Alemany L., Lloveras B. et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. J Pathol. 2014. 234(4):441–451.
8. Бурменская О. В., Назарова Н. М., Прилепская В. Н., Мзарелуа Г. М., Бестаева Н. В., Трофимов Д. Ю., Сухих Г. Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2016. (2):92–98. [Burmenskaya O. V., Nazarova N. M., Prilepskaya V. N., Mzarelua G. M., Bestaeva N. V., Trofimov D. Yu., Sukhikh G. T. Prediction of the risk and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with papillomavirus infection. Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2016. (2):92–98 (in Russian)].
9. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. CA Cancer J. Clin. 2012. 62:147–72.
10. Kulasingam S. L., Havrilesky L., Ghebre R. et al. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S.: AHRQ Publication № 11-05157-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. URL: http//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/Bookshelf_NBK92546.pdf.
11. Darragh T. M., Colgan T. J., Cox J. T. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis. 2012. 16(3):205–242.
12. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Челнокова Н. Н. и др. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011. 13(1):56–62. [Kedrova A. G., Levakov S. A., Chelnokova N. N., Kozhurina E. V., Levakova S. E., Sarkisova A. A. Role of screening tests for preventive examinations in the identification of subclinical and latent forms of human papillomavirus infection was under investigation. Gynecology. 2011. 13(1):56–62 (in Russian)].
13. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 192 с.

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, **таблетки 500 мг № 50**



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний[2,3]

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов[1]
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов[2,3]
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ[2,3]

Остроконечные кондиломы
2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса[2,3]

Дисплазия шейки матки (CIN I)
2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса[2,3]

Субклиническая форма ВПЧ
2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс[2,3]

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.
2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва
3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний : информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Лединa, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.

Гедеон Рихтер

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

Жить дальше!

Инновационная реабилитация после онкологических заболеваний

Реабилитация представляет собой систему медицинских, профессиональных, педагогических, психологических, правовых, социальных и иных мероприятий, направленных на создание условий и оптимизацию процессов сохранения или восстановления здоровья, трудоспособности, личностного и социального статуса больных и инвалидов в целях наиболее раннего и максимально эффективного возвращения их в обычные условия жизни вместе и наравне со здоровыми членами общества

Времена, когда диагноз «рак» становился, по сути, смертным приговором больному, прошли. Да, медицина еще не всесильна и далеко не всегда может исцелить человека от злокачественной опухоли и ее последствий. Но при определенных условиях успешно бороться с разными видами рака и возвращать пациента к нормальной жизни врачи научились. Основным методом борьбы с онкологическими заболеваниями остается хирургический, а после операций по удалению злокачественных новообразований важнейшим фактором лечебного процесса становится реабилитация.

Основная задача реабилитолога — максимально скорректировать функциональные нарушения у пациента, помочь начать жить полноценно, заниматься привычными делами.

В «Центре инновационной реабилитации» (ЦИР) помогают справиться не только с хроническими заболеваниями, но и с осложнениями в постоперационном периоде, например после удаления злокачественных новообразований, после химио- и лучевой терапии. Врачи центра специализируются на реабилитации по следующим направлениям: дерматовенерология, дерматоонкология, косметология, неврология, травматология и ортопедия, медицинский массаж, реабилитация заболеваний опорно-двигательного аппарата, физиотерапия и гинекология.

В нашей многопрофильной медицинской клинике женщинами в постоперационном периоде занимаются не только гинекологи, но и врачи других специальностей: кинезитерапевты, неврологи, травматологи-ортопеды и врачи ЛФК совместно с инструкторами в зале здоровья.

Арутюнян Диана Юрьевна

главный врач многопрофильной медицинской клиники «Центр инновационной реабилитации», член Ассоциации гинекологов-эндокринологов России

ТОЛЬКО ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Каждому пациенту мы выстраиваем индивидуальную программу реабилитации, учитываем множество факторов, которые влияют на восстановление, и в нужный момент подключаем к этому процессу профильного специалиста, что позволяет уйти от шаблонов и стандартизованного лечения. Мы создаем абсолютно индивидуальный инновационный реабилитационный подход, когда пациент в рамках одной клиники и под наблюдением сразу нескольких специалистов может получить комплексную терапию, и считаем, что только в этом случае будет положительный эффект от реабилитации. Такую концепцию, положенную в основу работы ЦИР, давно используют ведущие клиники США и Европы.

В центре представлен широкий спектр реабилитационных методик и процедур:

/ иглорефлексотерапия,
/ массаж,
/ криосауна,
/ инфракрасная сауна,
/ физиопроцедуры,
/ лечебная физкультура,
/ кинезитерапия,
/ ударно-волновая терапия,
/ индивидуальные и групповые тренировки на многофункциональных реабилитационных тренажерах.

Пациенту важно не только участие доктора, но и психологическая поддержка. Наша задача — действовать сообща и во всех направлениях. Также женщины могут зайти к врачу-косметологу ЦИР и разработать план эстетической реабилитации.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Реабилитация после хирургических вмешательств на органах малого таза, после лечения онкологических заболеваний представляет собой неотъемлемую составляющую лечебного процесса у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. Речь идет о целом комплексе мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности больного (восстановительная реабилитация), повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни вкупе с избавлением от боли.

К сожалению, в отношении возможности применения методов восстановительной медицины, таких как иглорефлексотерапия, мануальная терапия, массаж, ЛФК, физиотерапия, кинезитерапия на многофункциональных тренажерах и других, сохраняется множество стереотипов. Нередко наличие — в прошлом или настоящем — злокачественной опухоли считается абсолютным противопоказанием к процедурам, которые на деле могут оказать неоценимую помощь в реабилитации пациентов. По данным зарубежных медицинских исследований, по данным наших коллег из ФГБУ «НМИЦ РиК», после правильно организованных восстановительных курсов состояние и самочувствие онкологических больных заметно улучшается.

В ЦИР приходят пациенты разной возрастной категории и с разными заболеваниями. Что касается злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы, то мы наблюдаем пациенток после экстирпации матки, постовариэктомии, мастэктомии.

Каждому пациенту мы выстраиваем индивидуальную программу реабилитации

Hivamat® 200 Evident. Быстрое восстановление после операций, травм и при неврологических симптомах

В криосауне кратковременное воздействие холода тонизирует весь организм

А осложнений у таких пациенток в постоперационном периоде много:

/ опущение стенок влагалища;
/ недержание мочи;
/ смещение органов малого таза как следствие проблемы с мочеиспусканием и дефекацией;
/ спаечный процесс (боли в малом тазу);
/ невротические расстройства;
/ постовариэктомический синдром;
/ болевой синдром и тугоподвижность плечевого сустава;
/ лимфостаз;
/ нарушение осанки;
/ снижение мышечной силы;
/ атрофия мышц и многое другое.

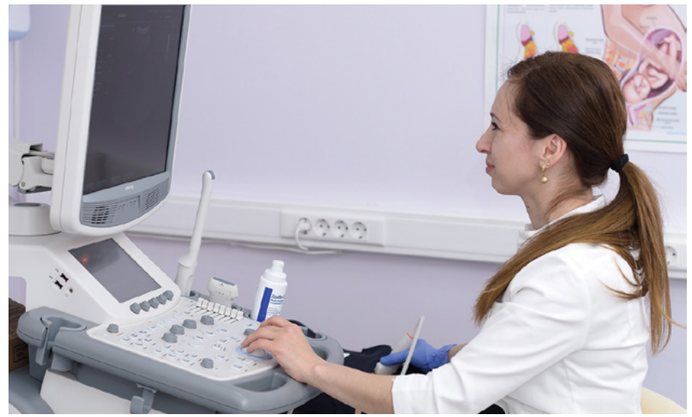
ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Акцент в реабилитации после этого вида онкозаболевания делается на восстановлении функций верхних конечностей с учетом стороны, на которой производилась операция по удалению опухоли. Уделяется внимание повышению выносливости к физическим нагрузкам, показаны тренировки сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Кроме того, для пациенток, переживших рак груди, ключевую роль играет психотерапия, которая позволяет им вернуть ощущение женственности и избавиться от комплексов, связанных с лечением.

В ЦИР проходила лечение группа пациенток после мастэктомии. Всем им проводилась трехнедельная индивидуальная программа реабилитации, включающая ручной лимфодренаж, кинезитерапию, массаж, психологические консультации, обучение релаксации. Клинически у этих пациенток отмечалось снижение концентрации опухолевого маркера СА 15-3 в крови, наблюдалось уменьшение степени выраженности клинических симптомов лимфостаза. Сами пациентки отмечали значительное улучшение качества жизни: прилив сил и стабилизацию настроения.

Крайне важным аспектом всех без исключения программ реабилитации является эрготерапия. Речь идет о терапии, направленной на адаптацию больных к самостоятельной жизни и возвращение их к трудовой деятельности. Ведь одно из наиболее тяжелых последствий перенесенных травм и заболеваний, помимо физического дискомфорта, — ощущение собственной

Ударно-волновая терапия — безоперационный метод лечения болезней двигательной системы



Методы восстановительной медицины применяются под контролем гинеколога

беспомощности и отсутствие возможности с пользой применять свою энергию.

Постовариэктомические симптомы возникают после гистерэктомии с удалением яичников. Они характеризуются нарушениями, свойственными климаксу: головные, сердечные боли, расстройство сна, ощущение сердцебиения, понижение либидо, сухость слизистых оболочек, остеопороз и др. Но не всегда эти последствия появляются после операции.

Выраженные проявления климакса зависят от реакции организма на угасание функции яичников. При лечении раннего климакса как последствия гистерэктомии назначаются физиопроцедуры, кинезитерапия (лечение движением на многофункциональных тренажерах в зале реабилитации) и гормональные препараты (эстрогены и прогестерон) с целью заместительной гормональной терапии. При верном подборе средств реабилитация после операции проходит без выраженных симптомов, и женщина не страдает от проявлений климакса.

Опущение стенок влагалища — частое осложнение даже при субтотальной гистерэктомии. Полезны лечебные упражнения для укрепления мышц тазового дна или ношение влагалищного кольца. При наличии показаний требуется оперативное вмешательство.

Недержание мочи связано с ослаблением связочного аппарата или с отсутствием выработки эстрогенов после удаления яичников. Устраняется патология назначением ЛФК и гормональных средств: свечей, мазей и таблетированных форм лекарственных средств.

Частота посещений, характер занятий, комплекс программ — это все подбирается индивидуально. В идеале показаны занятия ЛФК в зале здоровья 3 раза в неделю продолжительностью от 25 до 45 минут.

Врачами ЦИР разработаны специальные программы «Здоровье женщины»

«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Мы специализируемся не только на постоперационной реабилитации, но и на подготовке пациенток к беременности, на реабилитации во время беременности и после родов. В этом направлении специалистами ЦИР разработаны программы «Здоровье женщины». Мы осуществляем лечение на основе кинезитерапии под контролем специалиста гинеколога. Это высокоэффективный метод профилактики и лечения патологий женских репродуктивных органов. Также он помогает подготовить будущую маму к родам, создает наилучшие условия для полноценного развития плода и гарантирует ее отменное самочувствие.

Инновационные программы по методике центра:

- беременным женщинам: позволит улучшить кровоток в зоне малого таза, укрепить мускулатуру, провести профилактику варикоза и дисфункции яичников;
- молодым мамам: поможет восстановиться после рождения ребенка (укрепить брюшные мышцы, вылечить боли в пояснице, откорректировать вес, а также осуществить профилактику против опускания органов таза);
- обучение специализированной гимнастике;
- укрепление и корректировка здоровья женщин.

МНОГОПРОФИЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ КЛИНИКА
с инновационным оборудованием
и доступными ценами

ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Лабораторная диагностика / гинекология / массаж / рефлексотерапия / физиотерапия / кинезитерапия / реабилитационный тренажерный зал / неврология / травматология / косметология / лазерная эпиляция / лазерная эстетическая гинекология / дерматовенерология / флебология / криосауна / инфракрасная сауна / урология / функциональная диагностика

WWW.REABILITACIYA.RU

Адрес: Москва, Ленинская слобода, 26
Тел.: + 7 (495) 803 2745 / +7 (495) 803 2746
E-mail: info@reabilitaciya.ru

реклама

На что способны клетки

Применение пуповинной крови в медицине

Романов Юрий Аскольдович

к. м. н., д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовых клеток человека ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ, директор по научным исследованиям Банка пуповинной крови «КриоЦентр»

О существовании «клеточных технологий» слышали многие. У одних этот термин ассоциируется с понятием «стволовые клетки» — чем-то до конца не изученным, а потому пугающим. Другие используют его, когда говорят о «радужных», но весьма отдаленных перспективах. Между тем в некоторых областях медицины клеточная терапия уже заняла достойное место среди традиционных методов лечения и реабилитации

УНИКАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК КЛЕТОК ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Речь пойдет о клетках — о клетках пуповинной крови, сотни тысяч тонн которой ежегодно безжалостно уничтожаются. И лишь малая ее толика сохраняется в государственных регистрах или (по желанию родителей) в банках персонального хранения в качестве «семейной биологической страховки». Между тем пуповинная кровь и содержащиеся в ней компоненты — уникальный биологический материал, который уже давно нашел достойное применение в медицине.

Еще в годы Великой Отечественной войны пуповинную кровь активно применяли для восполнения острой кровопотери. Существовал даже специальный указ Наркомата здравоохранения СССР, обязывающий все родовспомогательные учреждения собирать и отправлять пуповинную кровь в госпитали страны. Сегодня же переливание донорской пуповинной крови практикуют лишь единичные страны, да и то по ограниченным показаниям.

Особый интерес к ней возник в начале 1950-х, когда ученые выяснили, что в этом биоматериале в значительном количестве содержатся «невостребованные» в процессе внутриутробного развития стволовые клетки, способные полностью восстановить систему кроветворения у пациентов с гематологическими заболеваниями или ставших жертвами техногенных катастроф.

В 1988 году в Париже доктор Элиан Глюкман проводит первую успешную трансплантацию пациенту со злокачественной болезнью крови. Спустя треть века пациент жив и здоров — он был спасен благодаря энтузиазму лечащего врача и клеткам пуповинной крови своей новорожденной сестры.

В последующие годы трансплантация клеток пуповинной крови прочно входит в арсенал средств практической медицины, а количество выполненных пересадок растет из года в год в геометрической прогрессии: к 2006 году их было сделано в мире около 8 тыс., в 2008-м и 2010-м — 12 тыс. и 24 тыс. соответственно, на рубеже 2012–2013 годов их число достигает 30 тысяч. Сегодня число успешных трансплантаций клеток пуповинной крови уже перевалило за 40 тысяч. Даже костный мозг — традиционный источник клеток для трансплантации — уступил ей пальму первенства. Причин несколько: это и более высокая биологическая активность «молодых» клеток, и технологичность их получения, и, что немаловажно, минимальные сроки подбора совместимого образца.

По статистике для трансплантации используется в среднем 1 образец из 1000 имеющихся в наличии. А хранится их по миру немало: более 400 тыс. «безымянных» в государственных регистрах и почти полтора миллиона — в коммерческих «именных» банках. Именно хранится. В любой момент образец можно извлечь из хранилища и использовать для спасения чьей-то жизни. Оставшиеся 999 из тысячи могут никогда не дождаться своего часа, несмотря на то что в условиях ультранизких температур они не теряют своих биологических свойств десятилетиями.

ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ

Область возможного применения клеток пуповинной крови не ограничивается только болезнями крови. Сотни научных лабораторий и клинических центров по всему миру изучают возможность использования пуповинной крови при самых разнообразных заболеваниях и патологических состояниях. Среди претендентов на успех — болезни сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и сердечная недостаточность), эндокринной (диабет и его осложнения) и центральной нервной системы (инсульты, травматические поражения головного и спинного мозга, нейродегенеративные заболевания), заболевания печени, органов зрения, слуха и т. д. По данным международного портала, который осуществляет мониторинг проводимых в мире клинических исследований, в настоящее время работает более 400 программ, в названии которых присутствует словосочетание «пуповинная кровь».

При этом основной упор делается уже не на болезни крови, а на заболевания, которые встречаются в тысячи раз чаще (в том числе социально значимые), и по ним уже есть результаты хотя бы доклинических исследований. Это последствия черепно-мозговой или спинальной травмы (средняя частота выявления в популяции 4 на 1000), диабет I типа (1,7 на 1000), ишемия нижних конечностей (2,5 на 1000, у 80% пациентов с диабетом), ишемический инсульт (1–3 на 1000), детский церебральный паралич (1,5–8 на 1000).

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа тяжелых заболеваний, вызванных поражением головного мозга и возникающих во время внутриутробного развития плода, родов или в раннем послеродовом периоде в результате травм, инфекций или интоксикаций. ДЦП занимает особое место в структуре хронических болезней детей и взрослых. Ежегодно в мире регистрируются десятки тысяч новых случаев этого заболевания. Частота ДЦП в России колеблется от 1,5 до 4 случаев на 1000 новорожденных. Не лучше ситуация и в других развитых странах: в США число детей, рожденных с ДЦП, составляет более 760 тыс., и наблюдается тенденция к росту.

Неудивительно, что во всем мире активно ведется поиск новых подходов к лечению ДЦП и других тяжелых поражений головного мозга, и клеточная терапия является одним из них. За последнее десятилетие опубликована целая плеяда научных работ, показавших, что введение клеток пуповинной крови способно существенно улучшить состояние лабораторных животных с ишемическими, травматическими и дегенеративными поражениями головного мозга. Вслед за успешными экспериментальными

Клеточная терапия — введение в организм человека живых клеток с целью восстановления утраченной или нарушенной функции органа или ткани, профилактики, лечения или снижения тяжести заболевания

исследованиями во многих странах, включая Россию, начались клинические испытания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Еще в 2009 году Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ была одобрена к применению медицинская технология «Использование концентрата ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови в лечении и реабилитации пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, травматическими и перинатальными поражениями головного мозга» (Разрешение ФС № 2009/387 от 23 октября 2009 г.).

Получению разрешения предшествовали многолетние экспериментальные и клинические исследования, проведенные Банком пуповинной крови «КриоЦентр» совместно с рядом крупнейших научно-исследовательских институтов Москвы и Санкт-Петербурга. Так, в ходе работ, выполненных на базе Российского нейрохирургического института им. А. Л. Поленова и НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, было установлено, что с помощью простого внутривенного введения клеток пуповинной крови можно значительно улучшить состояние пациентов детского возраста, страдающих различными формами ДЦП или последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В качестве терапевтического средства было предложено использовать тщательно охарактеризованные донорские образцы (те самые 999 из 1000 безымянных, о которых упоминалось в начале статьи). Поэтому в «КриоЦентре» был заложен и постоянно поддерживается запас «безымянных» клеток пуповинной крови. Подбор образцов в этом случае осуществляется с учетом группы крови и резус-фактора пациента, а шанс нахождения необходимого

© Из архива «КриоЦентра»

В условиях ультранизких температур клетки могут храниться десятилетиями

приближается к 100%. Теоретически данным способом может воспользоваться любой нуждающийся, вне зависимости от того, есть у него в запасе свои собственные клетки или нет.

В случае ДЦП и ЧМТ было доказано, что включение этой технологии в стандартную схему лечения и реабилитации пациентов существенно повышает ее эффективность. Даже после двукратной инфузии клеток пуповинной крови более чем у половины пациентов наблюдалось уменьшение спастики и повышение тонуса ослабленных мышц, снижение гиперкинезов и уменьшение количества судорог, улучшение речи, памяти, внимания, повышение интеллекта, восстановление координации движения и походки, улучшение мелкой моторики. Крайне важным условием для успешной терапии клетками пуповинной крови оказалась кратность их применения. Анализ результатов лечения однозначно показал, что для выраженного терапевтического эффекта клетки нужно вводить повторными курсами, насчитывающими (в зависимости от состояния пациента) от 3–4 до 6 и более инфузий. Это же подтверждают и данные, получаемые в настоящее время в ходе пострегистрационных исследований в Центре восстановительной медицины, созданном совместными усилиями сотрудников «КриоЦентра» и НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова. На сегодняшний день это единственная в нашей стране клиника, которая имеет право использовать «концентрат» клеток пуповинной крови в лечебных целях.

За рубежом наибольших успехов в изучении возможности применения клеточной терапии достигли специалисты из Университета Дьюка, медицинских центров Джорджии и Техаса (США). В ходе одобренных FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США) клинических исследований несколько сотен пациентов с различными формами ДЦП и последствиями тяжелой ЧМТ испытали на себе лечение с помощью клеток пуповинной крови. Полученные данные подтвердили, что введение этих клеток в большинстве случаев — безопасная и эффективная процедура.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

При поражениях нервной системы эффективность применения клеток пуповинной крови зависит от многих факторов, прежде всего от возраста пациента и тяжести исходного поражения, «пластичности» нервной системы (особенно в молодом возрасте). Как правило, достаточно, чтобы в ответ на применяемое воздействие она «ответила» достоверным и значимым улучшением неврологического и психического состояния пациента. Нормализации патологического мышечного тонуса, улучшения показателей физического развития, ускорения темпов интеллектуального и психического развития удается достичь примерно у 2/3 детей. Для закрепления результатов лечение должно сопровождаться адекватной реабилитацией — в домашних условиях или в специализированных центрах. Курсы необходимо проводить один раз в 3–4 месяца, только так можно добиться максимального эффекта. Не следует забывать и о наличии противопоказаний, а они имеются. Все «за» и «против» могут быть оценены только после всестороннего анализа истории заболевания и консультаций специалистов различного профиля.

ПОЧЕМУ КЛЕТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ?

Среди многих типов клеток, которые в разные годы и с разным успехом пытались применять для клеточной терапии, клетки пуповинной крови занимают особое место. Они не обременены грузом генетических нарушений, встречающихся в клетках взрослого организма. Их не требуется дополнительно размножать и культивировать, а можно использовать незамедлительно. Наконец, они всегда доступны — ежегодно в мире происходит около 200 млн родов. С

© Из архива «КриоЦентра»

Один из пациентов клиники во время введения клеток пуповинной крови

учетом уникальных биологических свойств клетки пуповинной крови представляют собой практически идеальный терапевтический продукт.

Механизмы действия клеток пуповинной крови при ДЦП, ЧМТ и других заболеваниях будут исследоваться, наверное, еще не один год. Сегодня же известно, что при попадании в организм (клетки вводятся внутривенно) они стимулируют процессы нейрогенеза, способствуют формированию новых кровеносных сосудов, улучшают трофику клеток головного мозга, обладают нейропротекторным действием. Выделяемые клетками пуповинной крови биологически активные соединения способны «пробудить» к действию собственные защитные силы организма, заставить работать неработающие клетки мозга.

Лечение любого заболевания, особенно хронического, — процесс длительный и трудоемкий. Клеточная терапия лишь звено в этом процессе. Какими бы «хорошими» ни были клетки, сами по себе они не позволяют полностью исцелить болезнь, а лишь создают необходимые условия для более эффективного лечения. В полной мере их сила может проявиться лишь в комплексе с последующей всесторонней реабилитацией.

Важно отметить, что сохранение пуповинной крови — дело сугубо добровольное, и никто не может заставить родителей ни пожертвовать ее государственному регистру, ни тем более приобрести эту услугу в «семейном» банке. Хотя и то и другое делается из наилучших побуждений и с надеждой, что когда-то окажется востребованным. Не зря, наверное, девизом одного из банков пуповинной крови стала фраза: «Лучше иметь и не воспользоваться, чем нуждаться, но не иметь».

□

Важные отраслевые события
2017 / октябрь — 2018 / январь

31 ОКТЯБРЯ — 3 НОЯБРЯ

Москва / *ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ*
www.mediexpo.ru
Российская научно-практическая конференция
«ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

В ходе конференции, которая пройдет в крупнейшем в России акушерско-гинекологическом учреждении, будет затронут широкий круг вопросов по различным аспектам здорового старения женщины. Среди тем научной программы:

/ Молекулярно-генетические, эпигенетические и иммунологические основы нарушения функции репродуктивной системы
/ Геномные и негеномные эффекты половых гормонов
/ Клеточные технологии в гинекологии
/ Маточные кровотечения. Медикаментозная терапия
/ Диагностика гипер- и андрогендефицитных состояний и их коррекция
/ Синдром поликистозных яичников: сохранение репродуктивной функции и здоровья
/ Нарушение жирового обмена, метаболический синдром и репродуктивная функция
/ Эндокринологические аспекты гормональной контрацепции
/ Расширение применения обратимых контрацептивных методов длительного действия (LARC): общемировая тенденция
/ Инновационные методы терапии миомы матки
/ Лечение гиперпластических процессов эндометрия
/ Сочетанная патология матки
/ Постменопаузальный остеопороз
/ МГТ и гинекологические онкологические заболевания
/ Эффективность и безопасность альтернативной терапии менопаузальных расстройств

Стоимость участия: регистрационный взнос до 2 октября (посещение мероприятий, материалы конференции, сертификат делегата, обед) — 6000 руб., с 3 октября — 6500 руб., студенты, аспиранты, ординаторы и интерны (без материалов, сертификата и обеда) — бесплатно.

14–16 НОЯБРЯ

Москва / МВЦ «Крокус Экспо»
www.rosoncoweb.ru
XXI Российский онкологический конгресс

В прошлом году это крупнейшее национальное онкологическое мероприятие в Европе собрало более 5 тыс. специалистов. Конгресс проходит под эгидой Ассоциации онкологов России, проводится НМИЦО им. Н. Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии.

В обширной программе выступления ведущих специалистов России и Европы, которые рассмотрят современные аспекты диагностики и лечения злокачественных опухолей. Значительное место будет уделено онкологии органов женской репродуктивной системы.

На совместной сессии ASCO-RUSSCO «Клинические аспекты локального лечения рака молочной железы» запланированы доклады по выбору метода хирургического лечения РМЖ в 2017 году, циторедуктивным операциям при метастатическом РМЖ, меняющимся парадигмам адъювантной лучевой терапии.

На сессии RUSSCO-ASTRO «Неоднозначные вопросы лучевой терапии злокачественных опухолей различных локализаций» Ella Evron из Израиля представит первые результаты рандомизированного исследования «Профилактическое билатеральное облучение молочных желез у больных РМЖ с BRCA-мутацией».

Врачи НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН рассмотрят темы: оптимизация современных подходов в лечении гинекологического рака основных локализаций, молекулярно-генетические детерминанты инвазии рака молочной железы, фенотипические особенности дискретных и циркулирующих опухолевых клеток при РМЖ.

В программе сессии «Онкогинекология. Рак яичников»: опыт использования предоперационной химиотерапии (ХТ) в реальной клинической практике, значение морфологического заключения после предоперационной ХТ, принцип отбора больных на предоперационную ХТ.

22–24 НОЯБРЯ

Москва / отель «Рэдиссон Славянская», Деловой центр
www.mediexpo.ru
X Всероссийский образовательный конгресс
«АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ»

На очередном конгрессе ведущие российские и зарубежные специалисты примут участие в обсуждении клинических рекомендаций, лекциях, мастер-классах, семинарах по основным направлениям программы:

/ Анестезиология и реаниматология в акушерстве (новые клинические рекомендации и протоколы оказания помощи, инновационные технологии обучения, профилактика и диагностика осложнений, интенсивная терапия критических состояний и др.)
/ Неонатология (пути совершенствования 3-уровневой системы перинатальной помощи в России, действующие протоколы первичной реанимации и респираторной терапии новорожденных, основные тренды 2017 года в интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома недоношенных детей, совершенствование методов выхаживания детей с экстремально низкой массой тела, внедрение новых технологий в клиническую практику и др.)
/ Междисциплинарный подход к подготовке медицинских кадров для перинатальных центров

В период работы конгресса пройдет ежегодная конференция Российского общества неонатологов, совещание Комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве, конкурс молодых ученых.

Организаторы конгресса: Минздрав РФ, НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова, Российское общество неонатологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов.

Стоимость участия: регистрационный взнос с 22 августа до 13 ноября (посещение мероприятий, материалы конгресса, сертификат участника, кофе-брейк) — 5500 руб.; расширенный регистрационный взнос до 7 ноября (дополнительно обед) — 10 500 руб.; один день (без материалов и сертификата) — 2000 руб.; студенты, аспиранты, ординаторы и интерны (без материалов и сертификата) — бесплатно.

16–19 ЯНВАРЯ / 2018

Москва / ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ
reproductive-congress.ru
XII Международный конгресс по репродуктивной медицине

Это крупное отраслевое событие традиционно в начале года собирает элиту отечественного и международного акушерства, гинекологии и репродуктологии современности, чтобы сфокусировать внимание науки и медицинской общественности на задачах охраны семьи и потомства.

Конгресс постоянно расширяет географию стран-участниц. В прошлом году его посетило рекордное количество специалистов: 1444 делегата из 209 городов, 75 регионов России и 24 стран мира. В научной программе прозвучало 222 доклада. В конгрессе принял участие 251 молодой ученый, что вызывает особую гордость у организаторов, которыми выступают: Минздрав РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Российское общество акушеров-гинекологов, Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ), Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ), Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов.

В программе предстоящего конгресса, которая будет опубликована на сайте мероприятия, — лекции, симпозиумы, дискуссионные клубы, мастер-классы по актуальным вопросам репродуктивной медицины, конкурс молодых ученых.

Для получения свидетельства НМО необходимо оплатить полный регистрационный взнос и прослушать полный курс образовательной программы.

Стоимость участия: общий регистрационный взнос (посещение мероприятий, материалы конгресса, сертификат участника, публикация тезисов) до 5 декабря — 4500 руб., с 6 декабря по 9 января — 6500 руб.; для членов ОРМХ, членов РАЭ — 3500 и 4500 руб. соответственно; один день (без материалов и сертификата) — 2500 руб.; студенты, аспиранты, ординаторы и интерны (без материалов и сертификата) — бесплатно.

Обучающие программы симуляционно-тренингового центра ФГБУ «Национального медицинского научно-исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова»

Название модуля	Целевая аудитория	Описание программы	Продол-житель-ность	Стои-мость
Современные методы диагностики и лечения заболеваний шейки матки, влагалища, вульвы и ануса. Кольпоскопия	Врачи акушеры-гинекологи	Оборудование кабинета по патологии шейки матки / Анатомические особенности строения шейки матки, сосудистой и лимфатической системы / Методы диагностики: кольпоскопия, вульвоскопия, аноскопия, цитология, современные молекулярно-биологические методы диагностики и морфологические особенности / Доброкачественные заболевания шейки матки: истинная эрозия, экзо- и эндоцервициты, лейкоплакия шейки матки, полип экзо- и эндоцервикса, эндометриоз шейки матки, рубцовые деформации, эктропион, ретенционные кисты, патология шейки матки у женщин пременопаузального возраста, беременность и патология шейки матки, дерматозы вульвы. HPV. Предрак и рак	36 часов (5 дней)	25 000 руб.
Современные принципы ведения беременности и родов	Врачи акушеры-гинекологи, средний медицинский персонал	Современные принципы ведения беременности / Методы оценки состояния плода / Базовый протокол ведения родов / Биомеханизм родов / Нормальный биомеханизм родов / Разгибательные вставления головки плода, биомеханизм родов, диагностика и ведение / Неправильные предлежания и положения плода и методы родоразрешения	36 часов (5 дней)	33 000 руб.
Акушерские пособия и операции	Врачи акушеры-гинекологи, средний медицинский персонал	Неправильные предлежания и положения плода / Малые акушерские операции / Акушерские щипцы / Вакуум-экстракция плода / Кесарево сечение в современном акушерстве	36 часов (5 дней)	36 000 руб.
Экстренные состояния в акушерстве	Врачи акушеры-гинекологи, средний медицинский персонал	Анатомически и клинически узкий таз / Дистоция плечиков / Преждевременные роды. Принципы ведения / Тяжелая преэклампсия, эклампсия / Эмболические осложнения во время беременности и после родов / Акушерские кровотечения	36 часов (5 дней)	36 000 руб.
Консультирование по грудному вскармливанию	Врачи акушеры-гинекологи, неонатологи, средний медицинский персонал	Общие принципы и навыки консультирования по грудному вскармливанию / «Десять шагов успешного грудного вскармливания» / Решение клинических задач	16 часов (2 дня)	24 000 руб.
Ключевые аспекты врачебного консультирования (беременных с патологией плода, родителей новорожденных с пороками развития)	Врачи акушеры-гинекологи, неонатологи, средний медицинский персонал	Роль коммуникаций при врачебном консультировании / Этические аспекты / Отработка навыков командной работы / Решение ситуационных задач	16 часов (2 дня)	24 000 руб.
Современная лечебно-профилактическая акушерская помощь (акушерское дело)	Средний медицинский персонал	Обработка рук в профилактике ВБИ / Сосудистый доступ. Постановка периферического венозного катетера / Первичная сердечно-легочная реанимация / Современное ведение беременности / Нормальный биомеханизм родов. Акушерское пособие / Методы оценки состояния плода и новорожденного / Базовый протокол ведения родов / Профилактика акушерских кровотечений. Алгоритм действий при кровотечении во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Тактика акушерки	36 часов (5 дней)	36 000 руб.

Обучающие программы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова

Название курса	Целевая аудитория	Оператор	Продолжительность
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Акушеры-гинекологи	Кафедра акушерства и гинекологии	72 часа
Патология шейки матки и кольпоскопия	Акушеры-гинекологи	Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии	72 часа
Актуальные вопросы патологии беременности и родовспоможения	Акушеры-гинекологи	Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии	72 часа
Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей	Врачи лечебных специальностей	Кафедра онкологии и радиотерапии	288 часов

SAN®
RELAX
КРАСИВЫЙ ПУТЬ
К ЗДОРОВОЙ
ЖИЗНИ!
WWW.RELAXSANSHOP.RU
WWW.RELAXSAN.RU
ЛЕЧЕБНЫЙ
КОМПРЕССИОННЫЙ
ТРИКОТАЖ
И ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ
ИЗДЕЛИЯ
ИЗ ИТАЛИИ
Direttiva CEE 93/42
Dispositivo Mmedico
Medical Device
Directive EEC 93/42
ICIM
ISO 9001 – Cert. n. 6434/0
ISO 13485 – Cert. n. 6435/0
ДОВЕРИЕ ТЕКСТИЛЮ Проверен на вредные вещества согласно Oeko-Tex® Standard 100
реклама

КриоЦентр
банк пуповинной крови

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России

Банкирование пуповинной крови. Клеточная терапия: безопасно[1] и эффективно

8 800 707 1658 / cryocenter@cryocenter.ru

117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

1 Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения ФС № 2009/387 от 23.11.2009 г. «Использование концентрата ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови в лечении и реабилитации пациентов с нейродегенеративными, травматическими и перинатальными поражениями головного мозга» // Лицензия Комитета здравоохранения Ленинградской области № ЛО-4701-000726 на осуществление медицинской деятельности // Лицензия Департамента здравоохранения города Москвы № ЛО-77-01-007822 на осуществление высокотехнологичной медицинской помощи.