

П.С. РУСАКЕВИЧ
Т.М. ЛИТВИНОВА

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
МОНИТОРИНГ, ПРОФИЛАКТИКА



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

П. С. Русакевич, Т. М. Литвинова

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ:

**диагностика, лечение,
мониторинг, профилактика**

Рекомендовано

*Учебно-методическим объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для системы послевузовского
профессионального образования врачей*



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО
МОСКВА
2006

УДК 618.3

ББК 57.15

P88

Рецензенты:

д. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии
Витебского государственного медицинского университета

С. Н. Занько

д. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии
Белорусского государственного медицинского университета

Ю. К. Малевич

Русакевич П. С., Литвинова Т. М.

P88 Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 144 с.

ISBN 5-89481-329-8

В книге в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра отражены особенности диагностики, лечения и мониторинга при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки во время беременности. Рекомендованы способы родоразрешения, предложены профилактические мероприятия по предупреждению рецидивов указанных заболеваний шейки матки вне беременности.

Учебное пособие предназначено для врачей — слушателей курсов повышения квалификации, акушеров-гинекологов женских консультаций, акушерских и гинекологических стационаров, врачей-стажеров, клинических ординаторов, студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений (университетов, медицинских академий, институтов), патологоанатомов, дерматовенерологов.

УДК 618.3

ББК 57.15

© Русакевич П. С., Литвинова Т. М., 2006

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006

ISBN 5-89481-329-8

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
РОЛЬ ШЕЙКИ МАТКИ КАК ОРГАНА-МИШЕНИ В СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НЕБЕРЕМЕННЫХ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.....	8
Структурные и функциональные особенности шейки матки.....	8
Причинно-следственные связи и роль отдельных факторов риска в возникновении и развитии фоновых заболеваний и предраковых состояний шейки матки	20
Изменения основных параметров гомеостаза в организме женщины при заболеваниях шейки матки и их зависимость от этиопатогенетических факторов.-...	26
Методы лечения доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.....	37
Системный патогенетический подход при проведении диагностики, комплексной дифференцированной терапии и реабилитации, их значимость.....	54
ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	62
Актуальность проблемы (<i>В.Л. Силява</i>).....	62
Классификация доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.....	63
Заболеваемость фоновыми, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь (<i>В. Л. Силява</i>).....	67

Факторы и кофакторы риска рака шейки матки у беременных.....	70
Физиологические изменения шейки матки при беременности.....	72
Методы диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин.....	74
Клиническая характеристика некоторых форм доброкачественных фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин.....	78
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ. СПОСОБЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ. ПРОФИЛАКТИКА.....	88
Стратегия и тактика ведения беременных, страдающих фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки.....	88
Методологические подходы ведения больных и основные принципы лечения.....	98
Методы лечения. Фармакотерапия.....	101
Противовоспалительное лечение.....	102
Терапия ИППП и заболеваний шейки матки у беременных.....	106
Вирусные поражения шейки матки и их лечение.....	114
Активационная, адьювантная, иммуномодулирующая и интерферонстимулирующая терапия.....	118
Фитоадаптогены и нутрицевтики.....	118
Энзимотерапия.....	120
Антигипоксанты.....	121
Специфическая интерферонотерапия.....	121
Лечение (3-каротином и каротиноидами.....	121
Нормализация микробиоценоза половых путей и кишечника.....	126
Метаболическая терапия.....	135
Способы родоразрешения беременных женщин с заболеваниями шейки матки.....	136
Профилактика.....	138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
ЛИТЕРАТУРА.....	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	— антиоксидантный
БАД	— биологически активные добавки
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВК	— вагинальный кандидоз
ВЛОК	— внутривенное лазерное облучение крови
ВМС	— внутриматочная спираль
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ГГЯС	— система гипофиз-гипоталамус-яичники
ГКЛ	— гелий-кадмиевый лазер
ГНЛ	— гелий-неоновый лазер
ДФЗ	— доброкачественные фоновые заболевания
ДЭК	— диатермоэлектрокоагуляция
ДЭЭ	— диатермоэлектроэксцизия
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
МПЭ	— многослойный плоский эпителий
МСЭ	— многослойный сквамозный эпителий
МЦ	— менструальный цикл
НЛФ	— неполноценная лютеиновая фаза
НИЛИ	— низкоинтенсивное лазерное излучение
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
РШМ	— рак шейки матки
РС	— репродуктивная система
ЧЛОК	— чрескожное лазерное облучение крови
ШМ	— шейка матки

ПРЕДИСЛОВИЕ

Охрана здоровья женщины в небеременном состоянии и во время беременности является важной социальной задачей в любом обществе.

В течение последних пяти лет в Республике Беларусь стандартизованный показатель заболеваемости раком шейки матки у женщин детородного возраста колеблется от 0,3 до 26,3 на 100 000 человек. Причиной данной патологии является несвоевременное выявление, отсутствие лечения (неадекватность его проведения) доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки как органа-мишени репродуктивной системы женщины.

Общеизвестно, что беременность как физиологическое состояние со свойственными ей специфическими особенностями и иммунодефицитом оказывает крайне неблагоприятное (стимулирующее) влияние на клиническое течение указанных патологических состояний в органе, способствуя возникновению рака. Во всем мире рак шейки матки сочетается с беременностью в 0,45-3,1 % случаев. Опасность его у беременных связана не только с возможностью внутриутробной гибели плода, но и с материнскими потерями.

В последнее десятилетие в странах СНГ наметилась общая тенденция стабилизации частоты заболеваемости раком шейки матки у женщин в небеременном состоянии. Во многом это связано с улучшением качества диагностики и повышением онконастороженности у врачей акушеров-гинекологов. Тем не менее рак данной локализации встречается значительно более часто, чем в других отделах репродуктивной системы. А среди всех выявленных в Республике Беларусь злокачественных новообразований шейки матки у 25-40 % пациенток рак обнаруживают в запущенной (III—IV) стадии.

Предисловие

Вопросы диагностики, лечения, родоразрешения и мониторинга у беременных с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки практически не освещены в учебниках и научно-практических изданиях. Кроме того, в современных условиях практическое здравоохранение в своей работе использует Международную классификацию болезней 10-го пересмотра. При этом предоставление врачу акушеру-гинекологу с разным медицинским стажем, студенту, интернисту четких указаний и рекомендаций по стратегии и тактике ведения данного контингента женщин позволит ликвидировать существующий пробел.

Учебное пособие написано доктором медицинских наук профессором кафедры акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО) П. С. Русакевичем (ректор — доктор медицинских наук, профессор Г. Я. Хулуп) и кандидатом медицинских наук ведущим научным сотрудником ГУ «Белорусский научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии» МЗ РБ Т. М. Литвиновой (директор — член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор И. В. Залуцкий). В написании пособия принимал участие кандидат медицинских наук доцент БелМАПО В. Л. Силява.

Пособие базируется на большом научном, педагогическом и практическом опыте авторов, имеющих прямое отношение к ведению беременных женщин, страдающих заболеваниями шейки матки.

Авторы будут считать свою задачу выполненной, если данное издание окажет реальную помощь будущему и настоящему практическому врачу акушеру-гинекологу в лечении доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин. Они выражают глубокую благодарность доктору медицинских наук, профессору, Лауреату Премии Совета министров СССР, Лауреату Государственной Премии Республики Беларусь Е. Е. Вишневской за идею написания учебного пособия.

РОЛЬ ШЕЙКИ МАТКИ КАК ОРГАНА-МИШЕНИ В СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НЕБЕРЕМЕННЫХ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Структурные и функциональные особенности шейки матки

Ранее проведенные исследования, посвященные изучению различных аспектов поражения органа-мишени — шейки матки (ШМ), осуществлялись в следующих двух направлениях: во-первых, с позиции значимости цервикального фактора в реализации репродуктивной функции у женщины, во-вторых — в возникновении в ней гинекологического рака.

Организм человека — сложная иерархически организованная, целостная биологическая система, включающая в себя в качестве подсистем, элементов или частей внутриорганические образования. По субординационным связям их можно расположить в следующем порядке: целостный организм, системы органов, органы, ткани, клетки, субклеточные образования.

П.К.Анохин (1980) впервые сформулировал узловые вопросы теории функциональной системы. С общетеоретической точки зрения они представляют собой саморегулирующиеся организации, динамически и избирательно объединяющие на основе нервных и гуморальных регуляций

ЦНС, периферические органы, ткани. Предназначены для достижения полезных для системы и организма в целом приспособительных результатов. Методологические принципы, лежащие в основе теории функциональных систем, целесообразно раскрывать в двух аспектах. Во-первых, функциональная система — это способ поддержания внутренних констант (гомеостаза) организма, во-вторых, существование указанных систем более высокого уровня обеспечивает сложное поведение человека. Поэтому данная теория может быть применена как к объекту «организм больного», так и объекту «личность больного». Для первого объекта в качестве исходного методологического анализа выступают принципы целостности организма, а также единства в нем структуры и функции. Они и являются универсальным моментом (ключом) для всех функциональных систем в норме и патологии.

Репродуктивная система (РС), подобно дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и другим системам организма, представляет собой функциональную систему. Она обеспечивает воспроизводство человека или существование вида. Данная система у женщины достигает оптимальной функциональной активности к 16 годам, когда организм готов к воспроизведению. Доказано, что к 45 годам происходит угасание РС, а к 55 — гормональной ее функции.

РС организована по иерархическому принципу. В ней выделяют пять уровней, функция каждого из которых по механизму обратной связи регулируется вышележащим. Одним из уровней указанной системы являются ткани-мишени, среди которых выделяют и ШМ. Она вместе с телом матки представляет единое функциональное образование. Однако ее функция в физиологических условиях имеет признаки собственной автономности. Длина органа в норме составляет 38,3—42,8 мм, диаметр — 20—30 мм, толщина стенки — 10 мм. В эмбриональном периоде ШМ образуется путем слияния мюллеровых каналов на 12—16-й неделе эмбриогенеза. Истмус (перешеек) вместе с ШМ является продолжением тела матки.

Общепринято различать стенку органа и цервикальный канал. От полости тела матки канал перешейка (длиной около 1 см) отделен *анатомическим* внутренним зевом (наибо-

лее узкая часть перешеечного канала), а от канала ШМ — *гистологическим* внутренним зевом.

Стенка истмической части матки состоит из мышечной и соединительной тканей, в которых располагаются сосуды и нервы. D. N. Danforth (1947) впервые показал, что ШМ является соединительнотканым образованием и содержит не более 15 % мышечных клеток. Коллагеновые волокна соединительной ткани образуют каркас — пространственную ажурную конструкцию, скрепленную специальными связочными эластиновыми фибриллами. Свободные промежутки заполнены адгезивным веществом, в котором находятся клетки и анатомические образования ШМ (железы, сосуды, нервы). Все вместе взятые они образуют динамическую равновесную систему, назначение которой меняется в зависимости от стадии репродуктивного процесса.

Наиболее изученными составляющими внеклеточного матрикса в ШМ являются протеогликаны. Их молекулы состоят из двух частей: белковой (протеины) и полисахаридной (гликозаминогликаны). При этом на долю последних может приходиться до 90 % общей массы. Они вырабатываются клетками соединительной ткани и в значительной мере определяют физические и биохимические свойства основного вещества.

Гликозаминогликаны представляют собой длинные цепи повторяющихся дисахаридов, содержащих молекулы гексозаминов (глюкозамин, галактозамин) и урановой кислоты (глюкуроновая, идуроновая), а также сульфатные группы. Они регулируют фибриллогенез, поддерживают структурную стабильность коллагеновых волокон, модифицируют физические свойства коллагена, фиксируют воду и обеспечивают прочность на сжатие. В плотной соединительной ткани преобладают сульфатированные, а в рыхлой — не полностью сульфатированные гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота. Содержание воды в ШМ у небеременных женщин составляет 80,8—81,1 %.

В ШМ почти всегда выявляют эластиновые волокна в совокупности с коллагеном и протеогликанами. Основное их свойство — способность к растяжению и возврату к исходному состоянию. Они располагаются преимущественно

в стенках сосудов и в небольшом количестве в строме. Ход волокон своеобразный — от наружного зева к периферии и далее к внутреннему зеву. Коллаген является главным протеином репродуктивного аппарата женщины, составляя 85-89 % сухой массы органа. Он представлен в основном первым (около 70 %) и третьим (около 30 %) типами. Физические свойства коллагена имеют основное значение в запирающей функции органа-мишени РС. При этом коллагеновые волокна плотно упакованы в примерно одинаковые пучки (диаметр $56,6 \pm 5,5$ мкм). В строении коллагенового остова имеет место выраженный полиморфизм. Специфическим ферментом, действующим на коллаген, является коллагеназа. Коллагеназы секретируются фибробластами (фиброкластами), миоцитами и полиморфно-нуклеарными лейкоцитами. В тканях коллагеназы существуют в виде проэнзимов, а также в активных формах. Активность коллагеназ регулируется рядом гуморальных факторов. Их активируют простагландины, лимфокиназы, серотонин, релаксин; угнетают — тканевые ингибиторы металлопротеина, глюкокортикоиды, прогестерон и его производные, часть эстрогенов. Размягчение ШМ вызывают антагонист прогестерона — мифепростон (RU-486) и эстрогены.

Анатомо-физиологические свойства и гистологическая структура ШМ. Она представлена различными гистологическими тканями (соединительная, эпителиальная, мышечная) и структурными образованиями (сосуды, железы, крипты). Биофизические и структурные аспекты цервикальной слизи изучены мало. Общеизвестно, что эндоцервикальный эпителий (секреторные клетки) продуцирует муцин, который заполняет цервикальный канал и образует слизистую пробку. Реснитчатые клетки эндоцервикса способствуют транспорту секрета по направлению к наружному маточному зеву. Секреция цервикальной слизи носит циклический характер, регулируется гормональной и простагландиновой системами.

С точки зрения биофизики, *цервикальная слизь* — это гидрогель, богатый карбогидратами и состоящий из гликопротеинов муцинового типа. В геле имеются поры, диаметр которых, как и вязкость самой слизи, обусловлен уровнем

гормонов. Количество слизи в течение цикла варьибельно и зависит от уровня эстрогенов, составляя до 600 мг к овуляции и 50 мг во вторую фазу цикла. Эстрогены оказывают также влияние на содержание в слизи воды, ее растяжимость и пенетрабельность сперматозоидов. Во время овуляции из-за возрастания количества слизи и изменения химической характеристики муцина наружный зев напоминает *зрачок*. После овуляции слизь эндоцервикса становится более густой, что затрудняет передвижение сперматозоидов. Как правило, слизь движется от внутреннего зева к наружному, причем сильнее по периферии цервикального канала, чем в центре. Так идет удаление неполноценных сперматозоидов (*фльтрация, капацитация*).

Под влиянием *эстрогенов* (по мере роста их количества) происходят следующие изменения в ШМ как органе-мишени РС женщины. Цилиндрический (призматический) эпителий выделяет все большее количество жидкой, прозрачной, тягучей слизи. В ней содержится много солей, муцина, гликопротеинов и мало клеток. Миофибриллы слизи располагаются параллельно, т.е. создаются поры (микрочаналы) для облегчения проникновения хороших сперматозоидов и задержке патологических. Под влиянием *прогестерона* поры становятся непроходимыми (в виде мелкой сетки) для сперматозоидов. Вышеописанные изменения в органе имеют большое значение в осуществлении фертильности у женщин и подтверждают значимость цервикального фактора в репродукции человека.

Общеизвестно, что ШМ является третьим *внешним барьером* указанной системы у женщины. Барьерная функция этого органа-мишени РС обеспечивается совокупностью анатомических и физиологических особенностей данного отдела половой системы. К ним относятся узость внутреннего и наружного зева («затворы», по Doderlein), функция реснитчатого эпителия эндоцервикса, секреция желез. Защитная роль цервикальной слизи определяется не только ее биофизическими и химическими свойствами, но и бактерицидностью.

Факторы неспецифической резистентности (как филогенетически более древние) являются первым барьером,

препятствующим инфицированию. С позиций современной иммунологии, *местная противоинфекционная резистентность* обеспечивается сложным комплексом защитных приспособлений, включающих в себя анатомо-физиологические особенности слизистых оболочек, секреторную иммунную систему, фагоцитирующие клетки, гуморальные микробцидные факторы.

Специфические (иммунитет) и неспецифические механизмы направлены на элиминацию чужеродного антигенного материала из организма. Они тесно взаимосвязаны, и их нельзя рассматривать изолированно. Факторы местного иммунитета репродуктивного тракта на уровне влагалища и ШМ предупреждают, ограничивают размножение микроорганизмов и препятствуют их проникновению в верхний отдел половых органов.

Все факторы системного и местного иммунитета подразделяют на клеточные и гуморальные. *Клеточные факторы* напоминают лимфоидные элементы бронхов, пейеровых бляшек в кишечнике. В подслизистом слое влагалища, матки, труб имеются скопления плазматических клеток, лимфоцитов, тканевых макрофагов, нейтрофилов. Последние функционально полноценны, обладают высокой фагоцитарной активностью, мощным лизосомным аппаратом (ферменты), аппаратом кислородзависимой цитотоксичности.

Фагоцитоз является тем конечным звеном, на котором замыкаются реакции неспецифической защиты и иммуногенетики. Элиминация чужеродного антигенного материала из организма не останавливается после его инактивации антителами. Она заканчивается в фагоцитах, которые вместе с комплементом ответственны за окончательную санацию организма. Фагоцитарная активность наиболее выражена у гранулоцитов (активный и лабильный фагоцитоз) и клеток системы мононуклеарных фагоцитов — моноцитов и тканевых макрофагов.

Функциональная активность фагоцитов при воспалительных заболеваниях гениталий зависит от множества факторов. К ним относятся токсины микробов, ферменты-протеазы и антипротеазы, продукты распада тканей, иммуноглобулины, фрагменты комплемента, иммунные комплексы, лизо-

цим, гепарин, кинины, продукты деградации фибрина и фибриногена, а также использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Ее оценивают в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанных условиях. Данный тест в иммунограмме крови применяют для дифференциальной диагностики между острым и хроническим воспалением гениталий, контроля эффективности проводимой терапии. Резерв фагоцитов определяют по индуцированному НСТ-тесту.

Доказано, что половые органы женщины имеют собственную *гуморальную систему*. При этом ШМ является местом наибольшей гуморальной активности. В ее слизистой постоянно обнаруживают скопления плазматических клеток, секретирующих в основном иммуноглобулины классов IgA, IgG и, в меньшей степени, IgM. Цервикальная слизь здоровых небеременных женщин содержит иммуноглобулины всех основных классов и секреторный местный IgA. Количество IgA, IgG в ней циклично изменяется по фазам менструального цикла (МЦ) — усиливается в начале и в конце, возрастает под влиянием прогестерона (эндо- и экзогенно). Структурные элементы шеечного канала и влагалища под влиянием различных факторов (включая и гормональные) могут повышать выработку антител и активность местного иммунитета.

В защите слизистых оболочек половых путей также принимает активное участие *комплемент*. Он представляет собой сложную систему, состоящую из 11 различных белков плазмы, объединенных в 9 фракций. Основным активатором этой системы является комплекс антиген-антитело. При этом активируется компонент С1 (*классический путь активации*).

Активация всей системы комплемента сопровождается образованием большого количества биологически активных веществ, воздействующих на целый ряд органов и систем. Однако основным его биологическим действием являются повреждение бактериальной стенки, цитоплазматической мембраны и лизис микроорганизмов. Активация системы комплемента возможна и через компонент С3 по укороченному (*альтернативному*) пути через систему пропердина.

В цервикальной слизи, обладающей комплементарной активностью, обнаруживается в основном компонент С3. Это позволяет предположить большое физиологическое значение альтернативного, а не классического пути активации комплемента в ШМ. В механизмах неспецифической защиты он вместе с фагоцитозом занимает центральное место.

Не меньшее значение в РС (цервикальный, вагинальный секрет) играет *лизоцим*. Это фермент, расщепляющий основное вещество бактериальной стенки (гликозаминогликан муреин) преимущественно грамположительных микроорганизмов. Он образуется в гранулоцитах и макрофагах. Его содержание в тканях во много раз превышает концентрацию в крови. Лизоцим также оказывает иммуностимулирующее действие, является модулятором воспалительного процесса. Установлена прямая связь уровня лизоцима в вагинально-шеечной слизи от концентрации эстрогенов в крови.

В различных отделах РС женщин выявляют и другие факторы неспецифической защиты. *Пропердин* — плазматический белок, активирующий комплемент по альтернативному пути. */3-лизины* (группа термостабильных белков) — гормоноподобное вещество, поддерживающее гомеостаз и являющееся антимикробной системой для грамположительных спорообразующих микробов. Концентрация их возрастает при остром воспалении, являясь критерием излеченности и прогноза. *Интерфероны* — белки, образующиеся в клетках крови и тканей, защищающие клетки от цитопатического действия вирусов (других патогенов) и участвующие в иммунном ответе как иммунорегуляторы кооперации различных клеток.

Благодаря содержанию вышеописанных факторов можно сказать, что *секрет ШМ является* сложноорганизованной биологической жидкостью, циклично изменяющейся и содержащей кроме иммунологических факторов аминокислоты, липиды, белки, гликопротеины. В результате этого ШМ является пограничным органом между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем.

В неразрывной связи с антиинфекционной резистентностью РС (включая ШМ) стоят вопросы, освещающие защитный эффект нормальной микробной флоры половых путей

(биоценоза). Классическое сообщение о микробной флоре влагалища было опубликовано в 1895 г. Додерлейном, выжившем грамположительные палочки, называемые в настоящее время лактобактериями. При отсутствии или угнетении последних в половых путях реактивно появляются бифидобактерии. Известно, что достоверным критерием степени тяжести *вагинально-шеечного дисбактериоза (дисбиоза)* является снижение количества лактобактерий до уровня менее 10^4 мк в 1 мл вагинального отделяемого. Количественный и качественный состав микрофлоры влагалища и ШМ является чутким индикатором состояния половых путей женщины. Нормальная (сингенная) микрофлора гениталий (лакто- и бифидобактерии) оказывает антагонистическое действие на патогенную флору, стимулирует лимфоидный аппарат РС, создает оптимальную среду обитания, способствует выработке биологически активных веществ, влияющих на общую и местную неспецифическую реактивность организма.

Микрофлора нижних отделов полового тракта женщин репродуктивного возраста представлена различными видами микроорганизмов. Влагалище и ШМ имеют примерно одинаковый состав микрофлоры, но в первом он отличается большим разнообразием — это аэробные и анаэробные бактерии, грибы, вирусы, простейшие. В норме среднее количество микроорганизмов во влагалищном отделяемом составляет 10^5 — 10^8 КОЕ/мл. Микрофлора влагалища и ШМ играет исключительную роль как своеобразная экологическая система, реагирующая на любые изменения в организме. На состав биоценоза оказывают влияние рН влагалищного секрета, фаза МЦ, различные заболевания, возраст, гормональные влияния, использование фармпрепаратов, способ контрацепции, повреждения гениталий в родах, при абортах и хирургических вмешательствах. Возникающее под влиянием указанных факторов нарушение равновесия в экосистеме влечет ослабление колонизационной резистентности влагалища. Происходит заселение ее условно-патогенными микробами с последующей их трансформацией в патогенные. Далее в разных отделах генитального тракта возникают восходящее инфицирование и развитие *гнойно-воспалительных заболеваний*.

Содержимое двух верхних третей цервикального канала в физиологических условиях является стерильным. Лишь у наружного зева могут быть обнаружены микроорганизмы в небольшом количестве (преимущественно, лактобактерии) как результат контаминации из верхней трети влагалища. Половые пути женщины имеют три *экологические ниши*: многослойный плоский эпителий влагалища, цилиндрический (призматический) эпителий ШМ (крипты) и уникальную среду цервикальных желез (если они есть). Каждая такая ниша имеет свою микробную экосистему.

Считают, что здоровая шейечная и влагалищная стенка, гликоген последней, сахар, молочная кислота, процессы ферментации в ней, величина рН, наличие лактобацилл и нормальная концентрация гормонов яичников составляют комплекс химических и биологических защитных факторов влагалища.

Нормальный биоценоз половых путей (нормоценоз), их иммунологические свойства играют важную роль в оптимизации репродуктивной функции у женщины и в генезе развития доброкачественных фоновых заболеваний (ДФЗ), предраковых состояний и гинекологического рака.

Морфология ШМ в норме и при патологии в современных условиях наиболее изучена на структурном и ультраструктурном уровнях. В ней выделяют три типа эпителия: 1) высокий цилиндрический, или призматический, эпителий, именуемым еще эндоцервикальным (продуцирует слизистый секрет муцин); 2) истинный (оригинальный), или нативный, многослойный плоский (сквамозный) эпителий (МПЭ, МСЭ); 3) метапластический плоский (переходный) эпителий.

Границу генетически различных типов эпителия в ШМ называют еще стыком или соединением. Его расположение меняется в разные возрастные периоды жизни женщины. Знание этого положения принципиально важно для практикующего акушера-гинеколога и клинического патолога.

В настоящее время уже никто не оспаривает мнение о существовании смещенного кнаружи от наружного маточного зева стыка эпителия у нерожавших женщин в возрасте

до 22—23 лет. Частота выявления так называемой врожденной эктопии у нерожавших составляет 70 % и более. Данное смещение стыка эпителия на влагалищную порцию ШМ может встречаться также и в репродуктивном возрасте (30 % женщин).

С наступлением половой зрелости, во время первой беременности цилиндрический эпителий эндоцервикса, включая эктопированный, подвергается превращению в метапластический плоский. Этот процесс называют *плоскоклеточной метаплазией*. По своему типу она является *непрямой*, носит физиологический характер и протекает с участием *резервных* (субцилиндрических) клеток. В процессе метаплазии возникает зона превращения и образуется новый стык эпителия. Он уже имеет другое расположение — ближе кнаружному маточному зеву (70 % случаев) или выше его — у женщин в возрасте от 37 до 40—45 лет. Резервные клетки ШМ, участвующие в заживлении, обладают бипотентными свойствами, могут дифференцироваться в МСЭ либо в новый цилиндрический эпителий.

Слизистая оболочка цервикального канала, или *эндоцервикса*, покрыта цилиндрическим эпителием, образующим в норме углубления (крипты). Данный эпителий, как правило, продуцирует слизь в виде слизистой пробки. Процесс этот гормонозависимый. По данным серийных срезов, в эндоцервиксе (исключая переходную зону) отсутствуют истинные шеечные железы. Обычно они отличаются от крипт различным характером части, выводящей секрет. Под эпителием эндоцервикса располагается строма. Это волокнистая соединительная ткань, богатая клеточными элементами (лимфоцитами, плазматическими клетками) и сосудами. Она также является гормонозависимой.

Влагалищная часть ШМ, или *эктоцервикс* (*экзоцервикс*), покрыта МСЭ. Строение его у женщин детально изучено на светооптическом и ультраструктурном уровнях. Его толщина зависит от фазы МЦ и составляет до 500 мкм в периовуляторный период, а основное предназначение — защитная функция. Механический барьер обеспечивают глыбки кератина, иммунный — гликоген, благодаря которому повышается местный иммунитет влагалищного биотопа.

Оригинальный МСЭ шейки матки (нативный МПЭ) имеет строение эпителия влагалищного типа, но менее чувствителен к гормональным влияниям. Он изменяется циклично на протяжении МЦ и в разные возрастные периоды женщины. Общеизвестно, что клеточный рост и дифференцировка МСЭ являются гормонозависимыми. Эстрогены могут вызывать эпителиальную пролиферацию и созревание клеток. Прогестерон угнетает созревание клеток верхней части среднего слоя эпителия и способствует их слущиванию. В результате под влиянием эстрогенов (эстрадиол, эстриол) МСЭ становится *зрелым*, а под влиянием прогестерона — *полузрелым*.

Зрелый МСЭ шейки матки содержит три зоны: базальную (герминативный, ростковый слой), среднюю (шиповатый слой) — доминирующая часть и поверхностную (наиболее зрелая часть клеточной популяции). Клетки базального и парабазального слоев обладают митотической активностью, поверхностного слоя — тенденцией к ороговению и легкого слущивания каждые 4—5 дней (десквамация) в зависимости от фазы цикла. В норме в цитоплазме поверхностных клеток содержатся только предшественники кератина (протеин-дисульфидные комплексы) без образования зерен кератогиалина. Кровоснабжение МСЭ осуществляется кровеносными сосудами, расположенными под базальной мембраной. Образование терминальных петель капилляров находится в прямой зависимости от уровня стероидных гормонов. При этом микроциркуляторное русло ШМ и миометрия существует как единая гемодинамическая система.

Как и в любом органе-мишени РС, в клетках ШМ содержатся *цитоплазматические* и *ядерные рецепторы*. Цитозол-рецепторы обладают строгой специфичностью к половым стероидам — эстрадиолу, прогестерону, тестостерону, в то время как ядерные рецепторы не имеют этой специфичности и могут быть акцепторами молекул инсулина, глюкагона, аминокептидов.

Терапевтическое действие синтетических аналогов стероидов вызывает положительный биологический эффект с одновременным блокированием действия эндогенных (собственных) гормонов. Межклеточными регуляторами яв-

ляются *простагландины*, образующиеся из ненасыщенных жирных кислот во всех тканях организма. Действие их реализуется через *циклическую аденозинмонофосфорную кислоту* (цАМФ). Это протогормон, или внутриклеточный медиатор, органов-мишеней РС женщины. Он регулирует метаболизм клетки-мишени в соответствии с потребностями в ответ на воздействие гормонов.

В настоящее время твердо установлено, что *клинически неизменной* следует считать ШМ, весь эктоцервикс которой покрыт только оригинальным МСЭ и не содержит ни зияющих устьев желез, ни ретенционных кист. Он равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет раствором Люголя (тест Шиллера) и не имеет патологических изменений в Pap-smear test (тест по Папаниколау).

Таким образом, наличие нормальных гормональных соотношений, циклично меняющихся в динамике МЦ, является одним из наиболее важных, а возможно, и решающим фактором, влияющим на анатомо-физиологические и гистологические особенности ШМ, биофизические и биохимические свойства цервикальной слизи, местную иммунологическую защиту гениталий, поддержание нормального биоценоза экологических ниш. Поэтому практическому врачу и студенту очень важно знать всю последовательность изменений в ШМ *вне беременности* в норме и патологии для назначения правильного лечения.

**Причинно-следственные связи
и роль отдельных факторов риска
в возникновении и развитии фоновых
заболеваний и предраковых
состояний шейки матки**

Согласно данным экспертов ВОЗ (1985), ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых больных раком шейки матки (РШМ). Из них 75 % приходится на развивающиеся страны. В настоящее время в мире для изучения факторов риска гинекологического рака используют новый *синдромный*

подход. Это связано с тем, что раннее начало половой жизни и роды до 18 лет повышают риск РШМ, но снижают риск рака молочной железы. При этом синдромный подход к факторам риска позволяет дать логическое объяснение многим особенностям онкогинекологической заболеваемости.

Профилактическое направление современной клинической медицины способствовало повышению интереса к изучению эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Общеизвестно, что *первичная профилактика рака* — это система регламентированных государственных социально-гигиенических мероприятий и усилий самого населения. Они направлены на предупреждение возникновения злокачественных новообразований и предшествующих им предопухолевых состояний. Это реализуется путем устранения, ослабления или нейтрализации воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни человека, а также путем повышения неспецифической резистентности организма. На современном этапе все усилия по первичной профилактике рака репродуктивных органов должны быть направлены на выявление и предотвращение действия на организм канцерогенных факторов, а также коррекцию предрасположенности к опухолеобразованию.

Проведенный Я. В. Бохманом (1989, 1995) многофакторный анализ по методу случай-контроль показал, что риск РШМ определяется не генеративной функцией, а особенностями сексуального поведения и связан с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Аналогичного мнения придерживаются и ряд других исследователей. И хотя в отечественной и зарубежной литературе есть публикации, посвященные данной тематике, факторы риска, возникновения и развития ДФЗ и предраковых состояний изучены явно недостаточно.

В суммированном виде многофакторный анализ относительного риска развития РШМ представлен Я. В. Бохманом (1995). Была установлена статистически достоверная значимость следующих факторов:

- менархе до 12 лет — 1,2;
- начало половой жизни до 16 лет — 3,2;
- частая смена половых партнеров — 9,3;

- первые роды до 18 лет — 7,4;
- 3 аборта и более — 1,7;
- 3 родов и более — 1,3;
- менопауза до 45 лет — 1,4;
- менопауза после 50 лет и эстрогенный тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе — 1,2;
- менархе после 16 лет — 1,0.

Кроме того, предполагается протекторное влияние на возникновение РШМ отсутствия родов (0,6), длительного (более 10 лет) исключения половой жизни (0,7), первичного бесплодия (0,4).

Считают, что РШМ формируется при участии двух факторов — средового и генетического. К *средовым*, или экзогенным, относят такие модифицирующие факторы, как травма, воспаление, вирусная инфекция, химические и физические факторы, включая контрацепцию у женщин. К *генетическим*, или эндогенным, факторам относят возраст, особенности репродуктивной функции (беременность, роды, послеродовой период, их последствия), гормональные нарушения. Они связаны с осуществлением специфических функций женского организма и заболеваниями желез внутренней секреции, иммунологическим статусом.

Детальное изучение репродуктивной функции у женщин выявило следующее. В соответствии с современными представлениями выделяют *три условия возникновения рака*: увеличение пула пролиферирующих клеток, ослабление противоопухолевого иммунитета, снижение способности репарации ДНК. Сочетание факторов риска может способствовать возникновению этих условий, особенно при нарушениях репродуктивной функции. Эстрогены, стимулируя деление клеток, увеличивают пул пролиферирующих клеток. Гиперэстрогения при раннем менархе, ановуляции, эндокринных формах бесплодия, длительном (350 МЦ) репродуктивном периоде, не закончившемся беременностью, наличии ожирения и напряженного клеточного иммунитета также увеличивает пул пролиферации клеток и создает другие условия. Гипоэстрогения у многорожавших женщин, со сравнительно коротким репродуктивным периодом, длительным воспалительным процессом гениталий и иммуно-

дефицитным состоянием может быть связана с повышением кумулятивной вероятности прогрессии дисплазий в РШМ, особенно у ВПЧ-инфицированных.

Различные гинекологические заболевания (лейомиома матки, эндометриодная болезнь, дисфункциональные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия, хронические воспалительные процессы матки и придатков, нейроэндокринные гинекологические синдромы) почти всегда сопровождаются морфофункциональными изменениями в одном или нескольких органах-мишенях. У больных с гистоверифицированными изменениями эндометрия в большинстве случаев определяются пролиферативные изменения в ШМ (эктопия в различных стадиях эпидермизации, полипы, прочие ДФЗ и атипический эпителий, соответствующий дисплазиям).

Указанные поражения ШМ обычно сопровождают ановуляторные маточные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы в репродуктивном периоде, кровотечения в менопаузе, аденоматоз у женщин в менопаузе, вторичные поликистозные яичники у молодых женщин, рецидивирующие гиперпластические процессы при лейомиоме матки и аденомиозе (неэффективность гормонотерапии), гормонально-активные опухоли яичников. Наиболее часто они сочетаются с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (хроническая эстрогения) либо аденоматозом. Необходимо учитывать, что частота поражения ШМ при гиперпластических процессах эндометрия значительно превышает этот показатель при лейомиоме матки.

Предрасполагающими факторами к возникновению пролиферативных процессов в ШМ могут быть:

- нарушения эстроген-гестагенового равновесия;
- перименопаузальные симптомы;
- процесс эпидермизации эктопий, эктропионов, полипов;
- воспалительные заболевания;
- последствия родовой травмы (рубцы, деформации);
- сочетанные факторы.

ДФЗ шейки матки при этом обнаруживаются кольпоскопическим методом у 79,3 % женщин, а дисплазии — у 20,7 %.

При *полипах эндометрия* полипозные изменения эндоцервикса встречаются в 17,3 % случаев. При *вторичной аменорее* различного генеза заболевания ШМ выявляют до 85 % случаев. При этом в структуре их доминируют эндоцервикозы (57 %), хронические неспецифические цервициты (23,3 %), лейкоплакия (11 %), эндометриоз (8,6 %). Полученные данные указывают, что такие больные относятся к группе риска доброкачественных заболеваний органа и подтверждают их дисгормональную природу.

При *выпадении матки, опущении стенок влагалища* в связи с нарушением ряда барьерных механизмов и гомеостаза цитоморфологическими и бактериологическими методами констатирована высокая частота воспалительных изменений ШМ, стенок влагалища. Воспаление, нарушение трофики тканей создают благоприятные условия для развития фона и предрака органа. Так, частота предраковых состояний составляет до 18,6 % случаев среди всех обследованных и до 1,1 % всех заболеваний ШМ.

Это согласуется с известным мнением, что *воспалительные и гиперпластические процессы в гениталиях* являются универсальными факторами риска любой опухоли РС женщины.

Лейомиома матки — наиболее частое доброкачественное заболевание матки, которое нередко служит показанием к хирургическому лечению. Она является маркером риска рака молочной железы, сопровождается различным характером функции яичников (овуляторный, ановуляторный циклы, неполноценная лютеиновая фаза — НЛФ) с изменением регионарной микроциркуляции в ШМ, коррелирующими с величиной и характером опухоли. Поражение этой части матки, как правило, оказывает влияние на объем производимых по разным показаниям (из-за тела матки) операций. Поэтому особенно важным является проведение тщательного комплексного предоперационного обследования ШМ. Частота встречаемости патологии ШМ при данном заболевании составляет для фоновых заболеваний 21,2—31,6 %, а при предраке — от 2,8 до 11 % случаев.

Ведущими в развитии *эндометриоза гениталий и эндометриозной болезни* у женщин являются нарушения режима и уровня выделения гонадотропинов, приводящих к ановуля-

ции и НЛФ. Длительная эстрогенная стимуляция органов-мишеней сопровождается также повышением митотической активности клеток, особенно эндоцервикса. Проблема болезни в настоящее время усиленно изучается и разрабатывается, подробно освещена в ряде новых отечественных и зарубежных изданий. При внутреннем эндометриозе (особенно эндоцервикального отдела) на фоне существующего в нем гиперпластического процесса доказано существование потенциальной опасности возникновения малигнизации тканей ШМ. Поэтому дифференцированное лечение основного заболевания по современным принципам является действенной мерой профилактики РШМ.

В последние годы особенно интенсивно изучается проблема *синдрома поликистозных яичников, гиперандрогении, гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы и надпочечников*. Возникающие при них нарушения репродуктивной функции часто вызывают поражение ШМ в виде фоновых и предраковых заболеваний.

Не меньшее значение в возникновении риска гинекологического рака, в т.ч. и РШМ, имеют различная *фертильность* и *бесплодие*. Общеизвестно, что девственницы не болеют РШМ. Существует миф об увеличении риска РШМ у многорожавших женщин. Тем не менее проведенный многофакторный анализ показал, что этот риск в определенной мере определяется особенностями сексуального поведения, промискуитетом женщины и/или ее партнера. Это повышает вероятность инфицирования ВПЧ и вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2).

Большинство онкологов, морфологов и акушеров-гинекологов, опираясь на многочисленные исследования, со всей определенностью утверждают, что не существует риска увеличения гинекологического рака при высокой фертильности. Наоборот, полный цикл репродукции (наличие овуляции, развитие желтого тела, наступление беременности, роды, лактация, достаточный период восстановления после них) является протекторным в профилактике гинекологического рака.

Таким образом, в данном разделе освещены только отдельные факторы риска развития доброкачественных, пред-

раковых заболеваний и РШМ. Показано, что патология шейки матки чаще возникает на каком-либо фоне и существует в неразрывной связи с указанными факторами.

Системный патогенетический подход к изложению других факторов риска патологии ШМ, имеющих значение в изменениях основных параметров гомеостаза и патофизиологии заболеваний ШМ, будут представлены ниже.

Изменения основных параметров гомеостаза в организме женщины при заболеваниях шейки матки и их зависимость от этиопатогенетических факторов

В конце 60-х годов XIX в. К. Бернар выдвинул представление о постоянстве внутренней среды (*гомеостазе*) как условию свободной жизни, подчеркивая тем самым огромное значение этого постоянства для жизнедеятельности организма. У. Кеннон (1878) сформулировал само понятие гомеостаза (от греч. *homeo* — подобный, постоянный; *stasis* — состояние). Оно означает не только постоянство различных физиологических констант организма, но и включает процессы адаптации и координации физиологических процессов, обеспечивающих единство как в норме, так и при патологии, или процесс саморегуляции организма как целостной системы, или создающий устойчивое состояние целостного организма. В норме и при патологии в поддержании гомеостаза принимают участие нервные, эндокринные, биохимические, иммунологические, генетические механизмы, а также ряд других факторов (микроциркуляция, система крови и гемостаза, детоксикация, тепловой гомеостаз, структурные основы, стресс).

Различные факторы экзогенного и эндогенного характера способны вызывать избирательные изменения отдельных параметров (механизмов) гомеостаза в организме и сопровождаться возникновением и развитием ДФЗ, предраковых состояний и рака органов РС.

Несмотря на большое количество исследований по поражениям ШМ как органа-мишени, все они в разные годы были посвящены вопросам первичной и вторичной профилактики рака.

Первичная профилактика РШМ, как уже указывалось ранее, основана на устранении канцерогенных и коканцерогенных факторов. Основная цель *вторичной профилактики* РШМ состоит в своевременном выявлении и лечении ДФЗ и предраковых заболеваний, преквинического рака.

Биоархитектоника ШМ и роль ее травматических повреждений. Многочисленные исследования подтверждают значимость нормальной анатомо-физиологической целостности ШМ в осуществлении репродукции женщины и важной роли ее травмы (при нормальных, осложненных родах, абортах, после хирургических манипуляций) в формировании фоновых, предраковых заболеваний, внутриклеточного рака и РШМ. Частота травматических повреждений ШМ колеблется от 5,6 до 30 % случаев.

Результаты зашивания разрывов ШМ после родов не всегда благоприятны. У 9—50 % женщин заживление происходит вторичным натяжением с образованием грубых рубцовых деформаций тканей и значительными дефектами мышечного слоя. Вместе с тем не всегда утешительны и результаты реконструктивно-пластических операций по полному восстановлению нарушенной биоархитектоники ШМ (88,9 % случаев).

После перенесенного *искусственного аборта* частота развития патологических изменений в органе-мишени относительно велика (91,3 % случаев), что требует выполнения специальных профилактических мероприятий по оптимизации операции, профилактике осложнений после нее и снижению частоты неблагоприятных последствий.

После возникновения анатомических повреждений ШМ при *осложненных родах* в органе-мишени (матка) относительно легко возникают воспалительные изменения в виде цервицита и эндометрита. При этом длительное существование *выворота (эктропиона)* в ШМ приводит к развитию сложного патологического процесса, который в дальнейшем обуславливает возникновение тяжелых клинических прояв-

лений и функциональных нарушений. Так создаются условия для развития гиперпластических процессов в органе.

Повреждение ШМ одновременно сопровождается нейротрофическими расстройствами в тканях, что также является предрасполагающим моментом в возникновении предрака и рака. Аналогичное значение имеет *истмико-цервикальная недостаточность* различного происхождения — органическая, смешанная, функциональная.

В современных условиях изучены вероятность развития травмы ШМ в родах в зависимости от различных повреждающих факторов и степень их значимости в прогностическом плане.

Патоморфологами выполнены исследования по интра-органному кровообращению в ШМ в норме, при Рубцовых деформациях и железисто-мышечной гипертрофии органа. Было установлено, что при указанных видах патологии биоархитектоники органа в кровеносных сосудах его имеются склероз и запустевание. У 30 % больных наблюдается ангиоматоз (очаговый, диффузный), возникающий на фоне выраженного склероза или отека стромы. Существованием ангиоматоза объясняют большую частоту кровотечений, сопутствующих пластическим операциям по поводу Рубцовых деформаций органа, а также формирование *синдрома коагулированной шейки матки*. Тотальная перестройка кровеносных сосудов с изменением метаболизма выявлена также и при гипертрофическом удлинении, или элонгации, ШМ.

Воспалительные заболевания женских половых органов.

Занимают первое место (55—70 %) в структуре гинекологической заболеваемости. Их общепринято подразделять на неспецифические (банальные) и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП). Вопросы нормального видового состава микрофлоры половых путей и его зависимости от ряда факторов детально освещены в предыдущем разделе.

Воспалительные заболевания женских половых органов оказывают существенное влияние не только на детородную, но и на другие функции женского организма. Необходимо подчеркнуть, что инфицированность гениталий, в частности влагалища, вульвы, шейки матки (нижняя треть), не является патологическим состоянием. При этом влагалище и

ШМ являются лишь экологическими нишами со своими экосистемами. При заболеваниях ШМ инфицированность у женщин составляет $71,2 \pm 2,1$ % случаев, а у половых партнеров - $69,2 \pm 2,2$ %.

Воспаления ШМ (цервицит) и влагалища (кольпит, вагинит), как правило, сочетаются между собой, но могут существовать и самостоятельно. Кроме того, воспаление в органе (ШМ) может быть следствием воспалительного процесса в верхнем отделе полового тракта. Как самостоятельные нозологические формы кольпит и цервицит чаще встречаются при нарушении основных барьерных механизмов половой системы и предшествуют иным доброкачественным и предраковым заболеваниям ШМ. В других случаях цервицит сопутствует предопухолевым и/или опухолевым процессам.

Из патоморфологических источников известно, что для возникновения воспаления в органе необходимо наличие вирулентного возбудителя, восприимчивого макроорганизма с ослабленной иммунной системой и нарушения барьерных механизмов РС. При этом способствующими факторами являются: нарушение обмена веществ, соматическая патология, хронические инфекции, гипофункция яичников, стресс, травма, переохлаждение и перегревание, ожирение и интоксикации. Доминирующим фактором служит банальная инфекция, которая в современных условиях носит полимикробный характер.

Воспалительная реакция в органах-мишенях РС проходит в своем развитии общеизвестные стадии альтерации, экссудации и пролиферации. Процессы пролиферации возникают очень рано и усиливаются по мере длительности воспаления. При этом вовлекается эпителиальный компонент (железистый эпителий эндометрия, эндоцервикса, маточных труб, покровный — эктоцервикса и влагалища). При определенных условиях пролиферация бывает избыточной, с образованием грануляционной ткани, а иногда — патологической. В итоге в органах-мишенях РС возникают диспластические процессы в слизистой оболочке, пролиферация и атипизм железистого эпителия эндоцервикса. Воспалительная реакция в строме сопровождается дистрофическими процессами в клетках паренхимы, а при длительности

процесса — развитием соединительной ткани, склерозом сосудов, нарушением биохимизма и функции органа.

Воспаление, ограниченное эндоцервиксом (*эндоцервицит*), может протекать в острой и хронической формах, сопровождаться эпидермизацией (плоскоклеточной метаплазией), которая возникает в результате пролиферации базальных клеток (расположены под высоким цилиндрическим эпителием) с последующей дифференцировкой клеток. Распространение воспалительного процесса с эндоцервикса на экзоцервикс ведет к эксфолиации ее МСЭ, возникновению истинной эрозии с последующим превращением в псевдоэрозию. Однако в последние годы роль воспалительной реакции в генезе цервикальных эктопий пересмотрена. Воспаление не является главным, а носит второстепенный и не всегда обязательный характер. Согласно современным взглядам, развитие эктопии на ШМ носит сложный, чаще дисгормональный, характер при одновременном участии иммунных факторов.

Цервикальный эпителий эктопии или участки зоны трансформации (эпидермизации) в кислой среде влагалища рано или поздно подвергаются воспалительной реакции. Плоскоклеточная метаплазия является не прямой и проходит стадию незрелой и зрелой метаплазии, часто сопровождается диспластическими изменениями. Однако предраковые состояния ШМ не являются особенностями, присущими только эндо-, экзоцервициту или псевдоэрозии. Дисплазии (базальноклеточная гиперактивность) могут возникать также на фоне лейкоплакии (дискератоза) из базальных и парабазальных клеток предшествующего МСЭ.

Современными исследованиями выявлен более высокий пролиферативный и пластический потенциал эпителия в очаге поражения ШМ в виде эндоцервикоза у больных с признаками инфицирования нижнего отдела половой системы. При этом тенденцию к росту частоты предрака и РШМ объясняют ростом числа *инфекции, передающихся половым путем* (ИППП), как абсолютных патогенов.

Известно, что при дисплазиях ШМ происходит усиление пролиферативной активности клеток, отмечаются изменения нуклеопротеидов, синтеза белков с последующим на-

рушением дифференцировки клеток. При этом адекватное активное противовоспалительное лечение после прогнозирования дисплазий является мерой профилактики РШМ. Наибольшее количество современных зарубежных и отечественных публикаций посвящено взаимосвязи абсолютных патогенов и патологии ШМ, а также проблемам, решениям и задачам, связанным с так называемым *синдромным ведением ИППП* при болезнях ШМ. Доказано, что данный подход имеет свои достоинства и недостатки, различную приемлемость для стран с разным экономическим развитием.

В возникновении предрака и РШМ наиболее значимой является *вирусная инфекция* в виде ВПЧ и ВПГ. Доказано, что ВПЧ является агентом, отвечающим за возникновение и прогрессирование предраковых состояний ШМ, при этом репликация вируса всегда связана с процессом дифференцировки эпителия и кератиноцитов. Он действует на начальных этапах канцерогенеза половых путей. Через иммуносупрессию ВПЧ может взаимодействовать с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а с ВПГ — синергично, но на более поздних стадиях болезни. Общеизвестно, что профессия дисплазии в рак — сложный и многоступенчатый процесс, протекающий с участием двух групп кофакторов: вирусной (ВИЧ, ВПГ, цитомегаловирус) и невирусной природы (предвестники ВПЧ-инфекции — хламидии, гонококки, трихомонады, трепонемы; сексуальные факторы; возраст; курение; гормональный статус и беременность; использование оральных контрацептивов; эндометриоидная болезнь; облучение шейки матки; дефицит витаминов А, С, Р-каротина, фолиевой кислоты; тип гистосовместимости).

Л. М. Исакова (1990) и И. М. Иванова (1998) провели комплексное исследование женщин с патологией ШМ на выявление цитоморфологическим методом ВПЧ. Была доказана высокая частота существования субклинических форм ВПЧ-инфекции, широкий спектр ее клинических проявлений, связь последних с дисплазией разной степени выраженности и зависимость клинических особенностей течения от тяжести предопухолевого процесса.

За последнее десятилетие появилось большое количество сообщений, посвященных изучению *герпетическихпораже-*

ний генитального тракта и их связи с онкологическими заболеваниями. В результате выполненных вирусологических, серо-эпидемиологических, иммунологических, молекулярно-биологических исследований установлена способность ВПГ-2 индуцировать хромосомные аберрации и трансформацию клеток, проявляя свою канцерогенность. Длительно персистируя в тканях, вирус выступает в роли кофактора в индукции опухолей у человека. Исследования, проведенные у человека Я. В. Бохманом (1989), Т. А. Посевой (1991), констатировали, что у 81 % больных РШМ, у 72 % — дисплазиями и у 81 % — промискуитетной группы (начало половой жизни до 16 лет с частой сменой половых партнеров) выявляются антитела ВПГ-2.

Хламидийная инфекция занимает одно из первых мест в структуре ИППП. Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, обладающие тропизмом к эпителиальным клеткам. Их этиологическая роль в генезе первичных цервицитов доказана. Установлено, что хламидийная инфекция сочетается с заболеваниями ШМ в 49 % случаев, а частота выявления антител к хламидиям при предраке и РШМ значительно выше, чем у здоровых женщин.

Тем не менее многие аспекты взаимосвязи хламидийной инфекции и заболеваний ШМ еще окончательно не выяснены и требуют комплексного подхода не только к диагностике, но и к их лечению. Ясно одно, что инфицирование хламидиями наступает в период персистирования доброкачественных заболеваний ШМ (эктопии, различные стадии метаплазии) либо в постдеструктивном периоде лечения лейкоплакий, эндометриоза, кондилом.

Менее изучена проблема сочетания заболеваний ШМ с другими патогенами (*трихомонада, грибы, анаэробы, микоплазма*). Установлено, что они самостоятельно либо в сочетаниях с другими возбудителями могут вызывать в органе-мишени (ШМ) специфическую воспалительную реакцию. Известно, что многие из них являются комменсалами (обитателями) нижнего отдела полового тракта. Однако при определенных общих и местных условиях у женщин, страдающих иммунодефицитами и гормональным дисбалансом, указанные возбудители могут вызывать заболевания, в т.ч. и в ШМ.

Проблема регуляции фертильности. Имеет не меньшее онкологическое значение в разных возрастных периодах у женщин, использующих современные методы контрацепции. Известно, что роды и, особенно, аборт после 40 лет в 2,2 раза повышают риск рака молочной железы. В пременопаузе возрастает также частота ановуляции и гиперстимуляции овуляции. Поэтому у женщин до 40 лет основным инструментом профилактики гинекологического рака является устранение ановуляции и лечение эндокринного бесплодия. После 40 лет гормональная терапия должна быть направлена на снятие в тканях-мишенях гиперэстрогенного влияния и ликвидацию гиперстимуляции овуляции.

Проведение последней всегда сопряжено с рядом трудностей из-за множества противопоказаний в этой возрастной группе. Доказано, что стероидная контрацепция в 1,5—2,5 раза снижает риск рака яичников, эндометрия, молочных желез. Вместе с тем установлено, что использование КОК, особенно в promискуитете, может повышать риск развития предраковых заболеваний и карциномы ШМ *in situ*. Это связывают с более тщательным проведением сопутствующего цитологического скрининга.

Внутриматочные спирали (ВМС) не повышают риска предрака, РШМ, рака яичников, молочной железы. Реактивные изменения (11 % больных) в эндо-, эктоцервиксе, эндометрии при длительном (более 60 мес.) применении ВМС возникают на воспалительном фоне и носят транзиторный характер.

Гормональный гомеостаз. В РС женщины в поддержании гормонального баланса принимают участие как центральные, так и периферические звенья регуляции, функционирующие по механизму положительной и обратной связи.

Различные факторы внешней и внутренней среды, как правило, сопровождаются нарушением гормонального равновесия в РС, явной (клинической) или скрытой (субклинической) менструальной дисфункцией, градируемой по степени тяжести:

- НЛФ;
- чередование НЛФ с ановуляцией;
- стойкая ановуляция;

- гипоменструальный синдром;
- вторичная и первичная аменорея.

Большинство воспалительных заболеваний придатков матки (острая стадия, ремиссия) сопровождается гипофункцией яичников (чаще типа НЛФ со снижением уровня прогестерона в крови). *Недостаточность желтого тела* как патологическое состояние яичников развивается у 50 % больных на фоне различной степени выраженности гипоестрогении.

Ановуляторные циклы могут сопровождаться как повышением эстрогенного фона (персистенция фолликула), так и его снижением (атрезия фолликула).

Г. Г. Сорокина (1983) у 73,9% больных с заболеваниями ШМ выявила гиперпродукцию эстрогенов. Была констатирована прямая зависимость возникновения пролиферативных процессов в эктоцервиксе от их уровня в плазме крови, с одной стороны, и состояния иммунной системы — с другой.

При эндоцервикозах А.С.Прозоров (1997) выявил снижение содержания в крови эстриола и последовательное увеличение концентрации данного гормона в зависимости от длительности и степени тяжести цервикальной эктопии. Была также показана тесная морфофункциональная взаимосвязь резервных клеток цилиндрического эпителия и плоскоклеточной метаплазии.

Менструальная дисфункция при доброкачественных и предраковых заболеваниях ШМ сопровождается не только изменением гормонального профиля в организме, но и *обмена нуклеотидов* в органах-мишенях. Общеизвестно, что изменения в системе протогормонов (цАМФ) органов-мишени РС женщины вызывают нарушения пролиферации и нормальной дифференцировки клеток. А нарушения гормонального баланса (НЛФ и ановуляция) всегда сопровождаются уменьшением концентрации клеточного субстрата. При этом выявлен ступенчатый (постепенное снижение) градиент количества рецепторов по направлению от дна к области ШМ. Поражение рецепторного аппарата способствует нарушению реализации гормонального влияния на эктоцервикс и развитию в нем патологии.

Доминирующая роль гормонального дисбаланса в генезе развития эктопии в настоящее время общепризнана. Это подтверждается данными морфологических исследований. Изучение морфологии цервикального канала при эндоцервикозе выявило высокую частоту (48,3 %) гиперпластических процессов дисгормонального характера и в меньшей степени — воспалительных. При этом стало очевидным, что характер изменений гормонального гомеостаза может и во многом определяет тактику ведения данного контингента больных. Сохранение овуляции при различных формах патологии РС, сопутствующих заболеваниям ШМ, является одним из условий восстановления данного гомеостаза.

Вместе с тем в отдельных случаях при менструальной дисфункции у женщин в репродуктивном возрасте и в постменопаузе, протекающей с ановуляцией, в пограничной зоне ШМ выявляют преимущественно незрелую метаплазию при отсутствии нарушений гормонального баланса.

Таким образом, устранение имеющихся дисгормональных нарушений с восстановлением цикличности в системе гипофиз—гипоталамус—яичники (ГГЯС) является одним из неперемных условий нормализации эндокринного гомеостаза. Это способствует ликвидации заболеваний ШМ и профилактике РШМ.

Иммунологический гомеостаз. В патогенезе предопухолевых и опухолевых заболеваний ШМ существенное значение придают клеточным и гуморальным иммунологическим процессам в организме. Считают, что иммунные механизмы во многом обуславливают состояние противoinфекционной резистентности, тяжесть и длительность течения ДФЗ и предраковых заболеваний ШМ и их исход.

В настоящее время появляется все больше данных о роли гормонов в управлении иммунологическими реакциями. В свою очередь, тимус оказывает влияние на процессы созревания и дифференцировку клеток в эндокринной системе, реализуя это влияние через гипоталамус. Гиперэстрогения при заболеваниях ШМ повышает пролиферативный потенциал МСЭ эктоцервикса, возникновение клеток-мутантов, которые при иммунном повреждении не погибают, а являются источником клеток патологического строения.

Общеизвестно, что иммунная система принимает активное участие в профилактике многих заболеваний и существенно влияет на течение уже имеющихся патологических процессов. Изучение иммунологических нарушений при воспалительных и опухолевых заболеваниях ШМ выявило прогрессирующее подавление Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных с цервицитом, предраком и РШМ.

Вторичное банальное воспаление в органе (ШМ) чаще формируется у женщин с дефицитом В-клеток, низким уровнем в крови IgM и подавлением фагоцитарной активности лейкоцитов.

При дисплазиях ШМ в настоящее время доказано увеличение в периферической крови абсолютного количества лимфоцитов, преимущественное угнетение системы Т-клеточного и значительные изменения местного гуморального иммунитета. Степень изменений последнего коррелирует со степенью морфологических нарушений в органе-мишени РС. Однако при эндоцервикозе отдельное изучение только местного секреторного иммунитета (иммуноглобулины классов А, G, М) не выявило значительных изменений концентраций IgA и IgG в цервикальной слизи по сравнению со здоровыми женщинами. Это свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса в ШМ в случаях неосложненных эндоцервикозов, подтверждая еще раз дисгормональное их происхождение.

Доказано, что традиционное противовоспалительное лечение с применением антибиотиков и антисептиков обычно усугубляет имеющиеся иммунные нарушения. Поэтому воздействие на измененные звенья иммунной системы и восстановление иммунного гомеостаза в организме при патологии ШМ являются особо важными. Тем более что указанные изменения органа-мишени протекают при сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии с индуцированным иммунодефицитом.

Таким образом, проведенный анализ значимости отдельных факторов риска заболеваний ШМ показал, что как ДФЗ, так и предраковые заболевания органа-мишени возникают, персистируют, прогрессируют (регрессируют) в организме

женщины при наличии изменений основных параметров гомеостаза — гормонального, иммунного, биохимического (метаболического), микроциркуляторного — и обусловлены наличием других сопутствующих патологических состояний. При этом они имеют свои патогенетические и патофизиологические особенности и носят полиэтиологический характер.

В заключение раздела необходимо подчеркнуть исключительную важность **основных причинно-следственных связей (полиэтиологичность) возникновения и развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. При этом поражение органа-мишени репродуктивной системы (шейка матки) должно рассматриваться как местное проявление общего заболевания, в основе которого лежат нарушения нервно-трофических процессов и изменения состояния организма в целом.**

Знание представленных данных необходимо для выработки наиболее правильного подхода к выбору метода лечебного воздействия, имеющего и профилактическую направленность от РШМ, и как средство оптимизации репродуктивной функции женщины.

Методы лечения доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки

Лечение фоновых и предраковых заболеваний ШМ составляет неотъемлемую часть вторичной профилактики рака органа. В итогах дискуссии по некоторым теоретическим и практическим аспектам проблемы неопухолевых заболеваний ШМ, проведенных на страницах журнала «Акушерство и гинекология» (1984) высказано сожаление, что в ней не нашли достаточного отражения многие современные методы лечения указанных поражений ШМ. Последующие 15 лет ликвидировали этот пробел, т.к. были разработаны, апробированы и внедрены в широкую клиническую практику многие новые методы.

Я. В. Бохман (1986, 1989) как ведущий отечественный онколог-гинеколог впервые сформулировал *общие принципы*

планирования лечения болезней ШМ. Лечение должно предусматривать:

- устранение тех изменений в организме, которые способствуют их возникновению и поддержанию длительного течения;
- профилактику перехода в более выраженный патологический процесс;
- отказ от агрессивного подхода в выборе методов терапии и использование у женщин молодого возраста (по возможности) органосохраняющих и щадящих вмешательств;
- необходимость тщательного соблюдения принципа онконастороженности при определении длительности лечения (продолжительность консервативных воздействий не должна превышать более 2—4 нед.);
- ликвидацию патологического очага на ШМ;
- надежность обеспечения излечения.

Традиционно все методы лечения патологии ШМ принято подразделять на консервативные и хирургические. В свою очередь консервативные методы делятся на *фармакотерапевтические* и *немедикаментозные (физиотерапевтические, нетрадиционные)*.

Хирургическое лечение предполагает выполнение или *локальной деструкции ШМ* (любой вариант), или *радикального оперативного вмешательства* (конизация, эксцизия ШМ, собственно радикальные операции).

Фармакотерапия. Консервативное лечение патологии ШМ освещено в литературе недостаточно. Наиболее изучено противовоспалительное лечение, определено его место и эффективность.

Противовоспалительное лечение. Его проводят путем местного воздействия медикаментов на патологический очаг. Положительный клинический эффект от такого лечения обычно наблюдается в 17-90% случаев. Есть мнение, что указанный метод терапии является только методом подготовки органа (в комплексной терапии) при проведении его деструкции либо средством реабилитации после нее. Тем не менее противовоспалительное лечение может быть вариантом самостоятельной терапии (фоновые и предраковые за-

болевания ШМ воспалительного генеза) при системном его проведении.

В современной практической медицине широко используется моно- и полифармакотерапия. Для осуществления рациональной фармакотерапии необходимы: учет причин и аггравирующих факторов, основных звеньев патологического процесса и его тяжести, возможной обратимости; определение цели лечения и способов ее достижения (этиологическое, патогенетическое или только симптоматическое лечение) с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств; осуществление индивидуализации лечения на основе адекватного контроля и определения его терапевтического и возможного побочного действия.

Для *монотерапии* медикаментами существуют определенные *показания*: умеренная степень тяжести болезни, амбулаторное проведение, первый и третий этап ступенчатой терапии, поддерживающее лечение, точно известный возбудитель.

Полифармакотерапию чаще используют в стационаре (амбулаторно), если имеются тяжелые осложненные состояния, резистентность возбудителя, заведомо известная невозможность получения положительного эффекта от монотерапии, потенцирование свойств препаратов с разным механизмом действия.

Противовоспалительная терапия при заболеваниях ШМ всегда предполагает осуществление **антибактериальной терапии**. При данной патологии она может выполняться по различным принципам, разными методами и способами (антибиотики и антисептики, эндосоматическое и эписоматическое применение, носить общий и местный характер, иметь лечебную и профилактическую значимость).

Цель местной антибактериальной терапии — предупреждение генерализации инфекции, снижение микробной популяции в очаге, профилактика супер- и реинфекции или вторичного инфицирования биотопа, восстановление сингенной (нормальной) микрофлоры биотопа. Для подавления активности возбудителя в биотопе используют местное применение антисептиков, антибиотиков, их комбинацию, механическую и химическую очистку инфекционного оча-

га, иммунотерапию. Для профилактики инфицирования приоритет должен отдаваться антисептикам. Большинство микробиологов и клиницистов считают, что условиями эффективности антибактериальной терапии являются точное типирование возбудителя и знание его чувствительности к химиопрепаратам и антисептикам, особенности биотопа и макроорганизма в целом. Этот вид лечения не избавляет больных полностью от фонового и/или предракового заболевания ШМ, но может способствовать регрессии дисплазии, уменьшению размеров патологического очага, устранению сопутствующего воспаления.

При ИППП антибактериальная терапия может проводиться с помощью синдромного подхода (реже) или чаще после точного типирования возбудителя (моноинфекция) либо возбудителей (ассоциация) с соблюдением всех правил их лечения (протокол) согласно нозологической формы.

Таким образом, противовоспалительная и антибактериальная терапия при заболеваниях ШМ должна носить комплексный характер. Такой подход позволяет более объективно решать вопрос индивидуального подбора оптимальных для данной больной лечебных воздействий в зависимости от выявленной клинико-морфологической формы заболевания.

Гормональное лечение. Основываясь на исследованиях клиницистов и морфологов о высокой значимости при поражении ШМ изменений гормонального гомеостаза, возникает необходимость устранения этих нарушений. Основным ключевым вопросом при этом является восстановление цикличности (овуляторный цикл), фертильности (при бесплодии) и лечение гормонозависимых заболеваний и синдромов, сопутствующих патологии ШМ. При этом конкретная программа гормонального лечения (в алгоритме терапии заболеваний ШМ) должна определяться находками у каждой больной при проведении комплексного диагностического скрининга. Терапия всех форм менструальных нарушений преследует подавление абсолютной или относительной гиперэстрогенности и пролиферативного потенциала эндо- и эктоцервикса.

В. П.Сметник и соавт. (2001) приводят шесть основных причин НЛФ (наиболее частая форма нарушений МЦ) и в

соответствии с этим предлагают заместительную терапию гестагенами, КОК, кломифеном, хориогонадотропином, пергоналом в сочетании с хориогонадотропином, лечение гиперпролактинемии и гиперандрогении.

Общеизвестно несколько основных методов **лечения ановуляции**. В настоящее время благотворное клиническое и регрессивное влияние *гестагенов* (норколут) на измененный эндометрий при имеющихся нарушениях, сопутствующих поражению ШМ, твердо доказано. Тем не менее препарат может вызывать и одновременное развитие гиперпластических процессов в эндоцервиксе или их прогрессирование, если они имеются (нежелательный побочный эффект). Это ограничивает его применение. Доказано, что при внутреннем эндометриозе норстероиды и КОК также могут стимулировать пролиферативные процессы в эндоцервиксе. Однако кратковременная (3—6 мес.) гормонотерапия указанными препаратами накануне деструкции ШМ может существенно улучшить ее результаты. *Норстероиды* (особенно новых поколений) у 93—96 % больных эффективно восстанавливают ритм менструаций независимо от метаболического фона, восполняют дефицит эндогенного прогестерона при НЛФ (но не при ановуляции), улучшают иммунный баланс женщин.

Кроме норстероидов, для лечения заболеваний ШМ и нарушений МЦ широко используют другие *прогестагены* (левоноргестрел, гестоден, дезогестрел, норгестимат), входящие в состав КОК. Они обладают различной прогестероновой, андрогенной активностью и разным индексом их селективности (сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов). При воспалительных заболеваниях гениталий (включая нижний отдел полового тракта) и поражениях шейки матки КОК оказывают протекторное действие за счет уменьшения объема менструальной кровопотери и изменений шеечной слизи. Поэтому проводить противовоспалительную терапию наиболее целесообразно на фоне комбинации ее с КОК (реже) или использовать их на последующих этапах системного подхода к лечению.

Бифазные КОК (антеовин, милване, грациал) являются относительно высокоэстрогенными и обладают слабым ан-

тиандрогенным эффектом. Они способны, кроме блока овуляции (влияние через ГГЯС), вызывать улучшение дифференцировки МСЭ эктоцервикса (эпителий в обе фазы МЦ строится до поверхностного слоя). Повышение барьерных свойств МСЭ, улучшение течения сопутствующих заболеваний особо выгодно при поражении ШМ. По рекомендациям экспертов ВОЗ, фоновые заболевания ШМ (псевдоэрозии) не являются противопоказанием к применению КОК. При этом имеют значение длительность применения, возраст женщины и вид применяемого КОК. Доказано, что использование указанных препаратов в большинстве случаев является средством монотерапии эктопий ШМ у молодых женщин либо подготовительным этапом перед щадящей деструкцией (солковагин).

Методом выбора для лечения таких женщин могут быть и *трехфазные КОК* (три-регол, триквилар, тризистон, тримерси, тринордиол) при длительности применения 6—12 мес. Использование *монофазных оральных контрацептивов* в пределах 6 мес. не приводит к прогрессированию заболевания. Превышение этого срока обычно способствует развитию в эктопиях дистрофического процесса, препятствующего эпидермизации.

Увеличение длительности терапии указанными препаратами при цервикальных эктопиях у женщин может вызвать усиление метапластической активности, возможность развития дисплазий и их трансформацию в интраэпителиальный рак.

В современных условиях (при соблюдении определенных правил) использование КОК при эктопиях ШМ возможно без ущерба для здоровья женщины и применяется с осторожностью при наличии высокого пролиферативного потенциала (дисплазии).

Иммунотерапия. Показатели иммунной системы у здоровых женщин в динамике МЦ и их зависимость от возраста и эстрогенной насыщенности организма в настоящее время достаточно изучены. Установлено, что они зависят от наличия сопутствующих в организме гиперпластических, воспалительных заболеваний и дисфункциональных маточных расстройств.

Несмотря на доказанность взаимосвязи гормонального и иммунного гомеостазов, *иммуномодулирующая терапия при заболеваниях ШМ* практически не освещена в литературе. При поражении органа патологическим процессом (самостоятельные нозологические формы) или сочетании его изменений с вышеуказанными заболеваниями, как правило, наблюдается *вторичный иммунодефицит*. Он является фактором риска развития заболеваний ШМ фонового характера, способствует формированию предраковых состояний и ухудшает результаты проводимого лечения, влияя на частоту рецидивов.

Вопросы общей иммунокоррекции детально освещены в специальных руководствах. Необходимость нормализации иммунного статуса при поражении ШМ не вызывает сомнений. При этом предпочтительна комбинированная иммунокоррекция. Она способствует нормализации нарушенных параметров гомеостаза, является фактором заживления и профилактики рецидивов. Доказано, что цитомедины (*тималин, тактивин*) в комбинации с другими факторами (гормоны, операция, локальная деструкция) способствуют компенсации иммунных нарушений, положительно влияют на центральные органы эндокринной регуляции (гипоталамическая ось), повышают частоту наступления клинико-морфологического эффекта на 29 %, а в комбинации с *α-токоферола ацетатом* оказывают резко выраженный антиоксидантный эффект. Положительное влияние назначения цитомединов после оперативных вмешательств с целью улучшения результатов в настоящее время доказано.

Не меньшее значение в регуляции измененных параметров иммунной системы занимает проводимая сопутствующая гормональная терапия. Известно, что гестагены при Дисфункциональных маточных расстройствах могут вызывать значительное подавление активности В-компонента иммунной системы при отсутствии существенных изменений в Т-звене. В то же время монофазные КОК, содержащие норстероиды (демулен и аналоги), обычно усугубляют только имеющийся при этом состоянии Т-клеточный иммунодефицит. При лейомиоме матки и гиперпластических процессах эндометрия гестагены и прогестагены ока-

зывают позитивное влияние на клеточно-опосредованный иммунитет.

Морфологические изменения в органе-мишени (ШМ) при заболеваниях всегда сопровождаются нарушением не только защитной функции МСЭ, но и цилиндрического эпителия (повреждение шеечных желез). Это влечет изменения шеечной слизи и местного *противоинфекционного иммунитета, включая интерфероновый*. Поэтому в комплексное этапное лечение обязательно включают различные по характеру и способам воздействия средства его улучшения.

Все назначения в совокупности (средства общего и местного иммунного воздействия) устраняют при поражении ШМ иммунологические расстройства и повышают эффективность лечения.

Антиоксидантная (АО) защита и торможение перекисного окисления липидов. Коррекции указанных нарушений в комплексном лечении гинекологических и онкологических заболеваний придают большое значение. Так, при изучении эффективности *витамина Е* при лечении неспецифического цервицита и эпителиальных дисплазий ШМ выявлено устранение нарушений иммунной системы по четырем показателям. Снижение частоты патологических выделений (улучшение клинического течения болезни) уменьшилось с 23 до 12 % случаев.

Значимость *витамина А* и других *каротиноидов* при патологии РС и болезнях ШМ общепризнана. Доказано, что они влияют на процессы размножения и роста, обмен белков, липидов и углеводов, синтез стероидов и нуклеиновых кислот, принимают участие в регенерации эпителиальных тканей, регулируют процессы рогообразования в эктодермальных тканях. Поэтому указанные препараты витамина А (ретинол-ацетат, аевит, каротинокапс, эйконол, эйкален, аекол, тривит, антиоксикапс, азеликапс и др.) широко рекомендуют для комплексного лечения больных с гормональным и иммунным дисбалансом на разных этапах.

Проведение фармакотерапии при болезнях ШМ всегда должно дополняться **системным патогенетическим лечением сопутствующих гинекологических заболеваний по нозологическим формам согласно общепринятым установкам.**

Химическая коагуляция. Применение для лечения заболеваний ШМ у молодых нерожавших женщин химических лекарственных прижигающих средств мало изучено. Ранее для этих целей использовали жидкость Карчаули, Гордеева, серебра нитрат, йод. Позднее была доказана эффективность применения *ваготила* для лечения фоновых поражений ШМ. Установлено, что кроме избирательных коагуляционных свойств и способности отторгать клетки некротических тканей препарат оказывает сильный бактерицидный эффект и трихомоноцидное действие, суживает сосуды и нормализует биоценоз половых путей. Однако он вызывает коагуляцию только поверхностного слоя эпителия, способствует формированию предраковых изменений при дискератозах, а частота рецидивов составляет 7,5 % случаев, что ограничивает его применение как коагулянта.

В современных условиях препарат можно применять только ограниченному контингенту женщин (небольшие эктопии у нерожавших с нарушенной экологией влагалища в виде дисбиоза).

Новым препаратом для проведения химической коагуляции является *солковагин* (Швейцария). Это смесь органических кислот, которая избирательно коагулирует цервикальный эпителий. Круг показаний для использования препарата определен в аннотации. Наряду с его эффективностью установлен основной недостаток — неспособность коагуляции цервикального эпителия в эрозийных железах. Это обычно приводит к рецидиву эктопии. Для получения оптимальных результатов солковагин-коагуляцию сочетают с гелий-неоновым лазером (ГНЛ), а дополнение ее дифференцированной реабилитацией (с учетом нарушений гомеостаза) у нерожавших и мало рожавших женщин при небольшом размере патологического очага (не более 3Л диаметра) и сохранении ее формы повышает эффективность лечения с 73,3 до 93,5 % случаев. Тем не менее многие клинические аспекты химической коагуляции солковагином при данной патологии еще далеки от разрешения.

Немедикаментозные средства. Занимают ведущее место в осуществлении вторичной профилактики гинекологических заболеваний, восстановительном лечении женщин их

перенесших, а также при реабилитации оперированных больных.

Среди немедикаментозных методов лечения в последние 20 лет особо разрабатывается проблема использования *лазерного излучения*. Оно нашло широкое применение в клинической медицине и в гинекологии. Традиционно лазерное излучение делят на *низкоинтенсивное (НИЛИ)* и *высокоэнергетическое*.

Среди НИЛИ наибольшей популярностью у клиницистов пользовался ГНЛ (1970-1980-е годы), инфракрасный лазер (1990-е годы) и другие виды (гелий-кадмиевый — ГКЛ, ультрафиолетовый, аргоновый, лазеры на парах меди). Каждый из них имеет свои особенности применения.

Биомеханизмы действия НИЛИ на уровне целостного организма сложны и многообразны. Влияние данного лечебного и профилактического фактора реализуется на разных уровнях — от молекулярного (внутриклеточного) до органа, системы и всего организма. Реакции организма на НИЛИ базируются на первичных физико-химических процессах (взаимодействие энергии лазерного излучения с биоструктурами) и нейрогуморальных механизмах (функциональное состояние систем организма), осуществляющих нервную и гуморальную регуляцию реакций адаптации, компенсации и восстановления.

В конечном итоге, низкоинтенсивные лазеры усиливают биоэнергетические и биосинтетические процессы в организме. Эффекты от их реализации следующие: стимуляция обмена веществ и работы яичников, нормализация микроциркуляции, десенсибилизирующее действие, повышение устойчивости биотканей к воздействию патогенных агентов, снижение порозности сосудистой стенки, улучшение иммуногенеза, дегидратационное и тромболитическое действия, анальгетический эффект, противовоспалительное действие, снижение патогенности микробного фактора с повышением его чувствительности к действию антибактериальных средств.

Многообразное действие *ГНЛ* и способность стимулировать регенерацию физиологическим путем обусловили широкое применение его при лечении поражений ШМ. При этом ГНЛ используют как самостоятельный метод лечения

(монотерапия), в комбинации с рядом других воздействий (политерапия) или как средство реабилитации после деструктивных методов лечения. Установлено, что маломощные лазеры ускоряют процессы заживления, очищают раневую поверхность от некротических масс, стимулируют созревание грануляционной ткани в 2—3 раза быстрее по сравнению с заживлением в обычных условиях, сокращают сроки выздоровления.

При дисплазиях ШМ данный вид лазеров в терапевтических плотностях мощности способствует угнетению митотической активности клеток эпителия. Противовоспалительный эффект, нормализация нарушений гормонального и иммунного гомеостазов, позитивные гемокоагуляционные сдвиги позволяют считать НИЛИ патогенетически обоснованным методом лечения патологии органа-мишени РС с эффективностью до 85,3 % случаев.

Использование в клинической практике и в консервативной гинекологии *ГКЛ* и его комбинации с *ГНЛ* при различной патологии является относительно новым. Доказано, что *ГКЛ* положительно влияет на углеводный и пластический обмен, функцию надпочечников и яичников, тормозит перекисное окисление липидов, стимулирует АО-защиту в организме больных, страдающих нейроэндокринными заболеваниями вульвы. Эффективность метода составляет 74 % случаев.

В последнее десятилетие в клиническую практику интенсивно внедряется для лечения различной гинекологической патологии *инфракрасный лазер*, который имеет множество преимуществ перед *ГНЛ*.

Таким образом, использование НИЛИ при лечении заболеваний ШМ является перспективным методом немедикаментозной терапии.

Методы радикального лечения. Радикальными считают методы лечения ДФЗ и предраковых заболеваний ШМ, которые обеспечивают разрушение (деструкцию) патологического очага в пределах здоровых тканей с последующим восстановлением функционально полноценного МСЭ.

Ранее благодаря существованию агрессивного направления в лечении предопухолевых процессов деструктивные

методы занимали ведущее место и использовались как самостоятельный вид терапии. Но в связи с определенными недостатками, внедрением органосохраняющих методик и системного подхода как к диагностике, так и лечению в последние годы их чаще применяют в комбинации с другими средствами.

Перечень деструктивных методов терапии патологии ШМ весьма велик и колеблется от химической коагуляции, диатермо-, крио- и лазерхирургии до собственно радикального хирургического вмешательства.

Диатермоэлектрохирургия. Это разрушение патологического очага с помощью высокочастотного электрического тока. При этом подразумевают выполнение ее в виде двух вариантов — *диатермоэлектрокоагуляции (ДЭК)* и *диатермоэлектроконизации, или эксцизии (ДЭЭ)*. Каждый способ имеет свои показания, условия, технику выполнения, достоинства, недостатки, осложнения, разную степень радикальности, значимость и эффективность. В техническом плане в клинической практике применяют монополярную, биполярную биактивную и биактивную коагуляцию в растворе электролита. В отношении показаний к выбору способа диатермоэлектрохирургии в разных странах существуют разные подходы.

В странах СНГ ранее широко использовалась и используется по настоящее время при фоновых заболеваниях диатермокоагуляция ШМ, но при условии отсутствия деформаций органа, молодом возрасте пациентки, незавершенности репродуктивной функции. Е. Е. Вишневская (1994) допускает ее применение и при сопутствующей дисплазии I—II степени у молодых (до 40 лет) женщин, которые еще планируют роды.

За рубежом диатермоэлектрохирургическое лечение проводят в виде *фульгурации* (реже), *эксцизии* (наиболее часто) при наличии дисплазий (цервикальных интраэпителиальных неоплазий) ШМ умеренной и высокой степени, включая внутриэпителиальный рак с диагностической и лечебной целью.

Указанные процедуры можно проводить накануне очередной менструации. Это уменьшает частоту возникновения в последующем периоде посткоагуляционного эктоцерви-

кального эндометриоза. Вместе с тем доказано, что если ДЭЭ шейки матки выполняют в фазу пролиферации МЦ, то частота других осложнений (кровотечения) значительно ниже, а гормональные параметры и клиническое течение очередного МЦ в дальнейшем приближаются к физиологическим. Характер относительно выраженных морфологических изменений в ШМ после диатермоэлектрохирургии достаточно изучен, как и особенности клинического течения ожоговых ран. Доказана высокая эффективность метода (79,5—98 %).

Использование указанного метода радикального лечения патологии органа позволило в разные годы оздоровить большое количество женщин, страдавших фоновыми и предраковыми заболеваниями. Тем не менее у 7,6—10 % больных с выявленным РШМ в анамнезе имелась перенесенная ДЭК. На сегодняшний день изучены многочисленные осложнения диатермоэлектрохирургии. Доказано, что эксцизия при лечении заболеваний ШМ наряду с высокой эффективностью имеет и большое количество различных по характеру и срокам возникновения побочных действий, достигая 47,2 % случаев. Поэтому более худшие результаты, получаемые при использовании электрического тока высокой частоты, относительно большое число неудач в лечении и отрицательное влияние на менструальную и детородную функцию женщины делают актуальным поиск более подходящих (в сравнительном аспекте) методов терапии поражений ШМ.

Криодеструкция. Является одним из наиболее эффективных методов лечения фоновых и предраковых заболеваний ШМ. Суммарная эффективность метода оценивается разными авторами от 74 до 98 %.

Метод основан на использовании для деструкции тканей ШМ низких температур жидкого или закиси азота. Основы холодовой деструкции в тканях ШМ в настоящее время хорошо изучены и базируются на сложном механизме получения °чага колликвационного ишемического некроза вследствие необратимой деструкции клеток при их замораживании и оттаивании.

Криогенную деструкцию используют для лечения ДФЗ и предраковых заболеваний ШМ как впервые в жизни жен-

щины (базисный метод выбора), так и в качестве альтернативного метода при отсутствии эффекта от лечения другими средствами. Она оказывает не только местное воздействие на ткани органа, но и общее — на целостный организм и его РС через рецепторы ШМ.

В результате криовоздействия на иммунную систему оно способно вызывать эффект иммуностимуляции, нормализовать гормональный гомеостаз. Поэтому метод относительно часто используют как базисный при сочетании болезней ШМ и инфертильности (цервикальный, яичниковый фактор), а также при невынашивании беременности.

Методика криогенного лечения в современных условиях, показания, условия, клиническое течение полностью изучены и разработаны. Установлена зависимость глубины холодового повреждающего действия и его эффективности от используемой температуры, экспозиции, формы криозонда, обширности поражения, нозологической формы, степени тяжести, локализации процесса, кратности выполнения, возраста больной.

Криодеструкцию можно выполнять в любую фазу МЦ, но идеально — перед овуляцией. При замораживании наблюдается относительно медленный темп репаративной регенерации после операции, а также небольшая (50 %) глубина промораживания тканей ШМ по ходу цервикального канала. Метод имеет недостаточную эффективность при обширных поражениях органа, особенно при однократном выполнении, обеспечивает достаточно большой захват здоровых тканей вокруг.

С целью оптимизации процесса криодеструкции ШМ ее комбинируют с другими воздействиями: ультразвуком, гормонами, биостимуляторами, магнитами, НИЛИ, иглорефлексо- и аппаратной физиотерапией.

Малое количество осложнений в ходе и после операции, частота рецидивов (20 %), радикальность (до 98 %) и позитивное влияние на специфические функции женского организма, отсутствие рубцовых деформаций, стимуляция эластических свойств ШМ делают этот метод лечения заболеваний ШМ весьма перспективным в современной гинекологии и онкологии.

Высокоэнергетические лазеры. В настоящее время относительно часто и широко используют в оперативной гинекологии, онкологии и хирургии. Лазерные хирургические системы обеспечивают радикальность удаления патологического очага, сухое операционное поле, локальность воздействия, минимальное повреждение окружающих тканей, эффективный гемо- и лимфостаз, абластичность, высокую стерильность, минимальную инвазивность, эффективную вапоризацию и деструкцию. Для лазерной хирургии применяют установки на углекислотном (CO_2), неодимовом, гольмиевом и аргоновом лазерах.

Углекислотный лазер (длина волны 10,6 мкм) отличается незначительной проникающей способностью (50 мкм), высокой энергоемкостью, благодаря которой можно испарять (вапоризация) ткани в неограниченном объеме. Его применяют для рассечения, коагуляции (слабо выраженное действие) или выпаривания тканей. Механизм действия CO_2 -лазера, в отличие от диатермоэлектрохирургии и криовоздействия, основан на превращении в тканях световой энергии в тепловую. Образование тепла разрушает ткани в точке воздействия лазерного луча путем их коагуляции и одновременного испарения. Вследствие высокой адсорбции и незначительной теплопроводности тканей ШМ, а также малой проникающей способности лазера глубина термического некроза не превышает 100 мкм, и поэтому не возникает рубцевание. Достоинства данного вида деструкции в сравнительном аспекте с другими видами изучены большим количеством авторов. Они заключаются в минимальном повреждении тканей, более быстром заживлении раны без образования рубцов и стенозов цервикального канала при одновременной радикальности.

Наиболее часто CO_2 -лазер используют для лечения различных видов фоновых, предраковых заболеваний и интраэпителиального РШМ, особенно у нерожавших женщин и при незавершенности репродуктивной функции, а также при рецидивировании процессов после неэффективного прочего лечения вонкогинекологии. В механизме действия лазерного излучения клиницист часто преследует только местный эффект (удаление патологического очага) и не учитывает

возможность общих воздействий на организм в целом. Так, доказано его влияние на нейроэндокринную регуляцию МЦ в виде увеличения экскреции эстрогенов в 1,7 раза, а прогестерона — в 2 раза за счет воздействия на рецепторы ШМ и ГГЯС. Поэтому лазерхирургическое лечение наиболее целесообразно выполнять в первую фазу МЦ, а короткие сроки эпителизации часто способствуют полному заживлению уже к очередной менструации с одновременной нормализацией параметров овуляторного цикла. Методика выполнения CO₂-лазерной деструкции достаточно традиционна и изложена в ряде руководств с представлением параметров лазерного излучения.

В зависимости от методологических подходов к выполнению лазерхирургии выделяют лазерную *вапоризацию* и *конизацию*. Особенности морфологии заживления лазерных ожоговых ран в современных условиях подробно изучены. Они заживают с меньшей лейкоцитарной инфильтрацией раны, без лейкорреи, при сокращенной фазе экссудации и пролиферации. Сроки эпителизации при этом зависят от характера и размеров очага поражения на ШМ. МСЭ, вновь образующийся после хирургических лазеров, отличается более высоким гистологическим качеством, которого можно достичь проведением дифференцированной реабилитации.

Осложнения после лазерхирургии в виде кровотечения, вторичного инфицирования раны, синдрома коагулированной ШМ, эндометриоза относительно редки и частота их, приводимая разными авторами, варьирует.

Несмотря на большое количество достоинств лазерхирургии, все же следует выделить и недостатки: трудности получения поля некроза нужной и равномерной глубины, необходимость повторения процедуры при обширности процесса и главный изъян — невозможность проведения гистологического исследования после операции. Поэтому особо тщательно необходимо проводить полное клиническое дооперационное обследование.

В последние годы за рубежом и в отдельных клиниках России применяют лазерную конизацию ШМ, лишенную указанных недостатков.

Лазерхирургический метод лечения наиболее часто используют как самостоятельный вид воздействия при фоновых и предраковых заболеваниях ШМ без проведения последующей реабилитации, что, несомненно, влияет на результаты терапии. Эффективность лазерной хирургии при этом колеблется от 83,3 до 95,7 %, но при размере патологического очага менее 2 см.

За рубежом в настоящее время для лечения заболеваний ШМ широко применяют *методы радиоволновой хирургии (аппарат «Сургитрон»), лечение с помощью замораживающего микротомы (холодная ножевая конизация)* и др. В странах СНГ метод радиоволновой хирургии при поражениях вульвы, ШМ получает все большее распространение, несмотря на высокую стоимость аппарата.

Хирургические методы. Для устранения патологии ШМ в ряде случаев используют наиболее эффективные технологии собственно хирургического лечения. На специальном симпозиуме в рамках V Международного конгресса по вопросам репродукции (Хельсинки, 1992) были подведены итоги сравнительного изучения эффективности хирургических методов лечения предрака ШМ, отмечена высокая эффективность *хирургических операций (различные модификации ампутации ШМ, пластики ее), ДЭЭ и методов лазерной и криогенной хирургии.*

Такой интерес связан с современной тенденцией в онкологии отказа от максимального радикализма в пользу проведения функционально щадящих методов лечения. Она продиктована необходимостью ранней диагностики пре- и онкопроцессов, а также дает возможность сохранения специфических функций женского организма в молодом возрасте. Доказано, что указанные методы лечения ранней онкопатологии допускают проведение медицинской и социальной реабилитации, сохраняют фертильность у 37,5 % женщин.

Таким образом, приведенный выше далеко не полный анализ методов и способов лечебного воздействия на ШМ в условиях патологии свидетельствует об их большом разнообразии и необходимости дифференцированного индивидуального подхода к их выбору с учетом возможностей, достоинств и недостатков.

**Системный патогенетический подход
при проведении диагностики,
комплексной дифференцированной
терапии и реабилитации,
их значимость**

В настоящее время твердо установлено, что системный функциональный подход к изучению проблем физиопатологии РС с акцентом на отдельные ее звенья является адекватным и наиболее продуктивным. Основные положения системного подхода в гинекологии и онкологии сформулированы достаточно четко. *Он предполагает изучение внутренних логических связей между этиологией, патогенезом, факторами риска, скринингом, планированием лечения, прогнозом и реабилитацией больных.* Такой подход позволяет определить группы риска, уточнить состояние органа (диагностическая значимость), рано (своевременно) и целенаправленно планировать лечебные и профилактические мероприятия, включая реабилитацию.

Применительно к заболеваниям ШМ системный подход (в виде отдельных положений по разным частным проблемам) нашел отражение в ряде конференций и в отдельных публикациях. Однако сообщения с полным отражением множества аспектов лечения и реабилитации при фоновых и предраковых заболеваниях ШМ в настоящее время отсутствуют. Терапия указанной патологии должна носить *комплексный характер* — сочетать фармакологические и немедикаментозные воздействия. *Дифференцированное ее* проведение предполагает учет инфицированности гениталий и наличия в них воспалительных изменений, нарушений гормонального, иммунного и метаболического гомеостазов, а также изменений биоценоза половых путей. Лечение поражений ШМ должно быть *индивидуализированным*, с учетом нозологической формы заболевания (фоновое заболевание и/или предраковое состояние), возраста больной, архитектоники органа, завершенности репродуктивной функции женщины, ранее проведенного лечения, его эффективности и возможностей каждого метода терапии.

В большинстве случаев лечение гинекологических больных проводится по определенным *этапам*. Широко применяют метод двухэтапного ведения больных с фоновой и предраковой патологией: деструкция очага поражения на фоне химиотерапии сопутствующей инфекции (1-й этап) с обязательной нормализацией биоценоза половых путей (2-й этап).

Медицинская реабилитация. Для того чтобы любое лечение было успешным, показана восстановительная терапия и медицинская реабилитация. Это стадия оказания медицинской помощи для ликвидации последствий и остаточных явлений острых и хронических заболеваний, травм, восстановления нарушенных функций организма, трудоспособности и возможности самообслуживания. Программу медицинской реабилитации всегда составляют *индивидуально для каждой больной*. При всем многообразии существующих программ индивидуальная программа реабилитации больной должна быть:

- направленной на достижение конкретных целей данной больной;
- строго регламентированной по видам, силе, последовательности, времени воздействия и конкретного исполнителя;
- построенной на саногенетической основе;
- контролируемой как по технике, так и по результатам исполнения.

Вопросы медицинской реабилитации при патологии ШМ и при различных гинекологических заболеваниях были освещены на IV съезде акушеров-гинекологов РСФСР в Махачкале (1977).

Г.П.Коренева (1982) впервые выделила три уровня медицинской реабилитации при воспалительных заболеваниях женских половых органов: 1) клиническое выздоровление; 2) восстановление эндокринной функции половой системы; 3) восстановление адаптационно-защитных механизмов организма и репродуктивной функции.

На 2-м этапе критериями эффективности являются восстановление МЦ, нормализация тестов функциональной диагностики и гормонального гомеостаза. На 3-м этапе —

нормализация симпатoadреналовой системы и наступление беременности.

Медицинскую реабилитацию при заболеваниях ШМ осуществляют в три этапа. Ее рассматривают как путь повышения эффективности лечения больных группы риска РШМ.

При разработке комплексной программы реабилитации обычно исходят из позиции неразрывной взаимосвязи *трех ключевых моментов* — комплексного обследования, дифференцированной терапии и собственно реабилитации. Составленная реабилитационная карта для планирования всего комплекса диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в каждом конкретном случае позволяет осуществлять четкий контроль за его выполнением.

Проведение дифференцированной реабилитации позволяет снизить частоту рецидивов приданной патологии в 17 раз. Медицинская реабилитация обычно должна планироваться. Она, как правило, является органической частью любых лечебных мероприятий в виде индивидуальной программы реабилитации и восстановительного лечения.

Установлено, что любая хирургическая операция, кроме выздоровления, в отношении непосредственного заболевания еще вызывает и изменения гомеостаза. Вначале удаление части (всего) эндокринно-зависимого органа неизбежно отражается на функции ГГЯС. Изменения в ней влекут ответную реакцию надпочечников и щитовидной железы и носят полигландулярный характер. Кроме того, операция на одном органе (из-за общности нервной и кровеносной систем) небезразлична для другого органа.

Поэтому медицинская реабилитация должна быть направлена также на восстановление менструальной и генеративной функций, профилактику рецидива болезни, восстановление трудоспособности.

В современных условиях при патологии ШМ представляется наиболее целесообразным проводить реабилитацию, исходя из нозологической формы болезни, характера и объема проведенного ранее дифференцированного лечения, возраста больной, особенностей специфических функций, характера и степени выраженности нарушений различных параметров гомеостаза.

При использовании оперативных вмешательств (включая деструктивные методы) следует учитывать также стадию репаративной регенерации (фазы течения раны), гормональные и иммунологические параметры фазы МЦ, в котором проводилась операция и/или осуществлялась индивидуальная программа реабилитации.

Любой деструктивный метод лечения заболеваний ШМ обязательно вызывает некроз. Это один из вариантов местной смерти, возникающий под действием сильно повреждающих факторов, который может захватывать клетки, группы клеток, ткани, орган. Клинико-морфологически хирургические лазеры вызывают *коагуляционный (сухой) некроз*. Он характеризуется преобладанием в мертвых тканях процессов коагуляции, дегидратации, уплотнения. Криогенное воздействие на ШМ вызывает *колликвационный (влажный) некроз*. Это расплавление некротизированной ткани с ее гидратацией.

После отторжения некроза на ШМ происходит его *организация* — замещение участка некроза соединительной тканью (4 стадии) с последующей репаративной регенерацией. Л. Д. Заплавнова (1996) выделила следующие основные фазы течения лазерных ран: 1) острая альтерация тканей (период анатомо-функциональных нарушений и некролиз раны от лазерного коагулята); 2) фаза регенерации (период созревания, образования грануляционной ткани и период эпителизации); 3) формирование рубца. Знание этих изменений необходимо для выбора тактики ведения больных в зависимости от морфологии раны. При этом в период альтерации, воспаления и некролиза важно не назначать антибиотики и антисептики, т.к. воспаление в ране не вызвано инфекционным агентом и протекает без нагноения. Образованию струпа способствует сам хирургический лазер и обработка ШМ окислителями (перекись водорода, перманганат калия), а усилению очищения раны — бромгексин, синупрет, ацетилцистеин, ируксол, виосепт (некролитический, гидрофобный эффекты) и средства улучшения микроциркуляции (троксевазин, троксерутин-МИК, гинкор-форт, вазокорректоры, гепарин, солкосерил, ГНЛ). Во 2-й фазе (3-5-е сутки) в ране появляется грануляционная ткань со свойствен-

ной ей кровоточивостью. В дальнейшем, на 7—9-е сутки, в ране возникает воспалительная и/или регенерационная пролиферация эпителия (эпителизация).

Различные типы эпителизации требуют определенной реабилитации: местное противовоспалительное лечение антисептиками, антибиотиками в сочетании со стимуляторами регенерации (метилурацил, пентоксил, нуклеинат натрия, ГНЛ) или только последние.

Тип клинико-морфологического заживления и применение средств дифференцированной медицинской реабилитации определяют сроки эпителизации лазерных ран — от 21 + 3 (регенеративный тип эпителизации) до 24—36 (регенерация с выраженной альтерацией и воспалением) дней. Лечебные воздействия при этом сокращают сроки лечения в среднем на 4 ± 2 дня.

Необходимость проведения *противовоспалительного лечения* как варианта реабилитации после деструкции ШМ очевидна. Известно, что отдельные ее виды сопровождаются выраженной альтерацией и воспалением тканей. Кроме того, широко используемая диатермоэлектрохирургия способствует обострению хронических воспалительных процессов женских половых органов и сопровождается частым бактериальным (вирусным) инфицированием нижнего отдела гениталий (9,8 и 71,1 % случаев соответственно). Данное лечение при дисплазиях ШМ является обязательным (способ усиления ее спонтанной регрессии и мера профилактики РШМ).

Тактика дифференцированного лечения фоновых заболеваний ШМ с учетом глубины *метаболических нарушений* до и после деструкции хорошо изучена. Для этих целей применяют различные комплексы: метилурацил, оротат калия (*эктопия*)¹, метилурацил или оротат калия, биосед, аевит (*доброкачественная метаплазия*)¹, иммуностимуляторы, антибактериальная терапия, репараторы, аевит, биостимуляторы (*гипертрофия ШМ*)¹ циклический электрофорезе микроэлементами.

Учитывая важность гормонального фактора и дисгормональных нарушений в генезе эктопии и плоскоклеточной метаплазии с целью профилактики рецидивов, стимуляции

репаративной эпителизации после деструкции, восстановления МЦ и генеративной функции большое значение имеет *гормональная реабилитация*.

Из трех классических *эстрогенов* установлено наиболее выраженное влияние эстриола на пролиферативную активность нативного МСЭ (кольпотропное действие) без идентичного эффекта на эндометрий. Его наиболее целесообразно назначать для одновременной стимуляции плоскоклеточной метаплазии резервных клеток, купирования воспаления в МСЭ на фоне вагинально-шеечной атрофии, стимуляции репаративной эпителизации после деструкции (трофическое действие, нормализация биоценоза влагалища, снижение pH).

Использование *гестагенов* и *прогестагенов*, их способность снижать уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола (гонадотропная активность и эстрогеновый фон) при гормонозависимых состояниях и заболеваниях в настоящее время рассматривают как путь патогенетической профилактики рецидивов болезни. Так, доказано благотворное влияние *норстероидов* (*норэтистерон*, *норколут*) на уменьшение частоты рецидивов фоновых заболеваний ШМ в 12 раз. При сопутствующей им аменорее назначение парлодела и других ПИФ в течение 4 мес. после криодеструкции также снижает частоту его рецидивов.

Общеизвестно, что *КОК* (*монофазные, трехфазные*) могут быть не только средством монотерапии эктопии без воспаления или подготовительным этапом перед щадящей деструкцией, но и способом усиления резервно-клеточной активности в участках эктопии без нарушений дифференцировки. Суммарная длительность применения КОК при этом не должна превышать 6—9—12 мес. (трехфазные ОК) и 6 мес. (монофазные ОК), т.к. известно, что трехфазные ОК у молодых женщин могут вызывать развитие эктопий на неизменной ШМ при длительном их применении, напоминая это состояние у беременных. Доказаны позитивные свойства *бифазного ОК* (*антеовин*) на нативный эпителий ШМ и его дифференцировку с одновременной контрацепцией. Поэтому его также применяют как средство реабилитации при патологии ШМ.

Воздействие на измененный клеточный и гуморальный иммунный гомеостаз при фоновых заболеваниях и предраковых состояниях ШМ после проведенной деструкции является логическим продолжением начатой до нее *иммунокоррекции*.

Имунокоррекцию рассматривают как одно из основных средств оптимизации лечения, профилактики рецидивов и нормализации фазности иммунологических показателей МЦ. Основанием для проведения иммунной терапии являются измененные индивидуальные показатели иммунограммы крови и местного секреторного иммунитета у больных. На клиническое течение деструкции ШМ оказывают положительное влияние метилурацил, нуклеинат натрия, аевит, пентоксил, эйконол, ферменты (вобэнзим и др.), пробиотики.

После деструкции ШМ и перенесенных ИППП (пролеченных) следует осуществлять *профилактику реинфекции, нормализацию биоценоза половых путей*, чаще исходя из позиций *синдромного подхода*, и другое патогенетическое лечение согласно нозологической форме болезни.

Немедикаментозная и нетрадиционная медицинская реабилитация. Вопросы ее выполнения после щадящих методов лечения заболеваний ШМ достаточно подробно изучены. В индивидуальной программе реабилитации этот вид лечения является компонентом комплексной терапии, благоприятно влияющим на биоритмологические процессы в организме, с целью получения положительного клинического эффекта.

При этом очень важно соблюдать следующие *принципы восстановительной физиотерапии*: раннее начало, комплексность и интенсификация воздействий, этапность, эффект последствия, применение новых средств. Средства восстановительной физиотерапии при патологии ШМ отличаются большим разнообразием: ультразвук, магнито-, иглорефлексотерапия, электрофорез с цинком, КВЧ-, озон-, фитотерапия, НИЛИ, гипер- и нормобарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение крови, чрескожное лазерное облучение крови (4J10K), шеечная гипотермия.

Резюмируя все вышесказанное, необходимо еще раз отметить, что каждый метод лечения патологии ШМ имеет свои достоинства и недостатки, процент неудач и рецидивов. Проводить терапию болезней органа (доброкачествен-

Системный патогенетический подход

ных, предраковых) наиболее целесообразно, исходя из теории функциональных систем П.К.Анохина (1975, 1980), а также с позиции системного подхода не только в диагностике, но и лечении. При этом следует базироваться на постулате, что все заболевания органа-мишени (ШМ) являются местным проявлением общих изменений в РС и организме в целом. Этим достигается основная цель системного подхода — полное оздоровление женщин с указанной патологией путем комплексного использования арсенала общих и местных патогенетических воздействий.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Актуальность проблемы (В. Л. Силява)

РШМ чаще других злокачественных опухолей сочетается с беременностью. Среди беременных с раком различной локализации данную опухоль диагностируют в 44,2 % случаев, рак молочной железы — в 17,8 %, рак яичников — в 5,5 % [P. Gwerlen et al., 1978]. У больных РШМ беременность встречается в 0,45-3,1 % случаев [Я. В. Бохман, 1981; А. Ф. Урманчева, 1981]. РШМ во время беременности выявляют в 0,001 — 0,37% случаев [M. Schiffer, 1968; Mc. Laren, 1969]. Поданным А. Lischer и соавт. (1996), указанную опухоль обнаруживают в 1 случае на 1240—2200 беременных женщин.

Наличие у беременной женщины рака любой локализации всегда требует экстренного лечения. В результате его проведения в большинстве случаев наступает гибель плода. Отказ больной от предлагаемой терапии (с целью сохранения жизни ребенка) приводит после родов к прогрессированию злокачественного процесса. Вместе с тем выполнение в послеродовом периоде специального, крайне тяжелого лечения не спасает больную, и смерть женщины наступает в ближайшие 2—3 года.

Поданным литературы, 5-летняя выживаемость больных РШМ в сочетании с беременностью в начальных (I—II) стадиях составляет 68,2—77 % случаев, запущенных — 44—58 % [Я. В. Бохман, 1981; Л. И. Каратченя, 1997; A. Robert et al., 1992; M. Nerven et al., 1995]. Выполненный анализ результатов лечения 238 больных РШМ в сочетании с беременностью показал, что самые лучшие результаты лечения РШМ имеют место, когда его проводят в I триместре беременности

и после аборта. При этом показатель 5-летней выживаемости составляет соответственно 66,7 и 64,5 % случаев. Худшие результаты наблюдаются при осуществлении лечения после родов, во II и III триместрах беременности (5-летняя выживаемость колеблется от 36,8 до 50,7 % случаев). Особенно неблагоприятны они при наличии полных 20 нед. беременности и более [Я. В. Бохман, 1989].

В Республике Беларусь РШМ в запущенной стадии в сочетании с беременностью выявляется в 37,9 % случаев [Е. Е. Вишневская, 2000]. Разработанные и используемые в ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н.Александрова» МЗ РБ комбинированные методы лечения больных РШМ 1a, 1b, 1c и 1d стадий в сочетании с беременностью, сроком гестации до 18 нед. позволили добиться 2-летней выживаемости в 92 % случаев. Однако при таком виде терапии плод обычно погибает, а женщина теряет свою детородную функцию. Поэтому единственным шансом спасения жизни матери и будущего ребенка в подобных ситуациях является предотвращение развития РШМ у беременных женщин.

Общеизвестно, что беременность должна протекать только при здоровых ШМ и цервикальном канале. В случаях их поражения и наступлении беременности показано тщательное обследование (уточнение заболевания органа), проведение обязательного лечения и профилактики злокачественного процесса. Отсутствие онкологической настороженности у врачей акушеров-гинекологов способствует несвоевременной диагностике предраковых и фоновых заболеваний ШМ у беременных женщин.

Классификация доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки

За последние 20 лет накоплен большой материал по патологии ШМ. Он нашел свое отражение в трех современных классификациях заболеваний женских половых органов:

- Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), 1995;

Диагностика заболеваний шейки матки при беременности

Окончание табл. 1

По И. А. Яковлевой, Б.Г.Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
Эктропион	Эктропион ШМ	N 86	–
Рубцовые изменения	Стриктура и стеноз ШМ	N 88.2	–
Шеечно-влага- лищные свищи	–	–	–

Таблица 2

Классификация предраковых заболеваний ШМ

По И.А.Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
А. Дисплазия, воз- никшая на неиз- мененной ШМ или в области фоновых процессов:	Дисплазия ШМ (исключена карцинома <i>in situ</i> ШМ)	N 87	Дисплазия
. Дисплазия слабо выраженная	Слабо выраженная дисплазия ШМ. Цервикальная ин- траэпителиальная неоплазия I степени (CIN-I)	N 87.0	Слабая дисплазия
Дисплазия умеренно выраженная	Умеренная дисплазия ШМ (CIN-II)	N 87.1	Умеренная дисплазия
Дисплазия тяжелая	Резко выраженная дисплазия ШМ, не классифицирован- ная в других рубри- ках (CIN-III)	N 87.2	Тяжелая дисплазия
Б. Лейкоплакия с атипией клеток	Дисплазия с кератинизацией	N 87.3	–
В. Эритроплакия	–	–	–

Окончание табл. 2

По И.А.Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
Г. Аденоматоз	–	–	–
Д. Преклиниче- ские формы рака: рак <i>in situ</i> ШМ	Карцинома <i>in situ</i> ШМ	N D 06	Внутриэпи- телиальный рак

ным Я. В. Бохмана (1976), И. А. Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977), рак *in situ* (CIS) ШМ относится к преκлинической форме рака. По классификации МКБ-10, это предраковое заболевание, которое стоит в рубрике карцинома *in situ* и имеет код D 06.

В МКБ-10 не выделены полипы эндоцервикса, железистая дисплазия и аденокарцинома *in situ*. Тем не менее предраковые заболевания слизистой цервикального канала встречаются относительно часто и являются источником развития аденокарцином. В настоящее время в Республике Беларусь наблюдается рост данной патологии с 5 до 25 % случаев, при этом злокачественный процесс располагается чаще всего в верхней трети цервикального канала [С.Е. Шелкович, 2001]. Поэтому полипы эндоцервикса следует включать в рубрику полип ШМ, а железистую дисплазию слизистой цервикального канала — в дисплазию ШМ различной степени выраженности.

Аденокарциному *in situ* цервикального канала необходимо рассматривать в разделе карцинома *in situ* ШМ (D 06).

**Заболеваемость фоновыми,
предраковыми заболеваниями
и раком шейки матки у женщин
репродуктивного возраста
в Республике Беларусь (В. Я. Сялява)**

По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РШМ в последние 10 лет в Республике Беларусь стабилизировалась. Она составляет от 14 до 16 женщин на

Диагностика заболеваний шейки матки при беременности

Окончание табл. 1

По И.А.Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
Эктропион	Эктропион ШМ	N 86	–
Рубцовые изменения	Стриктура и стеноз ШМ	N 88.2	–
Шеечно-влага- лишные свищи	–	–	–

Таблица 2

Классификация предраковых заболеваний ШМ

По И. А. Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
А. Дисплазия, воз- никшая на неиз- мененной ШМ или в области фоновых процессов:	Дисплазия ШМ (исключена карцинома <i>in situ</i> ШМ)	N 87	Дисплазия
. Дисплазия слабо выраженная	Слабо выраженная дисплазия ШМ. Цервикальная ин- траэпителиальная неоплазия I степени (CIN-I)	N 87.0	Слабая дисплазия
Дисплазия умеренно выраженная	Умеренная дисплазия ШМ (CIN-II)	N 87.1	Умеренная дисплазия
Дисплазия тяжелая	Резко выраженная дисплазия ШМ, не классифицирован- ная в других рубри- ках (CIN-III)	N 87.2	Тяжелая дисплазия
Б. Лейкоплакия с атипией клеток	Дисплазия с кератинизацией	N 87.3	–
В. Эритроплакия	–	–	–

Окончание табл. 2

По И.А.Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977)	МКБ ВОЗ, 10 пересмотр (1995)	Код по МКБ-10	По Я. В. Бохману (1976)
Г. Аденоматоз	–	–	–
Д. Преклиниче- ские формы рака: рак <i>in situ</i> ШМ	Карцинома <i>in situ</i> ШМ	N D 06	Внутриэпи- телиальный рак

ным Я. В. Бохмана (1976), И. А. Яковлевой, Б. Г. Кукутэ (1977), рак *in situ* (CIS) ШМ относится к преκлинической форме рака. По классификации МКБ-10, это предраковое заболевание, которое стоит в рубрике карцинома *in situ* и имеет код D 06.

В МКБ-10 не выделены полипы эндоцервикса, железистая дисплазия и аденокарцинома *in situ*. Тем не менее предраковые заболевания слизистой цервикального канала встречаются относительно часто и являются источником развития аденокарцином. В настоящее время в Республике Беларусь наблюдается рост данной патологии с 5 до 25 % случаев, при этом злокачественный процесс располагается чаще всего в верхней трети цервикального канала [С. Е. Шелкович, 2001]. Поэтому полипы эндоцервикса следует включать в рубрику полип ШМ, а железистую дисплазию слизистой цервикального канала — в дисплазию ШМ различной степени выраженности.

Аденокарциному *in situ* цервикального канала необходимо рассматривать в разделе карцинома *in situ* ШМ (D 06).

**Заболеваемость фоновыми,
предраковыми заболеваниями
и раком шейки матки у женщин
репродуктивного возраста
в Республике Беларусь (В. Л. Сялява)**

По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РШМ в последние 10 лет в Республике Беларусь стабилизировалась. Она составляет от 14 до 16 женщин на

100 000 женского населения. Ежегодно в нашей стране выявляется около 700—800 больных. Женщины репродуктивного возраста болеют реже, о чем свидетельствует показатель заболеваемости (0,5—22,3). У женщин старше 45 лет заболеваемость РШМ колеблется в зависимости от возраста от 23 до 43 на 100000 населения. Чем моложе женщина, тем меньше у нее шансов заболеть РШМ. Однако в течение последних лет в Республике Беларусь (табл. 3) наблюдается рост заболеваемости этой злокачественной опухолью в группе женщин детородного возраста.

Сочетание РШМ с беременностью не является большой редкостью. Так, среди 10879 больных РШМ, которые лечились в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, у 343 (3,1 %) женщин была установлена беременность. При пересчете только на группу женщин репродуктивного возраста Отмечается увеличение показателя до 23,5 % случаев.

В Научно-исследовательском институте онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова МЗ РБ за 30 лет пролечено 105 больных РШМ в сочетании с беременностью. Это составляет 2,3 % всех больных РШМ, лечившихся в

Таблица 3

Заболеваемость РШМ в Республике Беларусь у женщин репродуктивного возраста (1996—2000 гг.)

Возраст, лет	Заболеваемость РШМ на 100 000 женщин				
	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.
15-19	–	–	0,7	0,3	–
20-24	1,3	1,9	2,5	1,9	2,5
25-29	5,5	3,7	6,9	4,9	6,9
30-34	10,0	11,0	6,9	9,4	11,8
35-39	17,4	14,6	16,5	16,7	19,0
40-44	22,3	26,3	23,1	23,6	24,1
Без учета возраста	15,3	14,45	10,7	14,4	14,9

институте. Поданным Е.Е.Вишневской (2000), 18,5 % этих пациенток наблюдалось длительное время в женских консультациях по поводу фоновых и предраковых заболеваний ШМ. В течение последних 10 лет в указанном выше учреждении обследовано 17 пациенток с разными сроками (от 10 до 30 нед.) беременности с подозрением на РШМ. Все женщины были в возрасте 18—33 лет. Тщательное изучение анамнеза пациенток выявило наличие до беременности у 14 (82,4 %) женщин эрозии ШМ, у 2 (11,4 %) — кондилом, у 1 (5,7 %) — цервикальной интраэпителиальной неоплазии 11 степени. Всем больным в женских консультациях на протяжении от 1 до 10 лет не проводилось специальное лечение.

В онкогинекологическом отделении института проведено комплексное обследование женщин. У 3 (17,6%) беременных верифицирована умеренная дисплазия, у 7 (41,2 %) — тяжелой степени и у 6 (35,3 %) — карцинома *in situ* ШМ.

Проведенный анализ показал, что у 16 (94,1%) беременных женщин цервикальная интраэпителиальная неоплазия II и III степени тяжести и карцинома *in situ* ШМ возникли на фоне длительно существующих эрозий и кондилом ШМ.

В Республике Беларусь заболеваемость фоновыми и предраковыми заболеваниями ШМ значительно превышает таковую раком данного органа-мишени РС женщины. По данным лечебно-профилактических учреждений Белорусской железной дороги, эрозии ШМ выявляются в 40—50 раз, а цервикальные интраэпителиальные неоплазии — в 20—36 раз чаще, чем РШМ. Из них дисплазии умеренной степени тяжести наблюдаются в 12—16 раз, дисплазии тяжелой степени — в 1,2—3,9 раз чаще, чем РШМ. Вместе с тем аденокарцинома ШМ *in situ* диагностируется в 1,4 раза реже, чем инвазивный рак органа (Е. Е. Вишневская, 2000).

Дисплазии ШМ у беременных встречаются относительно нечасто. Так, поданным R.Wright (1961), Mc. Laren (1969), данное предраковое заболевание в органе диагностируется у 0,13—22 % беременных женщин.

Среди ДФЗ у женщин репродуктивного возраста, по МКБ-10, наиболее распространена эрозия ШМ. Поданным Е.Б.Рудаковой (1996), она встречается у 54,2% женщин в возрасте до 25 лет. Сочетание эрозии ШМ с беременностью

в клинической онкогинекологии всегда является неблагоприятным фактором. По-видимому, наличие беременности с изменением иммунореактивности играет определенную роль в трансформации ДФЗ в предраковые заболевания.

По данным В.П.Кожевникова и Т.П.Шордыко (1977), из 80 беременных женщин с эрозией у 2 (2,5 %) был диагностирован РШМ.

Таким образом, под маской фоновых и предраковых заболеваний ШМ, которые часто встречаются у беременных женщин, может скрываться злокачественный процесс. Именно поэтому данную патологию желательно излечить до наступления беременности. В тех случаях, если беременность возникает на фоне заболевания ШМ, то следует подтвердить диагноз кольпоскопическим, цитоморфологическим методами и провести необходимую терапию.

Высокий уровень заболеваемости фоновыми и предраковыми заболеваниями у женщин в Республике Беларусь, в т.ч. и при беременности, свидетельствует о необходимости разработки методологии диагностики, мониторинга и лечения патологии ШМ у этой группы пациенток.

Факторы и кофакторы риска рака шейки матки у беременных

РШМ у беременных женщин возникает как в экзо-, так и в эндоцервиксе. При этом малигнизации может подвергаться многослойный плоский (плоскоклеточная карцинома), переходный (метапластическая карцинома) и железистый эпителий слизистой цервикального канала (аденогенный рак). Аденокарциному ШМ выявляют в 15—25 % случаев, а плоскоклеточный рак — в 75—85 %.

В этиопатогенезе РШМ основную роль играют онкогенные штаммы (тип 16, 18, 34, 36) ВПЧ [Н. Ler Hangehn, 1990; Т.Н. Khiffenaa, 1993]. При этом указанные вирусы обнаруживаются у 80 % больных РШМ. Онкогенные штаммы ВПЧ (тип 16, 18) выявляются также при тяжелой дисплазии ШМ, карциноме *in situ* органа и его неопластическом превращении [Zur Hausen, 1983; 1985]. При слабой и умеренной дис-

плазиях наиболее часто обнаруживают неонкогенные генотипы ВПЧ (штаммы 6 и 11).

По мнению G.Wagner и соавт. (1984), дисплазия ШМ с наличием ВПЧ 16-го и 18-го генотипа может прогрессировать в рак органа, а при наличии аналогичных вирусов 6-го и 11-го типа данная трансформация отсутствует. Поэтому наибольшая вероятность прогрессии в рак наблюдается при цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени тяжести и карциноме *in situ*.

В многоступенчатом процессе канцерогенеза кроме ВПЧ участвует целый ряд других коканцерогенных агентов различной природы. Так, установлено, что злокачественная трансформация эпителия ШМ, в котором присутствует ВПЧ (тип 16), происходит только под влиянием онкогена Ras и ВПГ-2 [J.G. Di Paolo et al., 1996].

G.Gonzales Sanches и соавт. (1995) считают, что для возникновения РШМ необходимо присутствие хламидий. Кроме того, для развития заболевания из МПЭ и железистого эпителия ШМ необходимо наличие ряда других определенных факторов и кофакторов риска опухолевого роста.

К факторам риска относятся длительно существующие заболевания ШМ (доброкачественные и предраковые), которые рано или поздно, если их не лечить, приводят к возникновению РШМ. В указанную группу факторов риска включают: эрозию, полипы ШМ и цервикального канала, кондилому, цервицит, эндоцервицит, стриктуру и стеноз шейки, лейкоплакию, плоскоклеточную дисплазию (CIN I, II, III степени), железистую (аденогенную) дисплазию (I, II, III степени), карциному *in situ*, аденокарциному *in situ*. Общеизвестно, что для возникновения данных заболеваний большую роль играют ИППП (хламидиоз, трихомоноз, уреаплазмоз, сифилис и гонорея).

К кофакторам риска возникновения РШМ относят:

- раннее начало половой жизни (до 15 лет);
- частую смену партнеров (более 5 мужчин);
- курение (более 10 сигарет в день);
- отсутствие половой гигиены у обоих партнеров;
- наличие в анамнезе ановуляторных МЦ до беременности;

- острую и хроническую эстрогению до беременности;
- первичное бесплодие с длительным гормональным лечением до беременности;
- травмы ШМ в предыдущих родах и при медицинских абортах;
- воздействие радиации до беременности;
- стресс до и во время беременности.

**Физиологические изменения
шейки матки при беременности**

В организме беременной женщины происходят изменения во всех органах и системах. Максимальная перестройка имеет место в половых органах, в т.ч. и в ШМ. В МПЭ шейки матки появляется большое количество делящихся клеток с гиперплазией и нарушением дифференцировки. Это способствует увеличению уровня гликогена и гликозамингликанов. Слизистая цервикального канала гипертрофируется за счет увеличения в размерах клеток (цилиндрического) призматического эпителия и усиления в них процессов слизеотделения. За счет гиперплазии резервных клеток образуются полиповидные выросты в железах. На отдельных участках имеет место метаплазия призматического эпителия в МПЭ. Параллельно в строме ШМ наблюдается деструкция коллагеновых волокон с одновременным накоплением гликопротеиновой субстанции. При этом образуются новые кровеносные сосуды и появляются клетки, которые по своим морфологическим характеристикам похожи на децидуальные. Строма инфильтрируется лейкоцитами, лимфоцитами и моноцитами. В процессе этих изменений ШМ у беременной женщины увеличивается в размерах, размягчается, гипervasкуляризируется, приобретает другую окраску (цвет розовый с легким цианозом, иногда с бардовыми участками) и напоминает кавернозное тело.

Гормональные воздействия приводят к гипертрофии ШМ и изменению ее структур. В итоге место стыка МПЭ и призматического эпителия перемещается у большинства беременных женщин из цервикального канала на влагалищную

часть, появляется так называемая *эктопия беременности* (ectopia gravidarum).

Она представлена гипертрофированным призматическим эпителием с отеком и васкуляризацией сосочков, что очень часто при простой кольпоскопии напоминает злокачественный процесс. В таких случаях для уточнения диагноза физиологической эктопии необходимо провести пробу с 3 % раствором уксусной кислоты. При этом отек и васкуляризация сосочков, как правило, исчезают. При кольпоскопии ШМ у беременной женщины имеет розовый цвет с цианозом, иногда цвет может быть фиолетовым. Видны расширенные, полнокровные субэпителиальные сосуды, что придает шейке мраморный вид. МПЭ отечный, рыхлый, с точечными возвышениями в отдельных местах. В пробе Шиллера появляются очаговые йоднегативные участки, что связано с неравномерным накоплением гликогена в гипертрофированном МПЭ.

Вариантом нормы у беременных женщин является *децидуоз ШМ*. Это экзофитное разрастание децидуальной ткани в области шейки, сводов влагалища, цервикального канала, которое во время беременности увеличивается в размерах и самостоятельно исчезает только после родов. Визуально децидуоз сложно отличить от экзофитной формы РШМ. Поэтому необходимо взять с его поверхности мазки для цитологического исследования и выполнить кольпоскопию. Кольпоскопически выделяют две формы децидуоза — опухлевидную и полиповидную.

Опухлевидный децидуоз имеет вид одиночного возвышения светло-розового или желтого цвета с множеством мелких сосудов.

Полиповидная форма децидуоза встречается в 2 раза реже, исходит из цервикального канала в виде полипа белого цвета с множеством мелких анастомозирующих между собой сосудов. Прицельную биопсию берут только в сомнительных случаях. В биоптате находят типичные децидуальные клетки.

Беременным женщинам с верифицированным гистологическим методом децидуозом ШМ необходимо раз в месяц проводить кольпоскопию.

Методы диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин

Для профилактики развития РШМ у беременных им при первичном обращении к врачу акушеру-гинекологу необходимо проводить тщательное обследование независимо от перспективы исхода беременности (роды, аборт).

В случаях пролонгирования беременности план обследования должен быть следующим: сбор анамнеза, осмотр по органам и системам с обязательной пальпацией молочных желез, осмотр шейки в зеркалах, вагинальное и ректовагинальное исследование. При отсутствии визуальных и пальпаторных изменений на ШМ необходимо перейти к следующему методу обследования.

1. Забор мазков для *цитологического исследования* (Papan smear test) с ШМ осуществляют из области зоны трансформации, расположенной вокруг наружного маточного зева, а также из верхней и нижней трети цервикального канала. Для этого в асептических условиях кубиком поролона аккуратно берут отделяемое из экзоцервикса. Затем проводят осторожное зондирование цервикального канала до внутреннего зева. Далее поролоном, ложкой Фолькмана или, лучше, специальной цитощеткой (Cytobrush, Cytocervex, фирмы «Симург» и др.) выполняют легкий соскоб со слизистой верхней и нижней половин цервикального канала.

При отсутствии патологических изменений в цитологических мазках ШМ дальнейшее обследование беременной прекращают.

При наличии на ШМ эрозии, полипа, цервицита (другой патологии) либо при выявлении в цитологических мазках отклонений от нормы необходимо выполнить следующий этап — расширенную кольпоскопию.

2. *Кольпоскопия* может быть простой и расширенной (с применением особых маркеров и фильтров). При кольпоскопии [С.И.Роговская, 1998] решают следующие задачи:

- 1) оценивают состояние эпителия ШМ и влагалища;
- 2) выявляют очаги поражения;

3) дифференцируют доброкачественные изменения от подозрительных в отношении злокачественности;

4) осуществляют прицельное взятие цитологических мазков и биопсии (повышение информативности последних).

Процедуру обычно выполняют на следующий день после первичного осмотра либо после получения ответа цитологического заключения Pap-smear test или по Папенгейму.

Как правило, при кольпоскопии оценивают цвет, состояние сосудистого рисунка, поверхность и уровень МПЭ, стык эпителия (локализация и характер), наличие и форму желез, реакцию на раствор уксусной кислоты и Люголя (тест Шиллера), границы образований (четкие или размытые), тип эпителия.

На VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990) было введено общепризнанное международное обозначение кольпоскопических терминов.

I. Нормальные кольпоскопические образования: оригинальный сквамозный эпителий; цилиндрический эпителий; нормальная зона трансформации; стык между плоским и цилиндрическим эпителием; плоскоклеточная метаплазия.

II. Ненормальные кольпоскопические образования:

а) *на зоне трансформации:* ацетобелый эпителий (плоский, микропапиллярный); пунктация (нежная и грубая); мозаика (нежная и грубая); лейкоплакия (тонкая и толстая); йоднегативная зона; атипические сосуды;

б) *за пределами зоны трансформации* (вагина, экзоцервикс): ацетобелый эпителий (плоский, микропапиллярный); пунктация (нежная и грубая); мозаика (нежная и грубая); лейкоплакия (тонкая и толстая); йоднегативная зона; атипические сосуды.

III. Подозрение на инвазивную карциному при кольпоскопии.

IV. Неудовлетворительная кольпоскопия: граница эпителиев не визуализируется; сильное воспаление или атрофия; цервикс не визуализируется; повреждение полностью не визуализируется.

V. Смешанные образования: небелая микропапиллярная поверхность, экзофитная кондилома, воспаление, атрофия, язва и др.

Данная классификация является международной, отличается простотой в употреблении по сравнению с другими применяющимися в клинической практике классификациями [Л.Н.Василевская, 1987; Е. В. Коханевич и др., 1984; В. Н. Кустаров, В. А. Линде, 2003; Г.Бауэр, 1998; 2002].

Особое внимание при проведении кольпоскопического исследования у беременных обращают на наличие «немых йоднегативных зон» в экзоцервиксе.

Повторный забор мазков для цитологического исследования сразу после проведения кольпоскопии нецелесообразен. Это связано с тем, что их информативность после воздействия уксусной кислоты на МСЭ экзоцервикса ШМ резко падает.

На следующий день после кольпоскопического исследования обычно осуществляют взятие *прицельных мазков* для повторного цитологического исследования из участков, подозрительных на злокачественность (обнаруженных с помощью кольпоскопии). Данное диагностическое действие проводят с целью выявления дисплазии, карциномы *in situ* и РШМ. Это обусловлено тем, что опухолевый процесс в органе может обладать мультицентричным ростом.

После получения данных повторного цитологического исследования ШМ осуществляют его анализ. Беременную женщину иногда (при неясном диагнозе) госпитализируют в гинекологическое отделение больницы (отделение патологии беременных) по месту жительства для продолжения обследования ШМ. При этом указывают цель госпитализации. Показаниями для этого служат:

— выявленная цитологическим методом дисплазия ШМ и рак *in situ*;

— косвенные признаки присутствия в гениталиях ВПЧ (койлоцитоз, дискератоз) и ВПГ-2;

— обнаружение на первых этапах обследования эрозии, полипа, лейкоплакии, кондилом (уточнение диагноза).

При наличии в мазках явлений воспаления и патологических выделений из половых путей беременную обследуют на ИППП (хламидиоз, генитальный герпес, трихомоноз, гарднереллез, уреаплазмоз, кандидоз). При наличии в цитологических мазках косвенных признаков ВПЧ желательно

выполнить полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для типирования вируса (выявление высокоонкогенных штаммов ВПЧ 6, И, 16,18 и др.). Так женщину относят к той или иной категории риска сквамозного (плоскоклеточного) поражения (HSIL, LSIL).

3. Биопсию из ШМ с последующим гистологическим исследованием берут скальпелем после проведения санации влагалища и повторной расширенной кольпоскопии ШМ. Кольпоскопист при направлении беременной в стационар *должен детально описать кольпоскопическую картину ШМ и указать, в какой зоне с учетом данных цитологии и кольпоскопии следует брать биопсию*. Процедуру выполняют без наркоза на фоне терапии прикрытия токолитиками, спазмолитиками, анальгетиками (баралгин, спазмалгон, но-шпа, папаверин), направленной на сохранение беременности. После взятия ножевой биопсии на шейку обычно накладывают гемостатический шов из-за часто возникающего в этом месте кровотечения.

4. При наличии в цитологических мазках (Pap-smear test или по Папенгейму) дисплазии II—III степени и рака *in situ* пациентке одновременно с *прицельной биопсией* выполняют *выскабливание слизистой цервикального канала (эндоцервикальный кюретаж)*.

Операцию у беременной проводят с большой осторожностью, после взвешенной оценки ее необходимости. В асептических условиях после фиксации ШП пулевыми щипцами осуществляют аккуратное зондирование цервикального канала. При необходимости (относительно редко — при стенозе наружного зева ШМ после диатермокоагуляции) его расширяют расширителями Гегара до № 6, затем кюреткой № 1 осторожно выскабливают слизистую эндоцервикса по типу цуг-биопсии, желательнo из четырех стенок (передняя, задняя и две боковые). После этого скальпелем отсекают взятый на зажим кусочек ткани эктоцервикса (прицельная биопсия) из места стыка эпителия ШМ.

После процедуры в течение 5—7 дней женщине назначают препараты, способствующие пролонгированию беременности. Выписку осуществляют после полного установления точного гистологического диагноза.

После получения гистологического ответа беременной женщине с наличием фоновых заболеваний и дисплазией I—II степени проводят соответствующее лечение в общелечебной сети.

При выявлении гистологическим методом уже в общелечебной сети дисплазии III степени и рака *in situ* пациентку направляют в онкологический диспансер (институт) для дополнительного обследования и исключения инвазивного РШМ.

Обследование женщин, которые *планируют прерывание беременности*, должно быть аналогичным. При этом следует отметить некоторые особенности тактики ведения пациенток:

- поскольку для получения результатов морфологического исследования цервикобиоптата требуется от 3 до 10 дней, использовать в этой группе женщин вакуум-аспирацию (мини-аборт) для прерывания беременности не рекомендуется;
- если у беременной женщины имеются или выявлены различными методами ДФЗ или предраковые заболевания ШМ им показано прерывание беременности путем искусственного аборта в срок 7—10 нед.;
- в случаях выявления гистологическим методом в общелечебной сети дисплазии III степени, карциномы *in situ* женщине предварительно необходимо провести дополнительное указанное выше обследование в онкологическом учреждении для исключения инвазивного РШМ;
- и только в случае его отсутствия ей разрешают и выполняют операцию искусственного прерывания беременности (медицинский аборт) по месту жительства.

**Клиническая характеристика
некоторых форм доброкачественных
фоновых и предраковых заболеваний
шейки матки у беременных женщин**

I. Эрозия (по МКБ-10) — заболевание ШМ, для которого характерно наличие участка, покрытого цилиндрическим призматическим эпителием с зоной трансформации в

различных сочетаниях. Чаще встречается в репродуктивном возрасте.

Жалобы: при неосложненной эрозии отсутствуют.

Локализация: экзоцервикс (влагалищная часть ШМ), вокруг наружного зева на разном протяжении.

Осмотр в зеркалах: вокруг наружного зева цервикального канала имеется пятно ярко-красного цвета, с отеком, без четких границ с окружающей здоровой тканью, с множеством возвышающихся сосочков, покрытых слизью, легко кровоточит при дотрагивании. Эрозия может занимать всю поверхность ШМ либо ее часть.

Влагалищное исследование: ШМ длиной 3—4 см, мягкой консистенции, увеличена в объеме (гипертрофирована), наружный зев пропускает кончик одного пальца, подвижная, безболезненная, иногда кровоточит при пальпации.

Ректовагинальное исследование: параметры свободны либо заняты беременной маткой, маточно-крестцовые связки мягкой консистенции.

Кольпоскопия: оригинальный сквамозный эпителий, нормальная зона трансформации; цилиндрический (призматический) эпителий; стык между плоским и цилиндрическим эпителием и плоскоклеточная метаплазия.

Цитологически: наличие клеток МПЭ и цилиндрического эпителия без признаков атипии (простой эндоцервикоз); группы клеток пролиферирующего цилиндрического (призматического) эпителия с недифференцированными резервными клетками (пролиферирующий эндоцервикоз); неизменные клетки всех слоев МПЭ, дискариоз клеток, клетки с признаками дисплазии (эпидермизирующий эндоцервикоз).

Гистологическое исследование: имеется увеличенное количество шеечных желез с кистевидными расширениями, вакуолизацией протоплазмы клеток, метаплазией железистого эпителия в МПЭ. В строме повышена васкуляризация, наблюдаются отек, инфильтрация лейкоцитами, лимфоцитами. Количество сосудов увеличено, но без атипии. *Заключения морфолога:* поверхностная, железистая или фолликулярная, папиллярная, кистозная, эпидермизирую-

шая (заживающая) эрозия; простой, пролиферирующий и эпидермизирующийся (заживающий) цервикоз.

Осложнения: кровянистые выделения из половых путей после полового акта или после осмотра (в зеркалах, вагинального).

II. Полип — одиночное доброкачественное образование, представляющее собой разрастания тканей эндоцервикса и стромы на ножке или широком основании, исходящее из цервикального канала ШМ.

Жалобы: отсутствуют или беспокоят скудные светлые (воспаление), розового цвета либо кровянистые выделения из половых путей (травматизация полипа).

Локализация: любой участок цервикального канала, чаще в области наружного зева либо в месте стыка эпителия.

Осмотр в зеркалах: в гипертрофированной ШМ синюшного цвета имеется одиночное образование в области наружного зева; исходит из любого участка цервикального канала; цвет ярко-красный либо багровый; поверхность гладкая; часто имеет форму язычка; размеры variabelны (10x5 мм и более).

Вагинальное исследование: шейка матки увеличена в размерах, сохранена; мягкой консистенции, с наличием небольшого мягкого образования, выступающего над поверхностью в области наружного зева, либо четко не контурируется.

Ректовагинальное исследование: маточно-крестцовые связки мягкие, параметрии свободны либо заняты беременной маткой.

Кольпоскопия: оригинальный сквамозный эпителий, нормальная зона трансформации; цилиндрический эпителий; стык между плоским и цилиндрическим эпителием и плоскоклеточная метаплазия.

Цитологически: картина мазка идентична эрозии ШМ.

Гистологическое исследование: полип покрыт железистым цилиндрическим эпителием с множеством гиперплазированных и вновь образованных (из резервных клеток) цервикальных желез (хаотично расположенных).

Эпителий может напоминать по своему строению эпителий матки или трубы. Строма полипа представлена соединительной тканью с большим количеством лимфоцитов и децидуальной трансформацией. Иногда в ней видны гладкомышечные волокна. *Заключения морфолога:* железистый (аденоматозный), железисто-фиброзный, фиброзный, ангиоматозный, простой, пролиферирующий, эпидермизирующийся полип.

Осложнения: кровянистые выделения из половой щели (часто контактные).

III. Кондиломы (*Condiloma accuminata*). Это заболевание ШМ, вызываемое неонкогенными штаммами ВПЧ — ВПЧ-генитальной инфекцией (клиническая, субклиническая, латентная формы). ВПЧ обладает тропностью к МПЭ, выстилающему экзоцервикс, влагалище, внутреннюю поверхность больших и малых половых губ и аноректальную зону, а также к эпителию эндоцервикса (инвертированные формы).

В настоящее время известно около 100 типов ВПЧ. Для типирования ВПЧ в современных условиях используют методы молекулярной биологии - ДНК-гибридизацию и ПЦР. Клинически выделяют экзо- и эндофитную форму кондилом. К экзофитной относят остроконечные кондиломы, которые встречаются в различных участках гениталий. Эндофитные формы ВПЧ-инфекции подразделяют на плоские, инвертированные и атипические. Плоские и атипические располагаются в толще МПЭ влагалищной части ШМ. Они не видны невооруженным глазом и диагностируются только кольпоскопическим и цитологическим методами.

Кондиломы в основном встречаются у молодых женщин в возрасте 18—29 лет, живущих активной половой жизнью, с частой сменой партнеров и не соблюдающих правила личной гигиены. В 50 % случаев кондиломы сочетаются с дисплазиями (CIN) и в 5 % — с раком *in situ* (CIS). Их называют ВПЧ-ассоциированными дисплазиями. Инвертированные кондиломы могут возникать в слизистой цервикального канала.

Жалобы: отсутствуют либо беспокоят патологические выделения (бели). В отдельных случаях, когда имеются быстросрастающие остроконечные кондиломы в аноректальной

области и в области больших половых губ, пациентки предъявляют жалобы на наличие данных образований и зуд вульвы.

Вульвоскопия: в области больших половых губ, задней спайки, клитора, аногенитальном пространстве имеется множество сосочковых образований на тонкой ножке. Во время беременности за счет наличия иммунодефицита наблюдается усиленный рост кондилом.

Локализация: остроконечные кондиломы чаще всего располагаются в области вульвы, реже — на ШМ. Плоские, инвертирующие и атипические кондиломы — в экзо- и эндоцервиксе. Проведение пробы с 1 % толуидиновым синим направлено на выявление пролиферации в очагах поражения.

Осмотр в зеркалах: на фоне ШМ беременной женщины видны множественные папиллярные образования в виде цветной капусты или петушиных гребней. Часто они сливаются в единый конгломерат, похожий на экзофитную форму рака (ярко-красный цвет, очаги некроза, отечные сосочки с воспалением и наличием атипичных сосудов). При эндофитных кондиломах, если нет других заболеваний, ШМ у беременных может быть не изменена.

Вагинальное исследование: ШМ гипертрофирована, мягкой консистенции; на поверхности ШМ пальпируется множество мелких мягких образований в любом ее отделе.

Ректовагинальное исследование: маточно-крестцовые связки мягкой консистенции; параметрии свободны либо заняты беременной маткой.

Кольпоскопия: экзофитная кондилома представлена толстыми белыми эпителиальными образованиями неправильной формы с капиллярами в виде точек; плоская кондилома — нормальной зоной трансформации, атипическая — зоной трансформации, лейкоплакией, пунктацией и мозаикой.

Цитологически: клетки поверхностного и промежуточного слоев МПЭ в сочетании с дискератоцитами (гиперхромное ядро, оранжевого цвета цитоплазма) и койлоцитами (клетки МПЭ) с двумя и более ядрами, гранулами кератоги-

алина в цитоплазме, с зоной выраженного в разной степени просветления вокруг ядра в виде «перинуклеарного гало».

Гистологическое исследование: классические остроконечные кондиломы характеризуются папилломатозом, акантозом, удлинением и расширением сосочков, паракератозом и наличием койлоцитов. Плоские кондиломы располагаются в МПЭ с акантозом. Эпителий, покрывающий сосочки, сохраняет деление на слои и не имеет признаков атипии. Обычно наблюдается четкое разделение между базальным, парабазальным и более поверхностно расположенным слоем эпителия, содержащего койлоциты и дискератоциты (клетки с пикнотическими ядрами и другими изменениями дистрофического характера). В строме — явления ангиоматоза, вторичное воспаление, децидуализация. При плоской кондиломе в МПЭ присутствуют койлоциты и дискератоциты. *Заключения морфолога:* остроконечная, плоская, атипичная, инвертированная кондилома.

Осложнения: аномалии родовой деятельности (за счет obturации цервикального канала кондиломами); кровотечение; заражение плода во время родов ВПЧ с развитием папилломатоза гортани у ребенка (16 % случаев).

IV. Лейкоплакия. Полиэтиологическое заболевание, составляющее в структуре доброкачественных фоновых поражений ШМ от 3,3 до 12,5 % случаев.

Жалобы: отсутствуют либо имеются патологические выделения (бели, мажущие), либо беспокоит зуд в области гениталий.

Локализациям виде белой бляшки на экзоцервиксе или с уходом в цервикальный канал. Может встречаться также в области вульвы, на промежности и во влагалище.

Осмотр в зеркалах: ШМ увеличена в размерах (гипертрофирована), сочная, с цианозом. В любом участке шейки может быть расположена белая бляшка (простая лейкоплакия — нежная либо грубая), с четкими контурами, небольших размеров. При наличии тонкой пленки («немая йоднегативная зона») визуальные изменения слизистой отсутствуют. После удаления тонкой пленки под ней виден блестящий участок розового цвета. Выявляется только с помощью пробы Шиллера.

Вагинальное исследование: ШМ мягкой консистенции, гипертрофирована, без образований, с небольшой шероховатостью в области лейкоплакии.

Ректовагинальное исследование: параметрии свободны либо заняты беременной маткой. Маточно-крестцовые связки мягкой консистенции.

Кольпоскопия: наличие лейкоплакии (тонкой и грубой), йоднегативных участков и мозаики в различных (по локализации) очагах поражения.

Цитологически: клетки поверхностного и среднего слоев сквамозного (плоского) эпителия с признаками ороговения (отсутствие ядер, оранжево-желтого цвета цитоплазма); наличие глыбок кератина в мазках-отпечатках.

Гистологическое исследование: покровный эпителий (МПЭ) покрыт роговым слоем, отсутствующим в норме. Поверхность его может быть гладкой или с наличием сосочков. Утолщение МПЭ обусловлено увеличением количества клеток шиповатого слоя и акантозом, а зернистый слой представлен 2—3 рядами клеток, цитоплазма которых заполнена умеренным количеством базофильных гранул. Для подэпителиальной соединительной ткани характерна лимфоидная и гистиоцитарная инфильтрация. В участках лейкоплакии гликоген отсутствует и наблюдаются явления паракератоза. Наряду с морфологической картиной гиперкератоза, акантоза, паракератоза (утолщение МПЭ) может быть повышение базальноклеточной гиперактивности с типичной картиной диспластических изменений разной степени выраженности. *Заключения морфолога:* простая лейкоплакия, лейкоплакия с атипией клеток (цервикальная интраэпителиальная неоплазия I—III степени с кератинизацией).

Осложнения: малигнизация встречается у 31,6% больных с эпителиальной лейкоплакией ШМ.

V. **Дисплазия, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN).** Дисплазия — понятие чисто морфологическое. Является предраковым заболеванием ШМ. По данным цитологического метода исследования, во всей популяции беременных женщин дисплазия ШМ встречается в 0,13—0,22 % случаев. Для нее характерна атипия МПЭ шейки матки с нарушением слоистости, но без вовлечения в процесс поверх-

ностного слоя и стромы. Атипия проявляется в разной степени выраженности процессах пролиферации базальных и парабазальных клеток МПЭ и резервных клеток зоны трансформации. По степени тяжести процесса выделяют легкую, умеренную и тяжелую дисплазию (соответственно CIN I—III степени). При дисплазии I степени измененные парабазальные и базальные клетки занимают лишь $\frac{1}{3}$ часть всего пласта МПЭ, при II степени — $\frac{2}{3}$ части, при III степени — весь пласт.

Жалобы: отсутствуют (70% случаев); в 30% случаев имеют место патологические выделения из половых путей (бели, кровянистые), обусловленные наличием сопутствующих фоновых поражений органа и преморбидным заболеванием; зуд наружных половых органов и боль внизу живота.

Локализация: зона трансформации экзоцервикса ШМ (85—95% случаев); слизистая цервикального канала (5—15% случаев).

Осмотр в зеркалах: дисплазия в неизменной ШМ (отсутствие фонового заболевания), как правило, невооруженным глазом не визуализируется; определяется специфическая картина эрозии, цервицита, полипа, лейкоплакии, кондилом, физиологической эктопии, децидуоза.

Влагалищное исследование: шейка мягкой консистенции, увеличена в размерах, с наличием небольших экзофитных образований (редко) или без них. Может кровоточить при дотрагивании (контактные кровотечения).

Ректовагинальное исследование: параметрии свободны либо заняты беременной маткой; маточно-крестцовые связки мягкой консистенции.

Кольпоскопия: наличие ацетобелого эпителия, пунктаций, мозаики, йоднегативных зон, атипических сосудов, экзофитных кондилом, воспаления, язв.

Цитологически: выявляют диспластические изменения МПЭ и дискариоз клеток разных слоев (в зависимости от степени тяжести).

Гистологическое исследование: является окончательным в постановке точного диагноза. В МПЭ наблюдаются нарушения вертикальной анизоморфности и стратификации нижних слоев клеток за счет тотальной ба-

зальноклеточной гиперреактивности. Гиперплазированные клетки нижних слоев имеют узкий ободок цитоплазмы с увеличением количества клеток при делении ядра по направлению к базальной мембране. В клетках поверхностного и промежуточного слоев появляется гипер- и паракератоз с присутствием в строме децидуализации, обусловленной беременностью. *Заключения морфолога:* дисплазия I, II, III степени (чистая дисплазия); в разных участках ШМ может быть различная степень дисплазии; морфологическая картина ДФЗ шейки матки в сочетании с дисплазией различной степени тяжести (сочетанная дисплазия).

Осложнения: на фоне беременности наблюдается укорочение сроков прогрессии дисплазии II и III степени в рак; после родов дисплазия может исчезнуть (снятие стимулирующего влияния беременности) либо прогрессировать. Поэтому очень важно провести дополнительное обследование спустя 6—8 нед. после родов и сопоставить его данные с аналогичными при беременности.

VI. Карцинома *in situ*. Обязательное предраковое заболевание покровного эпителия ШМ. Для него характерно наличие гистологических признаков рака во всей толще МПЭ, но без инвазии в строму.

Поданным ВОЗ, в 40 % случаев в сроки от 11 мес. до 17 лет рак *in situ* переходит в инвазивный рак, в 25 % — опухолевый процесс стабилизируется, в 35 % — рак *in situ* регрессирует самостоятельно. При беременности данное заболевание в отдельных случаях после родов может самостоятельно исчезнуть.

Жалобы: патогномоничные для заболевания отсутствуют.

Локализация: у женщин в возрасте до 40 лет — на влажалищной части ШМ; в возрасте от 40 до 45 лет — мультицентрично (на шейке и в верхней трети цервикального канала при аденогенном раке).

Осмотр в зеркалах: могут быть обнаружены те же изменения на шейке, что и при дисплазии.

Вагинальное исследование: ШМ гипертрофирована, мягкой консистенции; патологические образования пальпаторно не определяются.

Клиническая характеристика доброкачественных заболеваний

Ректовагинальное исследование: параметры свободны или заняты беременной маткой; маточно-крестцовые связки мягкой консистенции.

Кольпоскопия: выявление ацетобелого эпителия, пунктаций, мозаики, йоднегативных зон, атипических сосудов, экзофитных кондилом, воспаления, язвенных дефектов.

Цитологически: чистый фон мазка, наличие изолированных раковых клеток (редко, только в большом субстрате); клетки неизмененного МПЭ, клетки МПЭ с признаками дисплазии и резко атипичными клетками (симптомокомплекс злокачественности).

Гистологическое исследование: интраэпителиальный рак может иметь плоскоклеточную и аденогенную структуру; обнаруживают клетки с узкими гиперхромными ядрами, окруженные скудной цитоплазмой с незначительной плоскоклеточной дифференцировкой; нормальная стратификация отсутствует; клеточная полярность вертикальная; встречаются нормальные и патологические митозы; на поверхности могут быть клетки с явлениями паракератоза; в строме — децидуальная трансформация. *Заключения морфолога:* рак *in situ* плоскоклеточный, аденогенный, высоко- и низкодифференцированный.

Осложнения: кровянистые выделения из половых путей в любом сроке беременности; переход в инвазивный рак.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ. СПОСОБЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ. ПРОФИЛАКТИКА

Стратегия и тактика ведения беременных, страдающих фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки

В практике современного акушерства беременность может наступить при следующих клинических ситуациях:

а) ШМ визуально интактна после проведенного радикального лечения ее патологии в небеременном состоянии; возникающие вновь и выявляемые при беременности точными методами (цитологией, кольпоскопией, гистологией) изменения эпителия органа-мишени обусловлены рецидивом предсуществовавшего фонового заболевания и/или предракового состояния и не связаны причинно с самой беременностью;

б) чаще беременность наступает на фоне не леченного вообще либо неправильно и не радикально леченного поражения органа.

Беременность и заболевания шейки матки оказывают взаимное отрицательное воздействие друг на друга. При этом беременность за счет гормональных влияний (эстрогены) и изменений иммунореактивности способствует неблагоприятному стимулирующему влиянию на течение уже существующих гиперпластических процессов в ШМ. Вызываемое усугубление тяжести их клинического течения и выраженность патологического процесса относительно часто вле-

чет в дальнейшем развитие предраковых состояний и РШМ.

Кроме того, за счет вторичного иммунодефицита и частой персистенции в гениталиях банальной флоры грибов, вирусов (ВПГ, ВПЧ), хламидий, микоплазм, условно-патогенных возбудителей возникают самостоятельные нозологические формы *воспалительных заболеваний (цервициты)*. Длительная персистенция последних обуславливает возникновение и развитие дистрофических изменений в ШМ с повышением пролиферативного потенциала эпителия и развитием диспластических изменений. Разрешение перспективы беременности (спонтанный либо искусственный аборт, вакуум-аспирация, преждевременные, срочные роды) способствует в большей или меньшей степени обратному развитию (регрессу) фонового заболевания и/или предракового состояния ШМ.

В свою очередь, нелеченная (неадекватно леченная) патология ШМ (ДФЗ, предраковые состояния) *ухудшает клиническое течение беременности*. При этом возрастает частота различных *осложнений беременности*: угроза прерывания — 12,6%, нарушения плацентации — 2,5%, гестационный пиелонефрит — 2,4 %; *родов*: несвоевременное излитие околоплодных вод — 52 %, дистоция ШМ — 3,7 %, разрывы ее — 20%; *послеродового периода*: маловесность детей — 5,6%, гнойно-септические заболевания — 16 %.

Известным обоснованием такого осложненного течения беременности при доброкачественных процессах ШМ является тот факт, что последние всегда сопровождаются нарушениями системы АО-защиты организма. А органная и/или системная патология, существующая при этом, всегда сопровождается повышением риска онкологических заболеваний в 2-2,5 раза [В. В. Старинский и др., 1995].

В комплексном обследовании всех беременных женщин, независимо от визуального состояния эпителия влажной части ШМ, *цитологическому скринингу принадлежит главенствующая роль*. Проведение его у беременных с целью ее сохранения (взятие на диспансерный учет при первом гинекологическом осмотре) либо желающих ее прервать (перед вакуум-аспирацией, искусственным абортом) является

обязательным и строго регламентировано. Его рассматривают как реальную основу раннего выявления РШМ [Е.Е.Вишневская, 2000].

При выявлении в цитологическом исследовании клеточной атипии (Pap-smear test III—IV—V класса или в окраске по Папенгейму) проводится модифицированное углубленное обследование (рис. 1).

В современных условиях, особенно за рубежом, учитывая распространение субклинической ВПЧ-инфекции и ее юсоциацию с дисплазией (CIN) и внутриэпителиальным >аком (CIS) ШМ, при выявлении цитологом атипических теток также целесообразно обследование цитомазков и/или шоптатов ШМ на ДНК ВПЧ методом ПЦР. Это имеет прикладное значение для выявления онкогенных (16, 18, 31, 33) ипов ВПЧ, при которых беременность относительно противопоказана или нежелательна [С.Я.Максимов, 1999]. К.сокалению, на сегодняшний день ПЦР по выявлению ВПЧ и го онкотипов выполняется отнюдь не широко — только в сельных лечебных учреждениях.

После установления у беременной точного диагноза фоювого и/или предракового заболевания ШМ и уточнения рока беременности возникает следующая сложная задача — •ешить вопрос допустимости сохранения беременности ибо ее прерывания.

Наиболее легкой и приемлемой является клиническая итуация, когда беременная согласна по основному (сопутствующему) заболеванию ШМ (доброкачественные и/или редраковые) на прерывание беременности на малом сроке цо 12 нед.) методом вакуум-аспирации либо с помощью интрументального кюретажа (искусственный аборт).

Более сложной является проблема прерывания беременности больших сроков (12—21 нед.). Показания, метод прерывания при этом строго регламентируются особым приказом по прерыванию беременности по медицинским показаниям и устанавливаются ВККлечебного учреждения, где оно удет проводиться. В состав комиссии обязательно должен ходить врач онколог-гинеколог, либо необходимо иметь окументированное заключение из онкологического учреждения.

Стратегия и тактика ведения беременных

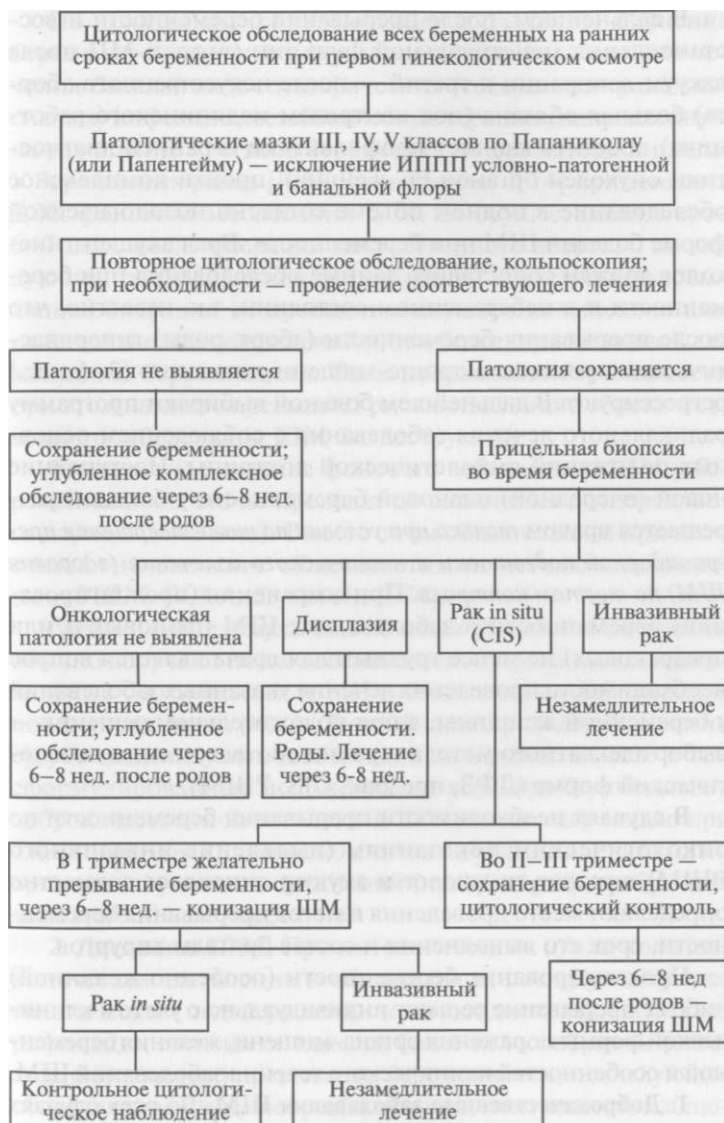


Рис. 1. Модифицированная схема выявления РШМ у беременных [Е. Е. Вишневецкая, Т. М. Литвинова, П. С. Русакевич, 2001]

В дальнейшем, после прерывания беременности и восстановления менструальной функции (второй МЦ после вакуум-аспирации и третий — после искусственного аборта) больная обязана (под контролем медицинского работника) посетить кабинет профилактики и ранней диагностики опухолей органов РС женщин, пройти комплексное обследование в полном объеме согласно нозологической форме болезни ШМ при беременности. Врач акушер-гинеколог должен сопоставить данные обследования при беременности и в небеременном состоянии, т.к. известно, что после прерывания беременности (аборт, роды) гиперпластические процессы в органе-мишени спонтанно (3—6 мес.) регрессируют. В дальнейшем больной выбирают программу радикального лечения заболевания с соблюдением основных положений онкологической доктрины. Наступление новой (очередной) плановой беременности у больной решается врачом *только при условии полного завершения прегравидарной подготовки и клинического излечения (здоровая ШМ) по тестам контроля*. При сохранении (продолжении) беременности и заболеваниях ШМ (фоновых и/или предраковых) не менее трудным для врача является вопрос необходимости проведения лечения указанных заболеваний у беременной женщины, а при положительном решении — выбор адекватного метода терапии соответственно нозологической форме (ДФЗ, предрак, CIS, РШМ).

В случаях необходимости прерывания беременности по онкологическим показаниям (выявление инвазивного РШМ) онколог-гинеколог и акушер-гинеколог совместно определяют место проведения и метод прерывания беременности, срок его выполнения и состав бригады хирургов.

Продолжение беременности (особенно желанной) либо ее прерывание решают индивидуально с учетом клинической формы поражения органа-мишени, желания беременной и особенностей клинического течения заболеваний ШМ.

1. Доброкачественные заболевания ШМ. Во всех случаях показано сохранение беременности. При этом уже с начала гестации обязательным является клинический, кольпоскопический и цитологический мониторинг, проводимый не реже 1 раза в 3 мес. (ежеквартально) в пренатальном периоде.

По показаниям (сопутствующее воспаление) в течение беременности проводят курсы противовоспалительного лечения банальных и специфических (сексуально-трансмиссивных) инфекций, метаболическую терапию, направленную на улучшение прогноза беременности для матери и плода. У беременных ранее [Л. Н. Василевская, 1974] применялась ДЭК фонового заболевания ШМ. Ее осуществляли в срок 6—7 нед., после операции искусственного аборта, с последующей реабилитацией ферментами. В настоящее время данная операция не проводится акушерами-гинекологами из-за множества осложнений и, тем более, при желанной для женщины беременности. Риск прерывания беременности при этом намного превышает риск оставления доброкачественного заболевания ШМ без деструкции.

Специальное лечение фонового заболевания ШМ у беременных обычно не проводят до окончания послеродового периода (6—8 нед.). Вместе с тем обязательным при этом считают исключение общеизвестными методами диагностики РШМ [V.J. Andrys et al., 1974].

Оптимальные результаты лечения указанной патологии обычно получают после восстановления нормальных гормональных соотношений и МЦ в более отдаленном периоде после спонтанных родов. Точный срок проведения терапии сугубо индивидуален для каждой женщины. Вместе с тем сформулированные положения по ведению беременных с доброкачественной патологией ШМ имеют силу только при благоприятном клиническом течении указанной патологии органа и отсутствии осложнений (предрак, рак), требующих дополнительных корректив.

2. Дисплазии ШМ. При цитологическом и/или кольпоскопическом выявлении и обязательном последующем гистологическом подтверждении наличия дисплазии ШМ, верификации степени ее тяжести более целесообразны (с позиции онкологии) прерывание беременности, последующее обследование, лечение, реабилитация, контрольное наблюдение. Наступление новой (последующей) беременности возможно только при здоровой ШМ.

Отказ женщины от прерывания беременности из-за наличия дисплазии ШМ, несмотря на все разъяснения, —

наиболее частый вариант в клинической практике. Он может быть мотивирован разными причинами: первой желанной беременностью, отсутствием детей (выкидыши, преждевременные роды, мертворождения, потеря детей после родов), первичным или вторичным бесплодием и т.д.

При плановом ведении такого контингента женщин первоначально учитывают степень тяжести цитологической дисплазии (Ш—V класс патологических цитомазков при окраске по Папаниколау в Pap-smear test либо подобные изменения при окраске по Папенгейму).

При *низкой степени интраэпителиального поражения (LSIL)* цитологически или дисплазии легкой степени тяжести (**CIN I**) гистологически **желательно**, а при *высокой степени HSIL* (дисплазия умеренная, тяжелая) **обязательно** проведение обследования на ИППП, санация половых путей (неспецифическая и специфическая при ИППП) нижеописанными методами фармакотерапии, допустимыми при беременности. Они должны быть *направлены на регрессию имеющейся дисплазии в органе*.

Если, несмотря на лечение, в контрольной цитологии и при кольпоскопии сохраняются признаки диспластического процесса в ШМ, беременную желательно направить в гинекологический стационар, где ей выполняют прицельную ножевую биопсию ШМ с последующим гистологическим исследованием (уточнение наличия дисплазии, степень ее тяжести). Гемостатическая, противовоспалительная и сохраняющая терапия прикрытия при этом всегда обязательны. Морфологу в направлении указывают, что данный материал (субстрат) взят у беременной женщины.

При гистологически доказанной дисплазии легкой и умеренной степени тяжести *беременность пролонгируют без консультации онкогинеколога* или осуществляют ее по показаниям. Далее комплекс ведения беременной соответствует традиционному ведению (отсроченный подход в ведении).

При выявленной в общелечебной сети тяжелой гистологической степени дисплазии ШМ, раке *in situ*, РШМ беременную обязательно направляют со стеклами-препаратами в онкоучреждение (онкоинститут) для дальнейшего ведения. На данном этапе проводят:

а) пересмотр стекол гистологических препаратов, уточнение наличия и степень тяжести дисплазии;

б) определяют допустимость пролонгирования беременности, место проведения динамического наблюдения за беременной, расписывают способы лечения;

в) цитомазки, биоптат или ткань патологического очага ШМ исследуют (по возможности) на высокоонкогенные штаммы ВПЧ (серотипы 16, 18, 31, 33, 35) для получения дополнительных показаний к сохранению (прерыванию) беременности;

г) решают вопрос выполнения выскабливания цервикального канала. Его проводят на глубину не более 1 см от места сквамозно-призматического натквного стыка эпителия из-за физиологического выворота ШМ при беременности. Выполнение осторожного и более глубокого (> 1 см) соскоба эндоцервикса (выявление аденогенного рака) в онкоучреждениях наиболее целесообразно проводить в *трех группах риска РШМ* у беременных:

1-я группа — женщины с лейомиомой матки, кистами яичников, менструальной дисфункцией, бесплодием, неясными маточными кровотечениями, оперированные ранее по поводу доброкачественных образований гениталий, молочных желез, после полипэктомии, страдающие нарушением жирового и углеводного обмена.

2-я группа — женщины, перенесшие в прошлом (по поводу заболеваний ШМ) деструкцию органа (ДЭК, криогенную и, реже, лазерную), когда предполагается перемещение стыка эпителия в сторону цервикального канала.

3-я группа — беременные старшего детородного возраста (после 37—40—42 лет), когда имеет место физиологическое возрастное смещение стыка эпителия в цервикальный канал.

Следует предостеречь, что выскабливание эндоцервикса у беременных (особенно на глубину более 1 см от места стыка эпителия) сопряжено с возможностью интенсивного кровотечения, инфицирования, внутриутробной инфекции у плода, замершей беременности, невынашивания ее (выкидыш, преждевременные роды), ростом перинатальной смертности. Поэтому, определяя тактику, следует сопоставить

частоту существования аденокарциномы ШМ у беременных, чтобы так тщательно и с большим риском для женщины ее искать [Г.И.Герасимович, С.Н.Занько, Ю.К.Малевич, 2000].

Чаще в клинической практике при гистологически доказанной дисплазии III степени тяжести у беременных женщин беременность пролонгируют. При этом цитологический и кольпоскопический мониторинг до конца беременности осуществляют раз в месяц. На протяжении беременности проводят терапию, направленную на улучшение прогноза (адаптогены, антиоксиданты, каротиноиды, зубиотики, противовоспалительное, лечение ИППП, иммуномодулирующее, интерферонстимулирующее, противовирусное и прочее лечение).

По данным Всемирного конгресса по кольпоскопии и патологии шейки матки (Сидней, 1996), при диагностировании ВПЧ-ассоциированных дисплазий ШМ III степени тяжести и/или CIS [CIN III, по R. Richart, 1968] за рубежом выполняют лазерную высокоэнергетическую вапоризацию (испарение) или конизацию ШМ [A. T. Lorincz, J. Monsonago, J. W. Burgess, 1996]. Для этого используют CO₂-, гольмиевый, неодимовый, аргоновый лазеры.

Применение данной технологии лечения основано на том, что атипичные изменения в эпителии ШМ и начало инвазии возникают на границе МПЭ и призматического эпителия в области стыка [St. Seidl, 1968]. Он локализуется в шеечном канале при вывороте (эктропионе) или физиологической эктопии беременности. Однако глубина расположения стыка эпителия не должна превышать более 1 см от смещенного кнаружи при беременности маточного зева [E. Wachtel, 1967].

В странах постсоветского пространства лазерную коагуляцию тяжелых дисплазий ШМ у беременных применяют редко из-за нехватки указанных аппаратов.

В акушерско-гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования для этих целей апробирован на экспериментальном и клиническом уровнях фотокоагулятор «Лотос» (НПК «Люзар», ИФ НАНБ). Он генерирует излуче-

ние аргонового лазера. Доказано, что данный вид лазерного излучения обладает выраженным гемостатическим эффектом за счет сродства гемоглобина к длине волны 0,4—0,5 мкм. При толщине эпителиального пласта в $132,6 \pm 27,0$ мкм глубина деструкции тканей ШМ достигает $608,8 \pm 49,0$ мкм. Это подтвердило высокую радикальность воздействия данного вида лазерного излучения и его перспективность в акушерстве и гинекологии. В силу своих особенностей он может быть с успехом использован, в случаях необходимости, для вапоризации в онкогинекологии и онкохирургии.

3. Рак *in situ* ШМ. По классификации TNM, впервые выявленный у беременных внутриэпителиальный рак органа относится к предраковым состояниям. Он обладает медленным темпом роста, не сопровождается разрушением базальной мембраны, и ему не свойственны признаки инфильтративного роста. Это служит основанием для проведения вне беременности экономных оперативных вмешательств, позволяющих сохранить репродуктивную и менструальную функции женщины.

При согласии женщины беременность целесообразно прервать в I и II триместрах. После восстановления МЦ показано выполнение радикальных, но в то же время органосохраняющих операций в общей лечебной гинекологической сети: конусовидная диатермо-, радиоволновая или ножевая эксцизия, клиновидная ампутиация ШМ по Штурмдорфу либо циркулярная — по Шредеру.

При отказе больной от прерывания беременности и настойчивом желании иметь ребенка при CIN III (дисплазия III степени + рак *in situ*), особенно когда внутриэпителиальный РШМ диагностируют цитологическим методом во II и III триместрах, очень важно осуществить тщательное дообследование беременной. При этом биопсия и осторожный эндоцервикальный соскоб, осуществляемые в онкологическом стационаре, обязательны. Основная преследуемая при этом цель — исключить инвазивную форму РШМ.

При отрицательном результате (отсутствие инвазивного рака в органе) следует воздержаться от активных вмешательств до родов. Основными мероприятиями в этом периоде, определяющими стратегию и тактику, являются:

1) клинический динамический осмотр ШМ в зеркалах Симпса, выполняемый с периодичностью 1 раз в месяц;

2) кольпоскопический и цитологический мониторинг.

После окончания послеродового (пуэрперального) периода вновь повторяют углубленное обследование и выполняют изложенное выше органосохраняющее лечение, после которого женщина должна наблюдаться всю жизнь (опасность рецидивов).

**Методологические подходы
ведения больных
и основные принципы лечения**

При его проведении возможны два принципиальных подхода.

Первый (*отсроченно-выжидательный*) связан с *продолжением беременности*. При этом радикальное лечение доброкачественных и/или предраковых заболеваний ШМ у беременных женщин может быть отсроченным до окончания послеродового периода (6—8 нед.). Основанием для использования данного подхода являются высокая эффективность и большая ценность проводимого у беременной до родов динамического цитологического и кольпоскопического мониторинга. Кроме того, в послеродовом периоде снимается стимулирующее влияние беременности на эпителий ШМ с дисгормональным или смешанным поражением. А проводимые курсы противовоспалительного, метаболического и прочего лечения увеличивают частоту спонтанного (30—50 %) регресса дисплазий.

Второй методологический подход предполагает *активное ведение беременной* в виде проведения лазерной вапоризации и конизации ШМ. Практически не используют ДЭЭ с предварительным лигированием цервикальных ветвей маточных артерий и, без особых показаний, радикальное лечение (гистерэктомия, операция Вертгейма).

Лечение доброкачественных фоновых заболеваний и дисплазий ШМ у беременных должно быть *комплексным и индивидуализированным*.

При выборе наиболее оптимального метода терапии учитывают:

- особенности кольпоскопической картины;
- степень тяжести морфологических изменений (главное!) в тканях ШМ;
- возраст беременной;
- особенности генеративной функции (паритет беременностей и родов);
- условия наступления данной беременности и желание женщины иметь ребенка;
- локализацию патологического процесса;
- наличие сопутствующих генитальных (экстрагенитальных) заболеваний;
- период (триместр) беременности, в котором выявлена патология и будет осуществляться лечение.

После установления точного топического диагноза терапия должна начинаться своевременно, быть по возможности адекватной степени тяжести патологического процесса (учет данных цитологии, кольпоскопии, гистологического исследования) и безопасной для внутриутробного плода.

Перед началом проведения лечения следует устранить, в пределах возможного, *факторы риска возникновения и развития болезни* (первичная профилактика рака). К ним относятся:

- отказ от курения (коканцерогенная роль никотина);
- соблюдение половым партнером правил личной гигиены;
- повышение уровня половой гигиены самой беременной женщиной;
- лечение заболеваний и осложнений гестационного процесса.

Контроль эффективности проведения лечения врачи акушеры-гинекологи (участковый, кабинета профилактики и раннего выявления опухолей органов РС женщины) должны осуществлять визуально (осмотр в зеркалах Симпса), а также с помощью цитологического и кольпоскопического методов.

В ряде клинических ситуаций (отсутствие положительной динамики, прогрессирующее течение процесса, продолжение

лений, увеличение локально патологической стратегии нельзя руководствоваться только исторического метода исследования. В подобие проведения повторной динамической ЯМНО выполняют повторную прицельную (Flannely et al, 1994).

терапии фоновых и/или предраковых беременных следует строго соблюдать *основные положения перинатальной фармакологии*. Не все препараты, применяемые вне беременности, безопасны для беременных. Основные положения терапии при беременности сформулированы соавт. (2003), Г.Затучи, Р.Слупик (2003), (1984), N. Yanlada и соавт. (1984). К ним относятся:

чувствительность беременных к лекарственным препаратам и чувствительность к ним небеременных

[в матке плод не защищен от воздействия препаратов, содержащихся в окружающей среде; безопасность плода является самым важным фактором проведения лечения; по этой причине в большинстве случаев, когда это возможно, не вводить препараты во время беременности;

принимать во внимание взаимосвязь между беременностью и действием лекарственного препарата от 3-й до 10-й недели беременности; препараты следует назначать только в том случае, если невозможно избежать. Срок окончания беременности сказать абсолютно точно нельзя, поэтому терапию лучше назначать после завершения беременности;

использовать надлежащие дозы лекарственных препаратов; назначение максимально возможного срока беременности предпочтительны короткие курсы лечения в соответствующих дозах);

применять знание клинической фармакологии для поддержания минимально эффективной дозы;

- лекарственная терапия может быть абсолютно необходима для борьбы с заболеванием общего характера у матери или осложнения связанного с беременностью, но при этом возможная опасность для плода должна быть сведена к абсолютному минимуму;

- должны назначаться только те лекарственные препараты с особенностями метаболизма, относительно которых было установлено, что они не оказывают повреждающего действия на плод.

Задачи лечения дисплазий у беременных отличаются от таковых у небеременных, но имеют и некоторое сходство. Так, обязательно учитывают, возникла ли дисплазия на фоне доброкачественных заболеваний (полипатология) или является самостоятельной (11—15% случаев) нозологической формой (чаще — вирусного генеза).

Методы лечения. Фармакотерапия

У беременных фармакотерапия обычно направлена на усиление спонтанной регрессии (30—60 % случаев) диспластического процесса и уменьшение стимулирующего влияния беременности на пролиферативный потенциал клеток эпителия ШМ. Медикаментозное лечение у такого контингента женщин предусматривает:

- купирование воспалительного процесса;
- лечение сексуально-трансмиссивного заболевания;
- подавление репликации вирусов;
- проведение адекватной иммуномодуляции;
- активацию синтеза эндогенных интерферонов;
- назначение средств подавления пролиферативной активности;
- курсы активационной и адьювантной (адаптогены, антиоксиданты, репараторы) терапии;
- обязательную нормализацию микробной флоры половых путей и устранение дисбиотических нарушений (пробиотики и эубиотики);
- повторные курсы метаболической терапии (улучшение прогноза беременности для матери и плода).

Противовоспалительное лечение

Проведение его основано на мнении большинства исследователей, что дисплазия, обусловленная воспалением (цервицит, кольпит), может исчезать после соответствующего лечения. Однако воспалительный процесс часто является сопутствующим заболеванием. Он возникает уже на фоне существования дисплазии ШМ. Этим объясняется отсутствие ее регрессии после противовоспалительного лечения (даже повторных курсов).

Во всех случаях противовоспалительное лечение у беременных с дисплазией при инфицировании половых путей банальной, условно-патогенной флорой должно носить комплексный характер. При этом значительная роль отводится *антибактериальной терапии*. Чтобы лечение было более эффективным, необходимо накануне провести бактериоскопическое исследование, а по его результатам (высокое количество лейкоцитов, обилие слизи, множественная колонизация кокков, палочек) выполняют типирование микрофлоры бактериологическим методом. При выявленном возбудителе определяют его чувствительность к антибиотикам и антисептикам. Назначать антибиотики беременным следует весьма осторожно, т.к. многие из них легко проникают через плаценту к плоду. Степень опасности применения противомикробных средств при беременности иллюстрирует табл. 4. Антибактериальная терапия способна вызывать селекцию устойчивых штаммов, состояние иммунодепрессии и дисбиоза половых путей. Это особенно актуально при беременности. Легко проникают к плоду сульфаниламидные препараты (87 % введенной дозы), ампициллин, карбенициллин, метициллин, фурадонин, гентамицин, канамицин, тетрациклин (50 %), цефалотин, левомецетин, оксациллин, бензилпенициллин (15—40 %). Другие антибиотики (эритромицин, клиндамицин, диклоксациллин) поступают к плоду в меньших концентрациях — 10 % введенной дозы. В целом *индекс проницаемости плаценты* для антибиотиков составляет 50 % (достаточная ее барьерная функция к ним).

При подозрении на наличие у беременных с фоновым и/или предраковыми заболеваниями ШМ сексуально-

трансмиссивных заболеваний показана идентификация возбудителя современными точными методами (часто — комбинированными) и последующий подбор антибиотиков.

Антисептикам в проведении противовоспалительного лечения при дисплазиях у беременных с каждым годом придается все больше значения. Тем не менее их назначение носит чисто эмпирический характер и не стандартизовано. Обычно также учитывают спектр микробной флоры влагалища и ШМ. В отличие от небеременных, перечень препаратов для местного применения при гестации весьма ограничен.

При *грамположительной флоре* для санации предпочтение отдают пероксиду водорода, хлоргексидину, мирамистину, цитеалу, фурацилину, этонию, альбуциду, красителям (водный раствор метиленового синего), фитопрепаратам (хлорофиллипт, календула, чистотел, ротокан, ромашка).

При *грамотрицательной флоре* назначают осторожно: хлорамфеникол (левомеколь, левосин, синтомицин), уротропин, налидиксовую кислоту (невиграмон, неграм), нитрофураны (фурагин местно, фуразолидон, макмирор композитум), эктерицид.

Широким спектром антимикробного действия обладают: пероксид водорода, хлоргексидина биглюконат (гибитан, элюдриль), мирамистин (также иммуномодулирующий эффект), диоксидин, калия перманганат, тержинан (местно), цитеал, этоний, тридерм (крем), полижинакс (свечи).

Для оказания противовоспалительного действия и *стимуляции репаративных процессов* у беременных используют: пантенол, солкосерил (гель, крем), винилин (бальзам Шостаковского), этоний (мазь), локоид (крем), ацемин (мазь), полифитовое масло, фитобальзам «Кызыл-Май». В последние годы нашли применение местно пленка с линкомицином (антибиотик ионообменно связан с монокарбоксицеллюлозой) и мазь «Линкоцел». Препараты эффективны при стафилококках, анаэробах, хламидиях. Обладают пролонгированным (23—28 сут) антимикробным действием, стимулируют регенерацию. Стерильная салфетка «Феранцел» представляет комбинацию линкомицина, фермента хитотринсина и монокарбоксицеллюлозы, обладает пролонгированным антибактериальным и протеолитическим действием.

Степень опасности применения противомикробных препаратов во время беременности (по данным Informations, 1994; American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists, Beth

Противомикробный препарат	Экспериментальные исследования на животных	Наблюдения, подтверждающие опасность применения у беременных женщин	Рекомендации
Пенициллин В	Безвредный	Нет сообщений о побочных эффектах	Использовать в случае необходимости; для терапии и гонореи у беременных
Сульфаниламиды	Замедление внутриутробного развития, стеогенеза (при высоких дозах)	Гипербилирубинемия, анемия, агранулоцитоз, желтуха	Использовать с осторожностью; избегать применения в первом триместре беременности
Канамицин	Потеря слуха, гипоплазия почек	Потеря слуха, повреждение почек	Использовать с осторожностью
Азитромицин	Безвредный	Нет наблюдений	Нет наблюдений
Клиндамицин (далацин)	–	Нет достаточных исследований. Согласно некоторым работам, риска нет	Использовать с осторожностью
Кларитромицин	Отмечен тератогенный эффект	Нет наблюдений	Применять с осторожностью
Имипенем	Достаточно безвредный	Нет наблюдений	Возможно, безопасно
Эритромицин	Безвредный	Нет наблюдений	Использовать только в случае необходимости. Рекомендуются высокие дозы

			лечения хламидийной инфекции у беременных
Метронидазол	Фетотоксический эффект	–	Противопоказан в I триместре беременности
Тетрациклины	Деформация конечностей, снижение массы тела, увеличение случаев гибели плода	Задержка в развитии скелета, нарушения остеогенеза	Противопоказаны
Ванкомицин	–	Нет достаточных наблюдений	Использовать с осторожностью
Флуконазол	Эмбриотоксическое и тератогенное действие	Нет наблюдений	Применять в крайних случаях с осторожностью
Миконазол	Безвредный	Нет наблюдений	Использовать с осторожностью
Нистатин	Безвредный	Нет сообщений об осложнениях	Возможно, безопасно
Рифампицин	Эмбриотоксическое и тератогенное действие	Описаны отдельные случаи аномалий развития плода. Применение препарата в последнюю неделю беременности может вызвать постнатальную геморрагию	Использовать при крайней необходимости
Стрептомицин	Потеря слуха, деформация глаз, повреждение печени и почек	Потеря слуха	Противопоказан

Используют для ферментативной очистки гнойных раневых поверхностей и ускорения заживления ран.

Широким спектром бактерицидного действия обладает фитопрепарат «Чайное дерево» (имеет 48 ингредиентов). В виде масла препарат подавляет рост большинства бактерий, грибов. При воспалительных изменениях вульвы, влагалища, ШМ его используют в виде *спринцеваний* слабыми водными растворами (5 капель на 1 л прокипяченной воды) длительно или рыхлых влагалищных *тампонов*, вводимых на ночь в течение 10 дней. Для этого применяют эмульсию масла чайного дерева, содержащую 1 часть масла, 4 части воды, 5 частей аптечного глицерина или любого индифферентного масла. Из других противовоспалительных препаратов для лечения эпителиитов в онкогинекологии применяют «Тангум-розу» (нестероидное противовоспалительное и болеутоляющее средство с активным компонентом бензидамина гидрохлорида).

Программа противовоспалительного лечения антибиотиками и/или антисептиками при сочетании фоновых и/или диспластических изменений в ШМ у беременных с банальным воспалением строится сугубо индивидуально у каждой конкретной больной. В ходе ее выполнения возможны варианты усиления либо полного отказа. Учитывая возможные побочные эффекты (иммуносупрессия, дисбиоз половых путей), целесообразно одновременно проводить соответствующую коррекцию терапии.

Терапия ИППП и заболеваний шейки матки у беременных

Во всех случаях выявленной цитологической атипии эпителия ШМ необходимо исключение ИППП. А при их выявлении показано *специфическое противовоспалительное лечение* согласно выявленной точными высокочувствительными методами нозологической формы. Лечение полового партнера обязательно. Принципы его выполнения достаточно разработаны у небеременных женщин. Однако наличие плацентарного круга кровообращения и фетоплацентарной системы в целом вносят свои коррективы.

Бактериальный вагиноз. Лечение этапное. На первом этапе необходимо устранить анаэробный компонент микро-

ной экосистемы половых путей, восстановить лактофлору, провести профилактику суперинфекции и вагинального кандидоза. *Базисным* препаратом является метронидазол, а альтернативными — клиндамицин, эритромицин, тержинан. *Метронидазол* (клион, метрогил, трихопол) назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3—5 дней. *Клиндамицин* — внутрь по 300 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Эффективность лечения 94 %. Противопоказаны в I триместре беременности. Клиндамицин наиболее часто (начиная со II триместра) используют местно (интравагинально 2 % крем далацина Ц) 2 раза в сутки в течение 7 дней, а метронидазол — в виде 0,75 % геля (метрогил) в том же режиме. Из других химиопрепаратов (альтернатива метронидазолу, клиндамицину) для лечения назначают *амокксицилин* (7,5 г на курс).

У 50 % женщин с интервалом в месяц выполняют повторные курсы терапии. Лечение *тержинаном* (1 вагинальная таблетка в течение 6—10 дней) отличается высокой эффективностью (98 %), но оно дорогостоящее.

На завершающем этапе лечения всем пациенткам с целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища назначают про- и эубиотики, а также препарат, повышающий местный иммунитет, на основе глицирризиновой кислоты «*Эпиген-интим*» (вагинальный спрей). Можно использовать спрей ИРС-19 (распылить по стенкам влагалища). Более дешевым, доступным и безопасным для плода методом лечения является последовательное использование препаратов, содержащих йод (*раствор йокса, повидон-йодин, изобетадин, йодокар*) в разведении 1:40 (вагинальные ванночки 5—7 мин в течение 6 дней) с последующим (7 дней) курсом *пробиотиков* (тампоны, свечи ацилакт и другие пробиотики).

Вагинальный кандидоз (ВК). При первом эпизоде его выявления у беременных с заболеваниями ШМ требуется назначение антифунгальной терапии, но *только при использовании ее местно*. Она противопоказана при акушерских осложнениях.

Из «старых» методов для терапии заболевания применяют антибиотик *нистатин*. Его назначают по 500 000 ЕД (1 драже) 4-6 раз в сутки (2-3 млн ЕД в сутки) в течение

2—3 нед. или 10 % мазь вводят на бинтовых тампонах во влагалище 1—2 раза в сутки. Мазевые тампоны часто заменяют вагинальными, ректальными или уретральными свечами. Следует отметить низкую всасываемость препарата (3—5 %) при приеме внутрь, а следовательно, и его низкую биодоступность. *Леворин* назначают в вагинальных свечах (500 000 ЕД) или в виде мазевых тампонов (500000 ЕД в тубах), вводимых во влагалище самой женщиной на ночь. Из новых антибиотиков в последние годы наибольшей популярностью у врачей и больных пользуется *натамицин (тимафуцин)* в виде вагинальных таблеток (0,025 г), свечей (0,1 г), крема, раствора. Эффективность метода достигает 86 %.

Для лечения ВК, сопутствующего заболеваниям ШМ у беременных, в качестве препаратов выбора можно применить следующие лекарственные средства.

Клотримазол (1 % крем, мазь, вагинальные таблетки, шарики, свечи по 0,1—0,2 г, раствор). Крем, мазь и раствор наносят на слизистые половых путей 2—3 раза в сутки в течение 2 нед. Вагинальный крем вводят аппликатором глубоко во влагалище на ночь в течение 3—7 дней; вагинальные таблетки (свечи, шарики) — 1—2 раза в сутки в течение 3—7 дней, сочетая с аппликациями мази, раствора. Лечение клотримазолом проводят, начиная со второй половины беременности.

Миконазол (гино-дактарин, гинезол-7, клион-Д) вводят местно во влагалище согласно инструкции по применению препаратов. Эффективность использования клиона-Д составляет 90 %. *Изоконазол* назначают в виде *травоген-крема* (0,01 г) или *гино-травогена* (вагинальные шарики по 0,6 г). Обладают приблизительно одинаковой эффективностью.

Эконазола нитрат (гино-певарил, экалин, экодакс) относится к новым антимикотикам с широким спектром противогрибковой (дрожжи, плесени) и антимикробной (грамположительные бактерии) активности. Его с успехом (без побочных явлений) применяют у беременных для местного лечения острых и хронических кандидозных вульвовагинитов, цервицитов. *Гино-певарил* назначают в свечах интравагинально в суточной дозе 150 мг продолжительностью курса 3 дня (эффективность метода 80 %) или по 100 мг в течение 7 дней. Внутривлагалищным доступом препарат можно

вводить по 150 мг в сутки двумя курсами по 3 дня с интервалом в 7 дней. В двух последних методиках эффективность лечения составляет 76,5 %.

Все используемые препараты группы имидазолов являются эффективными средствами купирования специфического воспалительного процесса. В настоящее время за рубежом доказана безвредность для плода флуконазола. Обсуждается вопрос его применения для лечения ВК у беременных [P. Mastroiacovo et al., 1996; C.T. Kingetal., 1998; N.T. Sorensen et al., 1999].

При ВК и с пользуются также *тержинан* — вводят во влагалище на ночь по 1 вагинальной таблетке в течение 10—12 дней. Эффективность метода составляет 57,1 %. Профилактику кандидоза при этом редко проводят назначением *нистатина* внутрь по 250 000 ЕД 6 раз в день (1,5 млн ЕД в сутки), а чаще — вагинальными свечами (таблетками) утром и вечером.

Для местного лечения ВК при заболеваниях ШМ у беременных используют спринцевания влагалища растворами антисептиков (2 % бура, 1 % борная кислота, 10 % бикарбоната натрия, 0,25 % метиленового синего, 2 % яблочный уксус). Спринцевания выполняют накануне введения антифунгальных средств. Всего проводят 2—3 курса лечения с 7—10-дневными интервалами.

При бактериальном вагинозе и ВК в I триместре беременности у женщин с достаточной эффективностью (79,5 % случаев) применяют интравагинально сорбционную терапию *энтеросгелем* (20 г) с адсорбированным *мирамистином* (5 мл) в течение 6 дней. Энтеросгель — это гидрогель метилкремниевой кислоты, нерастворимый в воде. Активно сорбирует и угнетает деятельность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не угнетая кисломолочную флору. Обладает высокой био- и гемогистосовместимостью, не повреждает слизистые оболочки, легко выводится из организма.

При многоочаговом ВК у беременных лечение должно быть комплексным и предусматривать:

- устранение (по возможности) факторов риска;
- назначение нистатина;
- местное применение антимикотиков в описанных выше вариантах;

- адьювантную терапию (витамин С, группа В, препараты железа).

Контроль излеченности после проведенного лечения проводят спустя неделю после его окончания.

При рецидивах ВГ у беременных обязательно следует исключить персистенцию ВПГ, ВПЧ, цитомегалии, наличие иммунодефицита, сопутствующую патологию.

Уреаплазмоз (микоплазмоз). При выявлении у беременных с патологией ШМ лабораторными методами (ПЦР, посев на среды, РИФ) возбудителей *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и определения их титра проводят одновременное лечение беременной и ее супруга, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений у последнего. Практически его осуществляют так же, как при хламидиозе.

Препаратами выбора являются *ровамицин* и *джозамицин* (*вильпрафен*), назначаемые внутрь в течение 10 дней (см. Хламидиоз), с одновременным назначением интерферонов (кипферон — по 1 свече во влагалище 2 раза в сутки в течение 10 дней) и *пробиотиков* (*ацилакт*, *лактобактерин*, *бифидумбактерин* и др.).

Мочеполовой трихомоноз. При сочетании заболевания у беременных с дисплазией ШМ (CIN, CIS) или фоновыми заболеваниями, согласно докладу ВОЗ (Женева, 1998), оральная *метронидазол* является препаратом выбора. Он противопоказан в I триместре беременности, в послеродовом периоде и при лактации.

В I триместре беременности лечение проводят путем ежедневного смазывания влагалища и уретры 4 % водным раствором *метиленового синего* (*бриллиантового зеленого*) или раствором (1:10 000) *калия перманганата*.

Во II триместре используют *метронидазол* (вагинальные свечи) на ночь в течение 10 дней либо *тержинан* местно.

В III триместре показан *метронидазол* в дозе 2 г внутрь однократно (методика ЦНИКВИ РАМН, зарубежных авторов) либо по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 8 дней (курсовая доза 3—4 г). Последняя методика более предпочтительна.

Альтернативным препаратом для лечения трихомоноза у беременных является *тиберал*. Его назначают внутрь по

1,5 г однократно. По своей эффективности препарат превосходит метронидазол.

Обязательным моментом терапии является контроль излеченности:

— по патологии ШМ (цитологическое, кольпоскопическое и, по показаниям, динамика гистологического исследования);

— по сопутствующему заболеванию (РИФ выполняют спустя 3 нед. после окончания лечения, а ПЦР — через 4 нед.) при положительных клинических данных.

Хламидиоз. При достоверном выявлении заболевания несколькими диагностическими методами (ПЦР, РИФ, культуральный, ИФА) и поражении ШМ для этиотропной терапии **противопоказаны доксициклин, хинолоны, рокситромицин (рулид), тетрациклины.**

Базисным препаратом является *эритромицин (макролид)*. Его назначают после 12—14 нед. беременности по 500 мг (внутрь) 4 раза в сутки в течение 10—14, а иногда и 21—24 дней. При этом обеспечивают «перекрытие» 6—8 циклов репродукции хламидий.

Из новых производных препарата используют *эритромицин этилсукцинат* по 800 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней либо по 400 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней. Аналогами эритромицина являются *эригексал, эрацин, эритран*.

За рубежом вместо эритромицина достаточно широко применяют *азитромицин (сумамед)* по 1 г внутрь однократно или по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Общеизвестно, что терапевтический эффект 1 г препарата эквивалентен приему 2 г эритромицина в течение 7 дней и имеет меньше гастроинтестинальных побочных эффектов.

Из альтернативных средств у беременных с хламидиозом или при микстных его поражениях (кандидоз, уреоплазмоз, герпес, цитомегалия, токсоплазмоз) используют как гарантированный препарат при беременности *ровамицин (спирамицин)*. При моноинфекции (хламидиоз) его назначают по 1 табл. (3 млн МЕ) 3 раза в сутки в течение 7—10 дней в курсовой дозе до 90 000 000 МЕ. При смешанной инфекции — по 3 млн МЕ (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 14 дней (на курс 126 000 000 МЕ) с последующим введением в комплекс

терапии пробиотиков (14 дней). При сопутствующем кандидозе в период приема ровамицина местно применяют антимикотики (см. ВК). В случаях возникновения рецидивов хламидиоза у беременных курс лечения ровамицином повторяют, но уже в течение 14 дней [Л. К. Глазкова и др., 1997].

Джозамицин (вильпрафен) можно назначать для достижения полной этиологической эффективности (100 %) в 2 приема (суточная доза 2000 мг) в течение 10—14 дней [J. Soltz-Szots et al., 1989]. Более часто препарат применяют внутрь по 500 мг (1 табл.) в 2 приема (1000 мг/сут) в течение 12 или 10 дней при этиологической эффективности соответственно 83 и 97 % [И.О. Малова и др., 2001]. Высокоэффективно (100 %) использование вильпрафена в дозе по 500 мг внутрь 3 раза в сутки (1500 мг/сут) в течение 8 дней [J. Soltz-Szots et al., 1989].

Ко-тримаксозол (бактрим, бисептол-480) можно назначать беременным с хламидиозом (исключая I триместр и последний месяц гестации) при отсутствии эффекта от лечения другими препаратами по 2 табл. 2 раза в сутки внутрь в течение 7—10 дней.

Химиопрепараты обязательно сочетают с адаптогенами, энзимной терапией (вобэнзим), витаминами (5 % аскорбиновую кислоту вводят по 5 мл внутривенно в течение 10 дней; а-токоферола ацетат — внутрь по 300 мг/сут в течение 21 дня), антиоксидантами (метионин — 0,75 г/сут; эссенциале — 6 капс./сут в течение 3 нед.).

При индивидуальной непереносимости беременной всех вышеуказанных препаратов употребляют следующие лекарственные средства. *Амоксицилин* — по 0,5—1,0 г внутрь 3—4 раза в сутки в течение 7-10 дней либо *клиндамицин* — внутрь по 0,3—0,45 г 3—4 раза в сутки. Последний можно вводить в/м по 0,3—0,6 г 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

При выявленном хламидиозе в I триместре беременности, когда имеются противопоказания к назначению антибиотиков, в качестве альтернативного варианта на первом этапе лечения используют внутривенное введение октагама (иммуноглобулин класса G) в дозе 2,5—5,0 г в сочетании с обработкой влагалища антисептиком *октенисептом*. При этом еженедельно проводят контрольное исследование био-

ценоза нижнего отдела генитального тракта. После достижения полных 12 нед. беременности проводят второй этап терапии — назначают химиопрепараты группы макролидов (*ровамицин* 9 млн МЕ/сут в течение 10 дней). Контроль эффективности лечения осуществляют через 3—4 нед. после его окончания. Рецидивы встречаются в 14 % случаев [Т. А. Старостина и др., 2002].

Местное лечение у беременных выявленного хламидиоза осуществляют только при условии отсутствия кровянистых выделений и признаков угрозы прерывания беременности. Для этого пригодны 2 % мазь, присыпки к ШМ *эритромицина* (2 г) или *сульфадимезина* (0,5 г) в сочетании с *нистатином* либо *леворином* (по 0,5 г). Для местной санации из антисептических средств наиболее часто используют *фурацилин*, *эктерицид*, *октенисепт*, *пливасепт* (влагалитические ванночки, спринцевания).

При беременности и заболеваниях ШМ в сочетании с хламидиозом из иммуномодуляторов применяют *виферон-1*, -2 в ректальных свечах (наиболее часто) или в виде 2 % мази (реже). Это рекомбинантный α_2 -интерферон с антимикробным действием. Его используют на фоне химиотерапии антибиотиками для устранения местного иммунодефицита и оказания АО-эффекта во II и III триместрах беременности. Назначают в дозах соответственно 500 000 МЕ 2 раза или 1 000 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней. В виде 2 % мази виферон наносят на очаги поражения 4 раза в сутки в течение того же времени.

Из других интерферонов широко применяют *кипферон*. Это смесь 60 мг сухого комплексного иммуноглобулинового препарата и 500 000 МЕ человеческого рекомбинантного α_2 -интерферона. Препарат содержит иммуноглобулины классов G, A, M, выделенных из плазмы или сыворотки крови человека. В I триместре беременности кипферон назначают интравагинально по 1 свече на ночь курсом 10 дней. Во II и III триместрах препарат назначают вместе с антибиотиком (чаще — ровамицином) по 1 суппозиторию 2 раза в сутки курсом 10 дней. Циклоферон, другие интерфероны при беременности противопоказаны. В отдельных литературных источниках допускается использование неовира с ровами-

цином в комплексной терапии заболевания у беременных [Л. К. Глазкова, Ю. И. Моторнюк, 2002].

Вирусные поражения шейки матки и их лечение

Частота гистологически подтвержденных дисплазий ШМ, по собственным данным, у небеременных женщин, обусловленных ВПГ, составляет $12,3 \pm 3,2$ %, что достоверно ниже, чем при ВПЧ — $20,9 \pm 3,8$ %. Аналогичная ситуация сохраняется и при беременности [П. С. Русакевич, 2000].

Генитальный герпес. При первичном инфицировании ВПГ и дисплазиях ШМ в ранние сроки беременности более целесообразно беременность прервать. Это связано с затруднениями в проведении качественной терапии. Если инфицирование ВПГ возникло до беременности или заболевание проявилось в более поздние сроки гестации, проводят комплекс профилактических (УЗИ-контроль) и лечебных (курсовая терапия) мероприятий. Вопрос прерывания беременности при этом решается сугубо индивидуально, в зависимости от тяжести основной инфекции, степени дисплазии, ее регресса от проводимой терапии.

Лечение должно быть направлено на угнетение возбудителя инфекции, повышение иммунореактивности организма, регрессию дисплазии. При этом учитывают триместр беременности, фазу и стадию клинического течения заболевания (острая, рецидив, разрешение или затухание инфекции).

Для практических врачей рекомендуется следующее лечение герпетической инфекции ШМ во время беременности [И. М. Арестова, С. Н. Занько, 2004]. Выбор медикаментозных препаратов проводится с учетом специфической и неспецифической противовирусной активности, иммунобиологических свойств, действия на маточно-плацентарный кровоток, отсутствия тератогенного влияния на плод.

Фаза I (острая инфекция либо рецидив ВПГ) в I-III триместре беременности. Фармакологическое лечение осуществляют у беременных с ВПГ и патологией ШМ базисным препаратом *ацикловиром*. Тератогенный и эмбриотоксический эффект его не доказан. Однако **показания** к назначению должны быть четко регламентированы:

Методы лечения. Фармакотерапия

- первичный генитальный герпес;
- типичная форма рецидива инфекции;
- ВПГ у беременной, подтвержденный тонкими методами (ПЦР, антиВПГ IgM, IgM+IgG), в сочетании с другими осложнениями беременности (угроза прерывания, симптомы внутриутробного инфицирования).

Ацикловир назначают по 200 мг (1 табл.) 5 раз в сутки в течение 5 дней. При тяжелых формах герпетической инфекции, особенно в поздние сроки беременности, ацикловир (виrolекс, медовир и др.) вводят внутривенно капельно каждые 8 ч (5 мг/кг массы тела) в 0,89 % растворе натрия хлорида в течение 5 дней (иногда — до 14 дней).

а-интерферон вводят в разведенном состоянии (содержимое ампулы растворяют в 2 мл воды) интраназально в каждый носовой ход по 0,25 мл (5 капель) с интервалом 1—2 ч не менее 5 раз в сутки в течение 2—3 дней. *Аскорбиновую кислоту* (природный антиоксидант) назначают по 1,0 г 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Местное лечение проводят путем аппликаций к ШМ противовирусных мазей, кремов: «Бетадин», «Йодокар», «Малавит», 3 % «Мегасин», 3 % «Госситол», 5 % «Ацикловир» 4—5 раз в сутки на протяжении 10-14 дней.

Из *немедикаментозных методов* наиболее показано НИЛИ в виде ГНЛ, используемого локально на ШМ (сфокусированный пучок, мощность излучения 10—12 мВт, расстояние 10—15 см, экспозиция 10—15 мин) либо внутривенно. *Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК)* осуществляют через лазерный световод (диаметр 400 мкм), введенный в локтевую вену путем венопункции (мощность излучения на выходе 1,5 мВт, экспозиция 30 мин, плотность мощности на конце световода 1200 мВт/см²) в течение 5—8 дней. В настоящее время (отсутствие стекловолоконных световодов, опасность СПИДа и необходимость использования одноразовых световодов) с одинаковым успехом (94,4 %) более широко применяют *ЧЛОКв* кубитальной области (10—12 процедур ежедневно). Подведение излучения осуществляют дистанционным либо контактным путем (плотность мощности 100-150 мВт/см²). Для ЧЛОК, кроме ГНЛ, пригоден любой инфракрасный лазер, подводимый

ной методикой. У беременных менее широко (по ию с лазертерапией) используют плазмаферез.

а II (разрешение либо затухание гереской инфекции). Из фармакологических назначают: витамины В1 и В6 по 1 мл внутримы[рез день по 15 инъекций; глюконат кальция — по аза в сутки в течение 10—15 дней; тавегил (или анапо 1 таблетке через 10 ч на протяжении 10—15 дней, имое при этом местное и немедикаментозное (ГНЛ) , независимо от срока беременности, идентичное, ивность метода составляет 83,4 %.

юстве *иммуномодулирующей и интерферонкорригиру:рапии* у беременных с герпетической дисплазией пользуют метаболическую, энзимотерапию, фито;ны, антигипоксанты, интерфероны (кипферон инчально либо виферон ректально 2 раза в сутки в те) дней), пробиотики, каротиноиды.

екцию и профилактику нарушений микробиоценоза (путей осуществляют, как правило, на втором этапе пробиотиками (см. табл. 6), энтеросорбцией (см. альный вагиноз).

беременности следует воздержаться от деструкции гучаях отсутствия регрессии дисплазии от описанно-комплексного лечения ввиду возможного эффекта пос-вия.

Глломавирусное поражение. При выявлении у бере-на ШМ кольпоскопическим методом атипичной I, цитологическом и гистологическом подтвержде-ичия в органе дисплазии разной степени выражен-(етекции онкогенности группы вирусов ВПЧ мето-Р лечение имеет свои особенности. Доказано, что ше проявлений поражения ВПЧ шейки матки яв->еальной профилактикой РШМ. В небеременном ии при ВПЧ-ассоциированных (койлоцитарных иях) обычно проводят разрушение (особенно при ных штаммах вируса) папилломатозных очагов и цию противовирусного иммунного ответа.

тоящее время специфических препаратов, подавляю-шкацию всех видов ВПЧ, не существует. Разрушение

очагов койлоцитарной дисплазии на ШМ при беременности возможно, но только при тяжести клинических проявлений (СIN III) путем осторожной лазерной вапоризации (СО₂-, аргоновый лазер) под защитой лечения, направленного на сохранение беременности. Однако опасность прерывания беременности, инфицирования, возможность развития внутриутробной инфекции и множественность очагов ВПЧ-инфекции гениталий (не устранение генома ВПЧ, рецидивы) сдерживают клинициста в проведении данной операции.

Цитостатическая терапия очагов ВПЧ противопоказана. Из химических деструктивных методов при беременности допускается использование только 80—90 % раствора *трихлоруксусной кислоты* (аппликации 1 раз в неделю в течение 5—6 нед.) и только при локализации очагов на вульве и во влагалище. В последние годы для этих целей начали применять колломак.

Иммунотерапию осуществляют препаратами: *виферон* (ректальные свечи, мазь), *кипферон* интравагинально, *а-токоферола ацетатом* с АО-защитой (внутримышечно, внутрь) или природным препаратом, содержащим 3 фракции витамина Е, *селект* с минералом селеном (1—2 капсулы в день). Из отечественных препаратов внутрь используют натуральный витамин Е — *виардо* с небольшими дозами аскорбиновой кислоты и пьют внутрь зеленого чая. Беременным с ВПЧ-поражением в нижнем отделе генитального тракта не противопоказано лечение:

- биоэнергодобавкой *ЭПАМ-24* (эмульсия прополиса, активированная модифицированная с травами) — по 10 капель эмульсии в день;
- фитоадаптогенами (*эхинацея* и др.);
- *спирулиной* (микроводоросль);
- препаратами *рыбьего жира* (*эйконол*, *эйкален*, *азеликапс*)¹;
- повышенными (10 доз) дозами *пробиотиков* (*лактобактерин*, *диалакт*, *бифидумбактерин* и др.) в виде 3 прерывистых курсов (по 10 дней) местного лечения (вагинальные свечи либо рыхлые тампоны) с интервалом в 2 нед.

Ликопид как иммуномодулятор, используемый при данной инфекции вне беременности, в данной ситуации противо-

показан. Обязательно проводят терапию на ликвидацию сопутствующего (80 %) местного банально-грибкового кольпита. Препаратом выбора для местного лечения может быть 1 % раствор *виркона*, раствор (разведение 1:10, 1:20) и крем «*Малавит*», крем «*Малавтилин*» (с протектором эфтидермом, ферментом фитопаином). Малавит содержит минералы, медь, серебро, кислоты, продукты пчеловодства, мумие, фитодобавки, природную омагниченную воду. Оказывает антисептическое, антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие. Используют препарат в виде раствора в разведении водой 1:10 для орошений влагалища длительно или вводят рыхлые тампоны во влагалище с раствором в разведении 1:20 либо кремом малавит (малавтилин) на ночь. Отмечена высокая эффективность лечения *маслом чайного дерева* (тампоны, ванночки).

Системную энзимотерапию в период беременности при поражении ВПЧ шейки матки (доброкачественный и/или предраковый процесс) проводят ферментами (*Бобэнзим*).

При ВПЧ-инфекции гениталий у беременных используют иммуностимуляцию ГНЛ (*БЛОК*, *ЧЛОК*), местную *озонотерапию*.

Активационная, адьювантная, иммуномодулирующая и интерферонстимулирующая терапия

Фитоадаптогены и нутрицевтики

Это группа растительных препаратов и биологически активных добавок (БАД), обладающих широким спектром лечебного воздействия на организм женщины. Установлено, что фитоадаптогены или общетонизирующие средства (апилак, эхинацея, элеутерококк, женьшень, лимонник китайский, родиола, левзея и др.) оказывают активное влияние на неспецифическую резистентность в организме, стимулируют фагоцитоз. Их назначают внутрь (капсулы, капли, свечи) курсами (1—2 мес.).

БАД или нутрицевтики являются средством активного влияния на организм беременной с различными осложнениями и одновременной профилактикой ряда хронических заболеваний (рис. 2). Они обеспечивают нормальную дея-



Рис. 2. **Функции, выполняемые нутрицевтиками** (по данным Института питания РАМН)

тельность фетоплацентарной системы, повышают иммунорезистентность полового тракта, нормализуют его микробиоценоз, позволяют ограничить потребление беременной синтетических лекарственных средств.

В зависимости от содержания и характера осуществляемого синтеза при получении БАД их подразделяют на пять групп: 1-я группа — продукты растительного происхождения, 2-я группа — продукты животного происхождения, 3-я группа — продукты микробиологического синтеза, или зубитики; 4-я группа — продукты пчеловодства и 5-я группа — продукты натурального химического синтеза.

Фитоадаптогены и нутрицевтики являются средствами активационной и адьювантной терапии. Они повышают

синтез эндогенного интерферона, оказывают иммуномодулирующее действие, усиливают иммунный ответ на бактериальную и вирусную инфекцию, поэтому наиболее показаны во всех случаях инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных с патологией ШМ.

При беременности для поддержания гомеостаза разрешено использование следующих БАД:

- *бета-каротин* (см. табл. 5);
- природный *витамин E (селект)*;
- *коэнзим Q-10* — по 1 капсуле до 3 раз в день;
- *По д'Арко* — по 1—2 капсуле в день;
- *хлорелла* (зеленая водоросль) — по 3—4 капсулы в день;
- *джинсенг голд* (содержит три вида женьшеня: корейского, американского, сибирского, готу колу, шизандру и октаконазол) — по 1 капсуле внутрь 1—2 раза в день;
- *экстракт зеленого чая* (25 мг) — по 1—3 капсулы в день;
- *экстракт цветочной пыльцы* — по 1 таблетке 2—4 раза в день.

ЭПАМ-24 — это БАД в виде эмульсии прополиса, активированной и модифицированной. Содержит экстракты 15 растений (корневище бадана; трава душицы, тысячелистника, зверобоя, чабреца, пустырника; цветки ромашки; листья подорожника большого, крапивы, березы; почки сосны и березы; хвоя кедра; мускатный орех). Применяют в качестве средства восстановления иммунной системы, здоровья беременной женщины и плода при воспалительных, вирусных, протозойных и грибковых поражениях гениталий. Назначают внутрь по 5 капель 2 раза в день длительно до восстановления нарушенных показателей.

Э н з и м о т е р а п и я

При различных осложнениях беременности относительно часто применяют системную энзимотерапию (Вобэнзим, Вобэ-мугос, Флогэнзим). *Вобэнзим* — это сложный комплекс ферментов растительного и животного происхождения. Содержит бромелайна 45 мг, папаина — 60 мг, панкреатина — 100 мг, химотрипсина — 1 мг, трипсина — 24 мг, амилазы — 10 мг, липазы — 10 мг, рутина — 50 мг. Применяют внутрь в таблетках при сроке гестации 12—14, 22—24 и 34—36 нед.

Первоначально внутрь назначают по 5 таблеток 3 раза в день (15 табл./сут) в течение 2 нед., далее — по 3 таблетки 3 раза в день (9 табл./сут) в течение 1 нед.

Антигипоксанты

При осложненном течении беременности для улучшения маточно-плацентарного кровотока используют дипиридамол (*курагил*, *персантин*). Препараты назначают прерывистыми курсами по 1–5 мг/кг массы тела беременной в сутки (внутрь, внутривенно) с интервалом в 3 дня. Всего на курс применяют 4 дозы препарата.

Специфическая интерферонотерапия

Основные показания для назначения интерферонов при ЗППП во II–III триместрах беременности следующие:

- первичная вирусная инфекция (ВПГ, ВПЧ, цитомегаловирус);
- ее реактивация у беременных с отягощенным акушерским анамнезом (О.А.А.);
- наличие иммунодефицита в организме (по иммунограмме);
- хламидиоз, мико-, уреоплазмоз, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз.

Осуществляют назначением беременным препаратов *кипферон* (см. Хламидиоз) и *виферон-1* (150 000 МЕ α_2 -интерферона) либо *виферон-2* (500 000 МЕ α_2 -интерферона) в ректальных свечах 2 раза в сутки в течение 10 дней. Возможно их применение в виде 2 % эмульсии на рыхлых тампонах, вводимых во влагалище. Виферон оказывает антимикробное, противовирусное, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие, обладает антихламидиозной активностью. Сведения о других интерферонах представлены выше (см. Хламидиоз).

Лечение Р-каротином и каротиноидами

Р-каротин — это предшественник витамина А (табл. 5). Последний образуется в кишечнике, печени и необходим для обеспечения роста и созревания клеток, тканей, поддержания репродуктивной функции.

непатентованное название)	Торговое название	производитель	Форма выпуска
<i>Ретинола пальмитат (ретинол)</i>	<i>Ретинола пальмитат (Retinoli palmitas)</i>	ФНПП «Ретиноиды», РФ	Масляный раствор для приема внутрь, содержит 100 000 МЕ в 1 мл
	Мазь <i>Видестим (Unguentum Videstimum)</i>	ФНПП «Ретиноиды», РФ	Мазь 0,5%; туба 35 г
<i>Ретинол, эргокальциферол, токоферол</i>	Мазь <i>Радевит (Unguentum Radevitum)</i>	ФНПП «Ретиноиды», РФ	Мазь, содержащая 1 % ретинола пальмитата, 0,005 % эргокальциферола, 0,5 % токоферола ацетата; туба 35 г
<i>Ретинола ацетат (ретинол)</i>	<i>Ретинола ацетат (Retinoli acetas)</i>	Ай Си Эн «Октябрь», РФ; ОАО «Нижфарм», РФ; Ай Си Эн «Марбиофар» РФ; АО «Белмедпрепараты», Беларусь	Капсулы по 3300, 5000 и 33 000 МЕ, 25 штук в упаковке; Масляный раствор для инъекций по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ в 1 мл; ампулы по 1 мл, 10 штук в упаковке

<i>Ретинол, токоферол</i>	<i>Aevit (Aevitum)</i>	Ай Си Эн «Октябрь», РФ; ОАО «Нижфарм»; «Минскинтеркапс»	Капсулы, содержащие 100 000 МЕ ретинола пальмитата и 0,1 г токоферола ацетата; 10 штук в упаковке. Масляный раствор для инъекций, содержащий 0,035 г ретинола пальмитата и 0,1 г токоферола ацетата в 1 мл; ампулы по 1 мл, 10 штук в упаковке
<i>Ретинол, токоферол, фитоменадион, каротин</i>	<i>Аекол (Aecolum)</i>	ОАО «Уфавита», РФ	Раствор, содержащий 1,04 % ретинола ацетата, 0,18 % токоферола ацетата, 0,21 % фитоменадиона, каротина; флакон 100 мл
<i>13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин)</i>	<i>Ретиноевая мазь 0,1%, 0,05%, 0,01% (Unguentum Retinoid)</i>	ФНПП «Ретиноиды», РФ	Мазь 0,1%, 0,05%, 0,01%; туба 10 г
	<i>Роаккутан (Roaccutane)</i>	«Ф.Хоффман ля Рош Лтд.», Швейцария	Капсулы по 10 и 20 мг; 30 и 100 штук в упаковке
<i>Полностью трансретиноевая кислота (третиноин)</i>	<i>Ретин А (Retin A)</i>	«Янсен-Силаг», Бельгия/Швейцария	Крем 0,05%; туба 30 г
	<i>Айрол (Aigol)</i>	«Ф. Хоффман ля Рош Лтд.», Швейцария	Крем 0,05%, туба 20 г; лосьон 0,05%, флакон 50 мл
	<i>Локацид (Locacid)</i>	«Пьер Фабр», Франция	Крем 0,05%, туба 30 г; лосьон 0,1%, флакон 15 мл

Препарат (международное непатентованное название)	Торговое название	Фирма- производитель	Форма выпуска
<i>Этритинат</i>	<i>Тигазон</i> (Tigason)	«Ф. Хоффман ля Рош Лтд.», Швейцария	Капсулы по 10 и 25 мг; 30 и 100 штук в упаковке
<i>Этретин, ацитретин</i>	<i>Неотигазон</i> (Neotigason)	«Ф. Хоффман ля Рош Лтд.», Швейцария	Капсулы по 10 и 25 мг; 30 и 100 штук в упаковке
<i>Рыбий жир витаминизиро- ванный</i>	<i>Азели- капс-вита</i>	«Минскинтер- капс»	Капсулы, содержащие 0,5 г рыбьего, обогащенного нами А (ретинол ацетат — 500 МЕ), D (эргокальци- рол — 50 мг); 50 штук в упаковке. Принимают вну- еды до 6-8 капсул в день
<i>β-каротин</i>	<i>Каратинокапс</i>	«Мински нтер- капс»	Капсулы, содержащие 10 мг (3-каротина; в упаковке штук. Принимают внутрь после еды профилактиче- капсуле в день в течение 2-3 мес., курсами 2—3 ра- лечеб-ной целью дозу препарата назначают индив-
<i>Витамин А</i>	<i>Ретинола ацетат и ретинола пальмитат</i>	«Минскинтер- капс»	Капсулы, содержащие 33 000 МЕ ретинола ацетата и 100 000 МЕ ретинола пальмитата; в упаковке 10

<i>АО-комплекс</i>	<i>Антиоксикапс</i>	«Минскинтер- капс»	Капсулы, содержащие 75 мг аскорбиновой кислоты (витамина С), 6 мг (3-каротина (провитамина А) и а-токоферола ацетата (витамин Е) Это суточная физиологическая норма витаминов, обладающих АО-активностью. Профилактически используют в после еды по 1 капсуле в день постоянно или курс в течение 2—3 мес. Лечебная доза индивидуальна
<i>ПНЖК с вита- минами А, D</i>	<i>Эйконол, Эйкален</i>	«Минскинтер- капс»	В 1 капсуле содержится 0,45 г эйконола; в упаковке Содержит в 1 г не менее 20 % ПНЖК омега-3, не 12 % эйкозапентатеновой кислоты, 100-250 МЕ р 20-100 МЕ эргокальциферола (витамин D). Прин внутри после еды в лечебной дозе 8—12 капсул в д в 2-3 приема, но не менее 3 мес. Для усиления АО обязательно комбинируют с витамином Е (15—25 м

Примечание: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Витамин А (ретинол) влияет на окислительно-восстановительные процессы, обмен белков, углеводов, липидов, синтез половых гормонов, кортикостероидов, нуклеиновых кислот. Участвует в регенерации эпителиальных тканей, регулирует процессы рогообразования, оказывает радиопротекторное (защищает от свободных радикалов), иммуностимулирующее и иммунокорректирующее действия.

Суточная потребность (3-каротина взрослого человека составляет 1,5 мг или 5000 МЕ, при беременности — 6 мг (6600 МЕ). Лечебная доза витамина А колеблется в широком диапазоне — от 10 000 до 30 000 МЕ/сут. Превышение дозы препарата у беременных более 6 мг (6600 МЕ) может на малых сроках оказать тератогенный эффект. Поэтому назначают *антиоксикапс* по 1 капсуле в день (2—3 мес.), *азеликапс-вита* — по 6—8 капсул в день (3000—6000 МЕ), *каротинокапс* (10 мг (3-каротина) — по 1 капсуле в день или рыбий жир — по 1 ст. л. 2 раза в день. Установлено, что 1 мл масляного раствора витамина А содержит 30 капель.

Нормализация микробиоценоза половых путей и кишечника

В современных условиях четко установлена роль дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений при беременности, в родах и послеродовом периоде.

Перед проведением лечения дисбиотических нарушений и их последствий показано изучение *микробиологии влагалища*. Для этого используют метод микроскопии мазков (из заднего и бокового сводов) вагинального отделяемого, окрашенных по Граму в модификации Kopeloff. При этом учитывают все имеющиеся морфологические формы и размеры микробов, состояние вагинального эпителия, присутствие «ключевых клеток», наличие лейкоцитарной реакции, интенсивность и тип фагоцитоза. Обязательным является выполнение аминного теста (с 10 % раствором КОН) и рН-метрии влагалищного содержимого (норма 4,5). В сложных случаях для выявления лактобацилл во влагалищном содержимом (забирают из заднего и бокового влагалищного сводов) и верификации диагноза, установления наличия и опреде-

ления формы вагинально-шеечного дисбактериоза используют ПЦР набором реагентов «Лактопол» НПФ «Литех» (Россия). *Чувствительность тест-системы адекватна выявлению в секрете *Lactobacillus spp.* в титре 10^6 КОЕ/мл.* Оценку теста производят следующим образом. Выявление лактобацилл в титре более 10^6 КОЕ/мл на фоне отсутствия условно-патогенной микрофлоры указывает на нормальное состояние влагалищного биотопа, обнаружение лактофлоры одновременно с другими микроорганизмами — на переходное состояние, а отсутствие лактофлоры — на серьезные нарушения экологии.

Для интегральной оценки биоценоза влагалища у беременных используют классификацию Е. Ф. Кира (1995). В ней выделяют четыре типа биоценоза влагалища и соответствующие каждому типу нозологические формы.

1. *Нормоценоз.* Характеризуется доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной флоры, спор, мицелия, псевдогрибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток соответственно фазе МЦ. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. *Промежуточный тип биоценоза влагалища.* Отличается умеренным или незначительным количеством лактобактерий, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживают лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Данное состояние является пограничным вариантом и часто наблюдается у здоровых женщин. Редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. *Дисбиоз влагалища.* Выражается в значительном уменьшении или полном отсутствии лактобацилл, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток», переменным количеством лейкоцитов, отсутствием или незавершенностью фагоцитоза. Соответствует микробиологической картине *бактериального вагиноза*.

4. *Вагинит.* Характеризуется полимикробной картиной мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличием выраженного фагоцитоза,

морфологического пейзажа воспалительного процесса. Соответствует неспецифическому вагиниту. При выявлении гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогифов, спор выставляют соответствующий диагноз.

Для терапии дисбиотических состояний у беременных с осложненным течением (включая заболевания ШМ фонового и предракового характера) в клинической практике широко используют различные бактериальные препараты (табл. 6).

Пребиотики — вещества *немикробного* происхождения. Они стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры. Обычно пребиотиками называют *пищевые волокна*, которые при брожении в просвете кишечника создают благоприятные условия для роста нормальной микрофлоры и подавляют рост патогенных микроорганизмов.

Пробиотики — бактериальные препараты, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения. Они способны выживать в кислой среде, эффективно прикрепляться к эпителиоцитам и осуществлять колонизацию слизистых. Проявляют свои профилактические и лечебные свойства через регуляцию нормальной эндогенной микрофлоры хозяина. Продукцирование ими антимикробных субстанций, стимуляция иммунной системы, предупреждение избыточного роста и размножения патогенных микроорганизмов, а также восстановление нормальной микрофлоры делают их незаменимыми *в комплексном лечении заболеваний у беременных женщин*. Выделяют несколько групп пробиотиков.

А. Препараты, содержащие микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, *не входящие в состав постоянной микрофлоры кишечника*. Находясь в кишечнике транзиторно, они создают благоприятные условия для развития нормальной микрофлоры, подавляя рост патогенных микроорганизмов.

Основными представителями этой группы являются: *бактисубтил, энтерол, биоспорин сухой, споробактин* и др. Данные препараты за короткий срок выводятся из организма, не претерпевая изменений. Их часто применяют *в сочетании с антибиотиками*.

Б. Пробиотики, в состав которых входят *микроорганизмы, представляющие нормальную микрофлору кишечника* в виде сочетания лакто- и бифидобактерий разных видов и подвидов, а также кишечных палочек и энтерококков. Их используют для проведения **заместительной терапии**. По своему содержанию их подразделяют на:

— **монокомпонентные** (содержат живые бактерии) — являются представителями нормальных симбионтов (бифидо-, лактобактерии, кишечные палочки, пропионовокислые бактерии и др.). К указанным препаратам относятся: *бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин*;

— **поликомпонентные** — *бифилонг, ацилакт, аципол, линекс, биоспорин'*,

— **комбинированные** — *бифидумбактерин форте* (бифидумбактерин, адсорбированный на активированном угле в виде микроколоний); *бифилиз* (бифидум и лизоцим); *кита-цид* (содержит *L. acidophilus* и комплексный иммуноглобулин);

— **рекомбинантные, или генно-инженерные**, — *субалин* (штамм *B. subtilis*, несущий клонированные гены, контролирующие синтез эндогенного а-интерферона); *бифилин* (*Bifidobacterium adolescentis* и *Echerichia coli*)\

— средства, обладающие **селективной антибактериальной активностью (фаги)**. При назначении бактериофагов учитывают чувствительность к ним соответствующих микроорганизмов (*стафилококковый, клебсиеллезный, пеоактериофаг, интестибактериофаг, синегнойный бактериофаги*). Используют для лечения дисбиоза и вагинита. Фаготерапию можно сочетать с антибиотикотерапией; при низкой чувствительности микробов к фагам используют различные антибактериальные препараты (*фуразолидон, хлорофиллипт, метронидазол, нифуроксазид, интетрикс*) и противогрибковые средства (*миконазол, изоконазол, натамицин*). В комплексное лечение включают другие иммуномодулирующие средства: витамины, микроэлементы, стабилизаторы клеточных мембран;

— **зубиотики** — группа биосинтетических препаратов, способствующих поддержанию физиологических функций слизистой кишечника. Они ускоряют развитие нормальной

Пробиотики, применяемые при осложненном течении беременности (заболевания ШМ у беременн

Биологически активный препарат			
Название	Структура, состав и назначение	Форма выпуска	Способ применения
Ацилакт	Лиофилизированная микробная ассоциация лактобацилл	Флаконы	Внутрь (интравагинально) 5-10 д курс 3-4 нед.
Аципол	<i>Lactobacillus acidophilus, Refir greins</i>	Таблетки	1 таблетка (5 доз) внутрь (интравагинально) 2-3 раза в сутки, курс 10-15 дней
Бакти-спорин	<i>Bacillus subtilis 3H</i>	Ампулы	1/2-1 доза 2 раза в сутки, курс 7-10 дней
Биобактон (бактолакт)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Флаконы	2 флакона в сутки (перорально, интравагинально), курс 2 нед. Иногда дозу увеличивают до 3-6 флаконов в сутки
Биоспорин	<i>Bacillus subtilis, Bacillus iicheniformis</i>	Ампулы	1-2 дозы 2 раза в сутки, курс 10-15 дней
Биофлор	Живые бактерии <i>E. Coli</i> M17 (в одной дозе — 1 мл не менее 10 ⁸) и биологически активные вещества (экстракт сои, овощей, прополиса)	Флаконы	Внутрь по 1 дес. л. 2—3 раза в день длительно или интравагинально (дисбактериоз половых путей)
Биофруктолакт	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Таблетки	Внутрь (во влагалище) по 1 таблетке 2-3 раза в сутки, курс 5-7 дней
Бифацид	Содержит <i>B. adolescentis B-1</i> и <i>L. acidophilus</i>	Флаконы (5 доз)	По 5 доз внутрь 2 раза в сутки, курс 2 нед. - 2 мес.

Бифидум-бактерин молочный	Цельное или обезжиренное стерильное молоко, сквашенное бифидобактериями. Число активных бифидобактерий составляет 10 клеток в 1 мл продукта		Интравагинально в виде инстилляции ежедневно 1 раз в день (30-50 мл)
Бифидум-бактерин сухой	Живые бифидобактерии (от 1 до 50 доз). 1 доза содержит 10 бифидобактерий	Флаконы (5 доз), таблетки (1 доза), 10 шт.	Интравагинально по 5—10 доз (флакон) 1 раз в сутки в течение 5—10 дней. Препарат разводят кипяченой водой на 1 дозу). Таблетки принимают по 1 дозе 2-3 раза в день или размельченными, запивая кипяченой водой
Бификол	Сухая взвесь живых, совместно выращенных бифидобактерий и кишечной палочки М-17	Флаконы (5 доз), таблетки (1 доза), 10 шт.	Внутрь по 3—5 доз 2 раза в сутки в течение 2-3 нед. По показаниям назначают повторные курсы. При необходимости назначают поддерживающие дозы (половина суточной) по 1—1,5 мес. Интравагинально 5—6 доз 1 раз в день в течение недели. Не рекомендуется одновременно применять антибиотики
Бифилайф	Комплексный кисломолочный продукт, содержащий 5 видов бифидобактерий	Флаконы	Предназначен для профилактики дисбактериоза и лечения при заболеваниях мочеполовой системы, лечения ран, язв. Употребляют по 100—250 мл между приемами пищи и на ночь ежедневно в течение 2-3 нед.

Биологически активный препарат

Название	Структура, состав и назначение	Форма выпуска	Способ применения
Бифилиз	Комбинация бифидумбактерина и лизоцима. Обладает иммунокорригирующим, гипосенсибилизирующим, антианемическим эффектом. Повышает устойчивость организма к инфекционным агентам, улучшает функцию печени, почек	Флаконы	Внутрь назначают профилактически по 2,5-5 доз в течение 10-20 дней лечебной целью — по 5 доз 2-3 раза в сутки в течение 10-20 дней с началом приемом курсов
Бифилин	Детская молочная смесь из штамма Бадолесцентис МС-42, обладающая кислотообразующей и антибиотической активностью к патогенным и условно-патогенным бактериям	Смесь «Малютка»	Энтерально или интравагинально
Бифилин	Содержит <i>B. adolescentis</i>	Флаконы	Интравагинально (внутрь в 2 приема) в сутки, курс 3-4 нед.
Бифиформ	<i>Bifidobacteriae longum, Enterococcus</i>	Капсулы	По 1 капсуле внутрь 2-3 раза в сутки в течение 7 дней
Диалакт	Чистая культура живых клеток <i>Lactobacillus acidophilus</i> . В 1 дозе препарата содержится не менее 10^8 клеток. Обладает антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов	Флаконы (5 доз), 10 шт., с лиофилизированным порошком	Интравагинально при кольпитах вводят по 5—10 доз 1 раз в сутки (на 2-3 ч) в течение 5-8 дней по показаниям мазков и клинических данных. При необходимости курс лечения по 7-10 дней

Коли-бактерин	Высушенная взвесь живых бактерий антагонистически активного штамма кишечной палочки М-17 против шигелл	Ампулы (2-3 дозы), 10 шт.; таблетки (1 доза), 20 шт.	Используют идентично лактобактерину в акушерско-гинекологической практике, применяют редко
Лактобактерин кисло-молочный	Комбинированный препарат на основе лакто- и бифидумбактерина		По 200 мл внутрь 1 раз в сутки, курс 45 дней
Лактобактерин сухой	Высушенная микробная масса живых лактобактерий, обладающих антагонистической активностью в отношении шигелл	Ампулы (3 дозы), 10 шт.; таблетки (1 доза), 20 шт.	Энтерально 2-5 доз 2 раза (3 дозы) в течение 2-6 нед. Интравагинально по 5-6 доз 1 раз в сутки в течение 5-7 дней
Линекс	Активное вещество — лиофилизат молочнокислых бактерий. 1 капсула содержит минимально $1,2 \times 10^7$ бактерий	Капсулы, 16 шт.	Доза для взрослых 6 капсул в сутки по 2 капсулы 3 раза в сутки (кишечный дисбактериоз); интравагинально по 2 капсулы 2 раза в сутки (вагинальный дисбактериоз)
Бактисубтил	Чистая сухая культура штамма <i>Vacillus IP 5832</i> с не менее 1 млрд вегетативных спор. Имеет сильную полиморфную энзимную систему, создает кислую среду за счет гидролиза углеводов, белков, жиров. Обладает антимикробной активностью	Капсулы, 20 шт.	Внутрь по 4-6 капсул в течение 2-3 недель

Биологически активный препарат			
Название	Структура, состав и назначение	Форма выпуска	Способ применения
Нутролин-В	Лактобациллы, витамины группы В	Капсулы	По 1-2 капсулы 2 раза в сутки, курс 2 нед.
Примадофилус (бифидофилус)	Бифидо- и лактобактерин	Флаконы	По 1 ст. л. внутрь (9 г) в сутки во время еды, курс 1 мес.
Флонивин БС	<i>Vacilus IP 5832</i> с вегетативными спорами	Капсулы	Внутрь 4-6 капсул в течение 2-3 нед.
Флорадофилус	Содержит <i>Lactobacillus acidophilus</i> (40 %), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (10 %), <i>Bifidobacterium bifidum</i> (20 %), <i>Bifidobacterium longum</i> (20 %), <i>Streptococcus thermophilus</i> (10 %). Нормализует микрофлору	Капсулы, 60 шт.	Применяют как в целях оздоровления, так и с лечебной целью по 1 капсуле 2 раза в сутки во время еды при вагинальном и кишечном дисбактериозе
Энтерол	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Капсулы	1 капсула 2 раза в сутки, курс 7-10 дней

кишечной микрофлоры, создают оптимальную экологическую среду с определенным соотношением кислот. Основными представителями являются: *флорадофилус*, *бифидофилус*, *лактолоза*, *хилак-форте*, *лизоцим*, *эйконол*, *интетрик* и др.

Коррекцию микрофлоры половых путей и кишечника при беременности проводят одновременно (перорально, интравагинально, ректально). Обычно, с учетом выраженности дисбиотических нарушений, используют до 3 курсов (по 10 дней) лечения с интервалами между ними в 12 дней.

Метаболическая терапия

Она проводится последовательно в виде 2 курсов длительностью по 5—6 дней и направлена на улучшение газового состава крови, нормализацию метаболизма, регресс основного заболевания (табл. 7).

Таблица 7

Метаболическая терапия при осложненном течении беременности (ВПГ, другие патологические состояния)

Лекарственный комплекс (10—12 дней)	
Первый (5—6 дней)	Второй (5-6 дней)
<i>Кокарбоксилаза</i> 100 мг в/м (бенфотиамин по 0,01 г 3 раза в день)	<i>Рибоксин</i> по 0,2 г 3 раза в день
<i>Рибофлавина мононуклеотид</i> 1 мл в/м	<i>Пиридоксальфосфаг</i> по 1 табл. (0,01 г) 3 раза в день
<i>Пантотената кальция</i> 1 табл. 3 раза в день, или 20 % раствор по 2 мл в/м	<i>Фолиевая кислота</i> по 1 мг 3 раза в день
<i>Липоевая кислота</i> по 0,012 г 3 раза в день или 0,5 % раствор по 4 мл в/м	<i>Фитин</i> по 0,25 г 3 раза в день
<i>α-токоферола ацетат</i> по 0,1 г (капе.) 3 раза в день или 5 % раствор по 1 мл (5 мг)	<i>α-токоферола ацетат</i> идентично
	<i>Оротат калия</i> 1,5 г в день

**Способы родоразрешения
беременных женщин
с заболеваниями шейки матки**

И. А. Косенко и соавт. (2004) за период с 1980 по 2000 г. обследовали 39 женщин со сроком от 7 до 32 нед. беременности, направленных в НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ РБ с подозрением на РШМ. В результате комплексного обследования у 5 (13,1 %) пациенток выявлены ДФЗ (эктопия, плоская кондилома, полип), у 4 (10,5 %) — умеренная дисплазия, у 10 (26,3 %) — С1N III степени тяжести, а у 6 (15,8 %) — рак *in situ* и у 13 (34,2 %) больных диагностирован РШМ I стадии. Установлено, что малигнизация возникала на фоне длительно существующей нелеченной псевдоэрозии у 8 (61,5 %) беременных, CIS — у 6 (100 %), CIN III - у 8 (80 %), CIN II - у 2 (50 %) пациенток.

Тактика родоразрешения зависела от принадлежности заболевания ШМ к той или иной нозологической группе патологии.

При наличии у беременной диагностированного точными методами ДФЗ шейки матки проводилось обычное ведение в женской консультации с соблюдением указанных выше принципов (кольпоскопия, цитологическое исследование в динамике, дополнительные вмешательства — по показаниям). Плановое лечение заболевания органа осуществляли после родов.

При предраковых изменениях ШМ умеренной, тяжелой степени, включая рак *in situ*, в 70 % случаев осуществлено консервативное ведение женщин с динамическим наблюдением до родоразрешения. Дети, родившиеся при доношенной беременности, не имели отклонений в состоянии здоровья. После родов и повторного углубленного обследования женщинам спустя 6-8 нед. выполнено радикальное хирургическое вмешательство (операция Штурмдорфа).

В 15 % случаев у указанного контингента пациенток произошел самопроизвольный выкидыш, а другим 15 % женщин, по их желанию, выполнена операция искусственного прерывания беременности (аборт) в онкологическом учреждении.

Таким образом, роды в большинстве случаев доброкачественной и предраковой патологии ШМ проводятся через естественные родовые пути в соответствии с акушерской ситуацией.

Родоразрешение кесаревым сечением при этом выполняют по абсолютным и/или сочетанным относительным акушерским показаниям со стороны матери и внутриутробного плода. В отдельных ситуациях, при осложненном течении родов через естественные родовые пути или кесарева сечения (атония матки, септические осложнения), может возникнуть вопрос выбора объема оперативного вмешательства на матке. В таких случаях, если у беременной имеется (имелась) CIN III степени (дисплазия III степени и рак *in situ*) показана не надвлагалищная ампутация, а экстирпация матки.

При наличии у беременной ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ(CIN) и обширных кондиломатозных разрастаний на ШМ, во влагалище и вульве наиболее целесообразно (профилактика папилломатоза гортани у ребенка) родоразрешение кесаревым сечением. В остальных случаях роды проводят через естественные родовые пути.

Родоразрешение женщин с выявленной герпетической инфекцией ШМ может проводиться через естественные родовые пути (субклиническое, бессимптомное течение) или оперативным путем (при риске неонатального герпеса и высоком титре в крови анти-ВПГ IgM).

При раке *in situ* ШМ исключение инвазивной формы рака в органе является обязательным правилом. Родоразрешение проводится через естественные родовые пути либо в соответствии с акушерской ситуацией. Спустя 6—8 нед. после углубленного обследования осуществляют радикальное лечение (ДЭЭ, сохраняющие операции на ШМ).

При наличии у беременных РШМ I стадии ($n = 13$) лечение зависит от срока беременности, в котором установлен диагноз [И. А. Косенкой др., 2004]. При ранних сроках обычно выполняют сеанс контактной лучевой терапии в дозе 13,5 Гр, операцию Вертгейма и дистанционную лучевую терапию в дозе 40 Гр на область малого таза. В более поздних сроках беременности, по настоянию женщины, проводят пролонгирование беременности до сроков жизнеспособности плода.

Таким образом, план родоразрешения женщин с *микрoинвазивным РШМ на больших (II и III триместры) сроках беременности* должен быть индивидуальным и учитывать интересы матери иметь живого ребенка. В большинстве таких случаев он обсуждается и намечается коллегиально онкологом и акушером с указанием срока родоразрешения, метода его, объема вмешательства, места проведения и участников операционной бригады.

Как правило, лечение таких беременных при РШМ (стадии T_{1a}N₀M₀) проводят после достижения плодом жизнеспособности. Это устанавливают путем проведения УЗИ-контроля, компьютерной томографии и другими тонкими доступными методами, выполняемыми в сроке 35—36 нед. беременности.

При подтверждении достижения плодом жизнеспособности (35—37 нед. и более) акушеры выполняют хирургическое вмешательство в виде корпорального кесарева сечения с последующей одновременно выполняемой онкологами-гинекологами операцией Вертгейма. В дальнейшем осуществляют дистанционную лучевую терапию органов малого таза в дозе 40 Гр.

Если РШМ выявляют *в родах или в послеродовом периоде*, родильницу для дальнейшего лечения переводят в онкологическое учреждение.

Неблагоприятные исходы проводимого лечения могут быть обусловлены особыми гистотипами опухоли (низкодифференцированный рак, аденокарцинома) или прорастанием ее на всю толщу органа.

Профилактика

Основными предпосылками профилактики возникновения РШМ у беременных женщин являются:

- качественная диспансеризация всех больных с доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ;
- правильное обследование, установление точного диагноза, степени выраженности патологического процесса, его локализации;

Профилактика

- своевременное и адекватное характеру заболевания лечение патологии органа-мишени РС;
- осуществление восстановительной терапии и медицинской реабилитации больных с целью повышения эффективности профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных собственных исследований и литературных данных можно сделать следующие заключения.

1. Наиболее часто предрак и ранний рак шейки матки у беременных возникает и развивается на фоне длительно персистирующей до беременности патологии доброкачественного (фонового) характера. Поэтому указанная патология должна быть излечена до беременности.

2. Беременность не способствует прогрессии предраковых заболеваний в инвазивный рак. Это дает основание для проведения отсрочено-выжидательного подхода в ведении таких больных.

3. При сочетании беременности с предраком тяжелой степени, внутриэпителиальным раком или ранним раком шейки матки метод лечения определяют, исходя из сроков беременности, при которых впервые установлен диагноз, степени распространенности патологического процесса и желания женщины иметь ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

Арестова И. М., Занько С. Н., Семенов В. М. Рецидивирующая герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии. — Витебск: ВГМУ, 2003. — 146 с.

Бахидзе Е. В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. — СПб.: Изд-во «Диля», 2004. — 288 с.

Бохман Я. В., Бахидзе Е. В., Максимов С. Я. Репродуктивная функция и рак // Пробл. репрод. — 1995. — № 3. — С. 42—46.

Бохман Я. В., Бахидзе Е. В., Урманчева А.Ф., Семглазов В. Ф. Рак и беременность: взаимодействие акушерских, онкологических и этических проблем // Пробл. репрод. — 1996. — № 1. - С. 11-15.

Вишневская Е.Е. Раки беременность. — Мн.: Выш. шк., 2000. - 348 с.

Герпетическая инфекция в акушерстве (в помощь практическому врачу) / Под ред. В.Н.Серова, Б.Л. Гуртовой, Н. В. Орджоникидзе и др. — М.: Изд-во «Радуга», 2001. — 30 с.

Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / Под ред. В. Н. Прилепской. — М.: Медпресс, 1999. — 432 с.

Инфекции, передаваемые половым путем: Практическое руководство / Под ред. Ю. К. Скрипкина, А. А. Кубановой, Г.Я.Шараповой, Г.Д.Селисского. — М.: Медпресс, 1999. — 364 с.

Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — СПб.: Изд-во «Диля», 2003. — 352 с.

Коломиец Л.А., Уразова Л. Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. — Томск: Изд-во научно-технической литературы, 2002. — 103 с.

Косенко И. А., Литвинова Т. М., Осипова Т. В., Курчина Т. М. Предрак и ранний рак шейки матки у беременных// III съезд

онкологов и радиологов СНГ: Материалы. Ч. II. — Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. — С. 202-203.

Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. Г.Затучи, Р.Слупик. — М.: Мед. лит., 2003. — 736 с.

Лечение кольпитов различной этиологии у беременных / Под ред. М.В.Кажиной, В.Л.Силявы, В.А.Лискович и др.— Гродно: ГГМУ, 2002. - 21 с.

Мишина Г. #., Манухин И. Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрограф-медиа, 2001. — 112 с.

Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И. Б., Кондриков Н. И. Патология влагалища и шейки матки: 2-е изд., доп. / Под ред. В. И. Краснопольского. — М.: Медицина, 2005. — 387 с.

Русакевич П. С. Заболевания шейки матки. — Мн.: Выш. шк., 2000. — 368 с.

Савичева А. М., Башиакова М.А., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика): клиническая лекция // Журн. акуш. и жен. болезн. - 2002. - № 2. - С. 71-77.

Тютюнник В.И. Предгравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции // Акуш. и гин. — 2004. — № 3. — С. 54-57.

Урманчеева А. Ф. Рак шейки матки и беременность // Практик. онкология. — 2002. - Т. 3, № 3. - С. 183-192.

Ходжаева З. С. Вагинальный кандидоз у беременных: принципы этиотропной терапии // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 2000. — № 2. — С. 79—81.

Abitol M.M., Benjamin F., Gastillo N. Management of the abnormal cervical smear and carcinoma in situ of the cervix during pregnancy // Am. J.Obstet. Gynecol. — 1973. — Vol. 117.— P. 904-908.

Brisow R.E., Montz E.J. Cervical cancer and pregnancy // Cancer obstetrics and gynecology / Ed by E.L.Trimble, C.L.Trimble. - 1998. - P. 157-175.

Carter P. M., Coburn T. C., Luszczak M. Cost effectiveness of cervical cytologic examination during pregnancy // J. Am. Board. Fam. Pract. - 1993. - Vol. 6. - P. 537-545.

Cronje H. S., Van Rensburg E., Niemand I. et al. Screening for cervical neoplasia during pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2000. - Vol. 68. - P. 19-23.

Литература

Eisner P. Treatment of bacterial Sexually transmitted diseases // Semin. Dermatol. — 1993. - Vol. 12, No. 4. — P. 342-351.

Evaluation of CO₂-laser conization for pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia / Ed. by Y. Sato, Y. Shitara, K. Soda et al. // Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 46 (4). - P. 357-360.

Fife K. N., Katz B. P., Roush J. et al. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1996. - Vol. 174. - P. 1487-1493.

Guerra B., DeSimone P., Gabrielli S. et al. Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy // J. Reprod. Med. - 1998. - Vol. 43. - P. 647-653.

Lurain J.R., Gallup D.G. Management of the abnormal Papanicolaou smears in pregnancy // J. Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 53. - P. 484-488.

Management of dysplasias of the uterine cervix. Dysplasia of the cervix uteri. Comparative study of different treatments / Ed. by G. Cabezon, J. Toledo, J. Perez Dettoma // Rev. Med. Univ. Navarra (Spain). - Dec. 1980. - Vol. 24 (4). - P. 30-34.

Management of low-grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy / Ed. by G. Astrid, M. D. Jain, V. Robert et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 177. - P. 298-302.

Method M. W., Brest B. C. Management of cervical cancer in pregnancy // Semin. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 16. — P. 251-260.

Oster A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review // Int. J. Gynecol. Pathol. — 1993. — Vol. 12. — P. 186-192.

Premalignant lesions. Various aspects of the cervix uteri dysplasia / Ed. by R. M. Sanchez, E. Lope Ortiz, V. Ruiz Velasco // Ginecol. Obstet. Mex. (Mexico). - Nov. 1973. — Vol. 34 (203). — P. 515-533.

Учебное издание

Русакевич Петр Сергеевич
Литвинова Татьяна Михайловна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МОНИТОРИНГ,
ПРОФИЛАКТИКА**

Руководитель научно-информационного отдела
канд. мед. наук *А. С. Макарян*
Главный редактор *А. С. Петров*
Зам. главного редактора *С. А. Дубок*
Ответственный за выпуск *О. В. Жукова*
Корректор *Е. Б. Родина*
Компьютерная верстка *В. А. Крыжко*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.02.953.Д.001179.03.05 от 15.03.2005 г.
Подписано в печать 31.03.06.
Формат 84 x 108/32. Бумага офсетная. Гарнитура «NewtonС».
Печать офсетная. Объем 4,5 печ. л. Тираж 2000 экз.
Заказ №3-624.

ООО «Медицинское информационное агентство»
119435 Москва, М. Трубецкая, д. 8
(ММА им. И.М.Сеченова), тел./факс: 242-91-10, 245-86-20;
E-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medknigaru

Отпечатано в ОАО ПИК «Идел-Пресс»
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 5-89481-329-8

