

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ

25 ноября 2008 года в Центральном доме ученых РАН в рамках научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье: междисциплинарные аспекты» состоялось пленарное заседание под председательством В.П. Сметник. В мероприятии приняли участие акушеры, гинекологи, кардиологи, врачи общей практики из Москвы и различных регионов России. Материалы об открытии конференции размещены в журнале «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии», № 5, декабрь 2008 года.



СОВРЕМЕННОЕ ОТНОШЕНИЕ К

В России гормонотерапия начала применяться только в 1995 году. До этого времени слово *гормон* у медицинской общественности имело мифически-отрицательное значение, подразумевающее побочные эффекты при применении преднизолона. По данным исследований, объединяющих группу женщин от 50 до 59 лет, 5 лет принимавших комбинированную эстроген-гестагенную терапию, на 10 тысяч женщин было зарегистрировано 8 случаев рака молочной железы,

такое же количество легочной эмболии и инсультов, 7 случаев ИБС. В последующем, когда провели реанализ данной группы, получили совершенно другие данные. На 10 тысяч женщин было зарегистрировано: 1 случай легочной эмболии, 4 инсульта, было также отмечено уменьшение случаев (в среднем на 30%) переломов и заболеваемости сахарным диабетом.

Тогда же был сделан анализ пациенток (от 50 до 79 лет), перенесших гистерэктомию и проходивших курс монотерапии эстрогенами. Даже в этой возрастной группе на фоне монотерапии эстрогенами было отмечено снижение заболеваемости раком молочной железы, ИБС, случаев легочной эмболии, переломов позвоночника и шейки бедра. Также, по данным научных исследований, применение монотерапии эстрогенами в течение 7 лет дает снижение риска заболеваемости раком молочной железы на 23%. Таким образом, исследования показали, что монотерапия эстрогенами оказывает на молочную железу у женщин без матки защитный эффект.

Мы часто используем свои знания о влиянии эстрогена на матку и при заболеваниях молочных желез. Но это неправильно. В матке в первую фазу цикла происходит пролиферация, во вторую – секреция, и все мутиации в матке происходят в первую фазу цикла эстрогена. С молочной

железой все наоборот – пролиферация и митозы здесь усиливаются во вторую фазу цикла под влиянием добавленного в ее реакции прогестерона. С этим связаны масталгии у женщин при овуляторных циклах. По данным 2004 года, факторами риска рака молочной железы являются: употребление алкоголя – 1,2, курение – 1,32, заместительная гормональная терапия – 1,3, менархе до 12 лет – 1,3, менопауза старше 55 – 1,5, нерожавшие и первые роды старше 30 лет – 1,7 и семейный анамнез рака молочной железы до менопаузы – 1,8, после менопаузы – 3,3. Но самый главный фактор риска – возраст. Второй пик рака молочной железы приходится на женщин после 65 лет, 2/3 рака молочной железы – гормонально зависимые.

После менопаузы предпочтение стоит отдавать низкодозированным гормональным препаратам, поскольку уровень гестагена после 50 лет может несколько увеличиваться. При этом лучше применять препарат Утрожестан внутривлагалищно либо Мирену (внутриматочную гормональную систему с левоноргестрелом). Таким пациенткам показано ежегодное маммографическое исследование. При предменструальном набухании молочных желез перед маммографией на три-четыре недели должна быть отменена гормонотерапия, при непроходящем набухании молочных



В.П. Сметник, д.м.н., профессор,
НЦАГиП им. В.И. Кулакова

РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

желез целесообразен переход на низкие дозы индол-3-карбинола (Индинол).

Гормонотерапия оказывает большое влияние на центральную нервную систему. Наиболее яркий пример можно привести с помощью данных по болезни Альцгеймера. С увеличением продолжительности жизни ее частота увеличивается. Если взять возрастную категорию

при преждевременной и ранней менопаузе (до 40-45 лет) или если у женщины есть неблагоприятная наследственность в плане ССЗ. Только в таком случае мы можем рассчитывать на профилактический эффект заместительной гормональной терапии.

Это подтверждено и экспериментально, и клинически с помощью исследования, проведенного на


У женщин атеросклероз начинает развиваться в основном после менопаузы, в возрасте старше 65 лет, поэтому важно начать заместительную гормонотерапию задолго до начала этого процесса. Лучше всего начинать гормонотерапию в период менопаузы или, как сейчас принято говорить, в менопаузальный переход. Только тогда мы получим желаемый профилактический

ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

80-85 лет, то в этом возрасте женщины заболевают чаще, чем мужчины. Но при применении заместительной гормональной терапии частота болезни Альцгеймера снижается у женщин уже после 3 лет применения препаратов.

Изучив различные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у женщин, которым в молодости проводилась овариоэктомия, мы пришли к выводу, что через 10 лет заместительной гормональной терапии частота ССЗ у них встречается гораздо реже, чем у женщин, не принимавших гормональные препараты. Согласно исследованиям, проведенным американскими учеными, среди женщин, перенесших билатеральную овариоэктомию до 45 лет и не получавших ЭГТ, отмечается повышение смертности от различных причин на 70% по сравнению с женщинами, получавшими ЭГТ до 45 лет. При этом не было отмечено снижения риска эстрогензависимого рака молочной железы. Для эффекта гормонотерапии на сосуды крайне важен возраст, в котором она начала применяться, поскольку эстрогены обладают кардиопротективным эффектом только при наличии неповрежденного эндотелия сосудов. В плане профилактики остеопороза, профилактики ССЗ, деменции типа Альцгеймера гормонотерапию следует назначать женщинам в менопаузальном периоде, особенно

приматах после овариоэктомии. У тех приматов, которым после операции сразу же назначали эстрогены в сочетании с атерогенной диетой, площадь атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах была меньше по сравнению с плацебо на 70%. У тех же, кому гормонотерапия была назначена с задержкой, эффекта уменьшения атеросклеротических бляшек не наблюдалось.

эффект и возможность отодвинуть на более поздний период болезни, присущие старческому возрасту. Уже сейчас доказано, что смертность у женщин, принимавших препараты, содержащие эстроген, или эстроген-гестагенные препараты до 60 лет снижается на 30%. При начале заместительной гормональной терапии в 60 лет и более позднем возрасте снижения смертности среди женщин отмечено не было. 



ХОРИОКАРЦИНОМА МАТКИ —



В.П. Козаченко, д.м.н., профессор,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Несмотря на то, что хориокарцинома матки составляет менее 1% от всей гинекологической патологии, эта проблема весьма актуальна, поскольку заболевание возникает, как правило, у женщин репродуктивного возраста (около 30 лет). Вторая особенность заболевания – большая агрессивность и быстрое метастазирование. И, наконец, последняя особенность состоит в том, что хориокарцинома весьма чувствительна к химиотерапии и лечению противоопухолевыми препаратами. Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет в настоящее время достичь высокой (более 90%) выживаемости. Разновидностей трофобластической болезни несколько. К ним относятся пузырный занос (частичный или полный), инвазивный (деструктурирующий) пузырный занос, хориокарцинома, эпителиоидная трофобластическая опухоль (при

которой прогноз для женщины хуже, поскольку излечимость достигается реже, чем при других формах) и трофобластическая болезнь плацентарной площадки и плацентарного ложа.

Пузырный занос характеризуется исчезновением сосудов в просвете ворсинок хориона и разрастанием трофобласта. В итоге ворсинки хориона превращаются в пузырьки, заполненные светлой жидкостью. Клинические проявления обычно хорошо известны докторам – это кровотечения из половых путей, увеличение матки, не соответствующее сроку беременности, токсикоз второй половины беременности, характерный для первой половины, отсутствие сердцебиения плода, образование тека-лютеиновых кист в обоих яичниках, и самое главное – изменение уровня бета-хорионического гонадотропина (β -ХГ). Диагностика пузырного заноса основывается на оценке симптомов во время беременности, результатах томографии органов малого таза, определении сывороточного уровня β -ХГ гонадотропина.

Лечение пузырного заноса сводится к эвакуации (причем при ранних сроках) с помощью пипетки или вакуум-экстракции с контрольным острым кюретажем. Мне хочется предостеречь, что при эвакуации пузырного заноса медикаментозным способом возникает опасность метастазирования опухолевого процесса. Одно время всем женщинам, перенесшим пузырный занос, была рекомендована химиотерапия. Но в дальнейшем оказалось, что только 8% пациенток показано такое лечение. Химеотерапия показана, если спустя два месяца после эвакуации пузырного заноса у пациентки отмечается повышенный уровень хорионического гонадотропина, УЗИ показывает элементы опухоли в матке или появление метастазов. Все это, естественно, свидетельствует о прогрессировании процесса.

Инвазивный (деструктурирующий) пузырный занос характеризуется проникновением пузырьков вглубь отпадающей оболочки с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта, но с сохранением плацентарной структуры ворсин. Дифференцировать инвазивный пузырный занос и хориокарциному практически невозможно. И лишь в очень ограниченном количестве случаев в связи с сильным кровотечением у женщины в толще миометрия или параметрия можно обнаружить ворсинки хориона.

После перенесенного пузырного заноса беременеть женщинам разрешается только через 2 года, но если беременность наступила раньше, то, как правило, я разрешаю доносить беременность, родить, и в последующем необходимо наблюдаться в гинекологической клинике. К счастью, «возвращение» пузырного заноса в моей практике наблюдалось крайне редко.

К факторам риска трофобластической болезни относятся показатели β -ХГ в сыворотке крови выше 100 тысяч мМЕ/мл и время от последней беременности до установления диагноза трофобластической болезни.


Трофобластическая болезнь имеет несколько стадий. Первая, когда опухоль ограничена только маткой. Вторая стадия – опухоль выходит за пределы матки, но остается в пределах малого таза. Обе стадии рассматриваются как при отсутствии фактора риска, так и с одним или несколькими факторами риска. Если у пациентки имеются отдаленные метастазы в легком, то прогноз значительно лучше и заболевание диагностируется как третья стадия, а если поражаются другие органы, то это уже четвертая стадия, при которой у женщин часто встречается поражение головного мозга.

Клинически хориокарцинома характеризуется болями, связанными с разрушением тканей трофобласта, увеличением размеров матки

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ГИНЕКОЛОГУ

и, наконец, обнаружением метастазов. Чаще всего хориокарцинома возникает после пузырного заноса. Диагноз ставится на основании данных анамнеза пациентки, результатов цитологического и гистологического исследований, УЗИ, МРТ или рентгенографии, а также определения уровней β -ХГ и трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ). Лечение в онкогинекологии принято начинать, как правило, после подтверждения диагноза с помощью результатов гистологического исследования, однако это не относится к трофобластической болезни, когда диагноз можно поставить уже на основании клинических данных, данных рентгенографии и самое главное уровня β -ХГ. Существуют факторы риска развития резистентности опухоли к химиотерапии. В шкалу определения риска ВОЗ входят возраст (> 39 лет), исход предшествующей беременности (пузырный занос, аборт, роды), интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии (> 4 мес.), уровень β -ХГ ($> 10^3$), группа крови, размер опухоли,

локализация метастазов (почки, печень, головной мозг), количество метастазов и предыдущая химиотерапия. Лечение проводится в зависимости от группы риска, которая определяется по количеству баллов, и только в онкогинекологических учреждениях. Чем ниже баллы, тем меньше угроза, и лечение можно проводить только одним препаратом. Если риск высок, то это требует более длинной терапии. Чаще всего при этом назначается метотрексат (в сочетании с Лейковарином) и/или дактиномицин. Согласно статистическим данным, при монокимиотерапии излечение происходит в 80-90% случаев, а в 10-20% – возникает резистентность опухоли к химиопрепаратам, поэтому при высоком риске нужно проводить сочетанную химиотерапию. При резистентной форме хориокарциномы наиболее эффективна схема цисплатин + этопозид. Эффективность комбинированной химиотерапии при умеренном и высоком риске развития резистентности опухоли выглядит следующим

образом. Лечение с применением метотрексата, дактиномицина, хлорбуцила или циклофосфана дает излечение в 50-80% случаев, этопозид, дактиномицин, метотрексат, винкристина, циклофосфана, лейковарина – в 79-100% случаев. Комбинированная терапия гидроксимочевинной, дактиномицином, метотрексатом, лейковарином, винкристином, циклофосфаном, доксорубицином эффективна на 68-82%. Цисплатин, винбластин, блеомицин излечивают 60-72% пациенток, а сочетание этопозид, гидроксимочевинной, дактиномицина, метотрексата и винкристина – 80%. Если проведение химиотерапии оказалось неэффективным, то мы прибегаем к операции. Ранее стандартная операция заключалась в экстирпации матки с придатками и удалению регионарных лимфатических узлов. Сейчас мы сохраняем репродуктивную функцию пациентки, удаляя только очаг хориокарциномы. После проведенной химиотерапии менструальная и репродуктивная функции женщины сохраняются. 



ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Существенным прорывом в медицине в целом и в гинекологии в частности явилось появление антибиотиков. Инфекции по-прежнему занимают одно из ключевых мест в общебиологической проблеме здоровья, но благодаря колоссальным исследованиям ученых мы добились впечатляющих результатов в лечении целого ряда заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами.

Для современных инфекций у женщин характерны изменения микробиоценоза и микрофлоры влагалища, половых путей, кожи, желудочно-кишечного тракта. Это приводит к стабилизации сексуально-трансмиссионных инфекций и инфекций, передаваемых половым путем, росту вирусных и нетрансмиссионных инфекций (бактериальный вагиноз, уровагинальный кандидоз, аэробный вагинит), устойчивости микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам, появлению целого ряда экзотических видов микробов и т. д. Таким образом, при ослаблении иммунной системы собствен-




ные микроорганизмы способны вызвать целый ряд инфекций женской половой сферы.

В последнее время произошла переоценка некоторых патогенных микроорганизмов. В частности, пересмотрено отношение к *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, и теперь они не относятся даже к условно патогенным микроорганизмам, а являются транзисторными представителями нормальной микрофлоры человека (в то время как *Mycoplasma genitalium* является патогенным возбудителем). Но благодаря антибиотикам, в медицинской практике стали реже встречаться случаи тяжелых инфекций (перитонитов, абсцессов, сепсисов и т. д.). То есть, с одной стороны, антибиотики положительно влияют на процесс лечения, а с другой – вызывают массу негативных последствий.

Большое значение в возникновении гинекологических инфекций имеет микроэкология влагалища. Нормальная микрофлора участвует в функциях витаминообразования, ферментообразования, поддержания местного иммунитета. Мы с вами прекрасно знаем, что лактобактерии, составляющие 98% микрофлоры влагалища здоровой женщины, вырабатывают антимикробные субстанции, конкурируют за рецепторы, продуцируют защитный эффект слизистой оболочки в целом.

Точно установить этиологию гинекологических воспалительных за-

болеваний бывает весьма трудно. Это требует целого ряда претенциозных технических возможностей и специальных исследований. Методы, которые сегодня чаще всего используются в гинекологической практике, к сожалению, дают высокую частоту ложноположительных заключений и не должны применяться для диагностики условно патогенных возбудителей: гарднерелл, целого ряда анаэробов и т. д. Трубно-пеританальное бесплодие воспалительного генеза, помимо всего прочего, в 90% случаев связано с нарушением гормонального статуса, и это тоже следует учитывать, прежде чем назначать антибиотикотерапию. Основным принципом антибактериальной терапии является точная постановка диагноза. При назначении антибиотиков в целях профилактики также нужно учитывать их побочное действие на микробиоценоз женской половой сферы.

Самой главной профилактикой тяжелых инфекций является коррекция микроэкологии влагалища. Достаточно хорошо известна группа препаратов, нормализующих биохимическую среду влагалища. Начиная с банальной молочной кислоты, которую можно заказать в аптеке, и заканчивая современными препаратами, содержащими молочную и аскорбиновую кислоту, которые приводят к нормализации pH влагалища и, как следствие, поддерживают его здоровую микрофлору. 



Е.Ф. Кира, д.м.н., профессор,
главный акушер-гинеколог Национального
медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

Растительные препараты сегодня очень популярны. Они прочно заняли определенное место в лечении самых разных заболеваний. Считается, что в США и Англии растительные препараты использует 60-80% населения. В гинекологии растительные препараты используются в основном при состояниях, связанных с умеренной гиперпролактинемией (все они содержат экстракт *Agnus castus*), а при лечении климактерических расстройств в качестве альтернативной заместительной гормональной терапии используются препараты с фитогормоном *Cimicifuga racemosa*.

Пролактин – удивительный гормон. Рецепторы к нему находятся во многих органах (центральная нервная система, репродуктивная система, молочные железы, надпочечники, почки, печень, эпителий желудка и кишечника, иммунные клетки, костная ткань). Он синтезируется во многих системах человеческого организма. У пролактина огромный спектр биологических действий. Он является сильнейшим нейротрансмитером, и его недостаток или избыток может вызывать заболевания ЦНС. Пролактин оказывает влияние на развитие молочных желез и лактацию, поддерживает функционирование желтого тела и образование им прогестерона, наряду с другими эстрогенами, регулирует циклический выброс лютеинизирующего релизинг гормона и т.д. Сегодня активно изучается роль пролактина в формировании аутоиммунных заболеваний.

Среди заболеваний, связанных с абсолютной или относительной гиперпролактинемией, чаще всего встречаются нарушения

процесса фолликулогенеза, овуляции, функции желтого тела, формирование кистозной болезни, масталгия, лакторейя, предменструальный синдром.

Основная цель терапии *Agnus castus* у женщин репродуктивного возраста – восстановление менструальной и репродуктивной функции. Пациенткам старших возрастных групп лечение назначается при наличии предменструального синдрома, атипической комы, климактерического синдрома и масталгии любого генеза. Клинически, *in vitro* и *in vivo* доказано, что экстракты *Agnus castus* воздействует на допаминовые D2-рецепторы гипоталамуса, что приводит к подавлению освобождения пролактина гипофизом.

Повышение уровня пролактина имеет большое значение в патогенезе масталгии. Маммологами было проведено исследование с помощью радиотомографии, доказавшее позитивную реакцию молочной железы на лечение препаратами *Agnus castus*. Симптомы масталгии практически исчезали ко второму, третьему месяцу терапии.

Растительные препараты с *Agnus castus* применяются у женщин и при предменструальном синдроме. В нашем отделении была проведено исследование, доказывающее, что уровень пролактина с возрастом снижается, и в постменопаузе он практически в 2,5 раза ниже, чем у женщины в репродуктивном периоде. Это совершенно естественно потому, что с возрастом биологическая необходимость в пролактине утрачивается, и повышение его уровня в постменопаузальном периоде приводит к развитию



В.Е. Балан, д.м.н., профессор,
НЦАГиП им. В.И. Кулакова

различных клинических симптомов. Чаще всего, это развитие панических атак или симпатических адреналовых кризов.

В нашем институте также было выполнено проспективное, сравнительное, неконтролируемое, моноцентровое исследование эффективности применения *Agnus castus* при предменструальном синдроме третьей степени тяжести. К 12-й неделе приема препарата *Agnus castus* интенсивность симптомов, обусловленных увеличением уровня пролактина (тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушение сна, агрессивность, развитие панических атак) снижалась в 2,5 раза. 