

Современные принципы лечения доброкачественных и пограничных опухолей яичников и возможности профилактики их рецидивов (Обзор литературы)

А.А. Суханова, М.Ю. Егоров

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Основным методом лечения больных с доброкачественными и пограничными опухолями яичников является хирургическое лечение. Прослеживается тенденция к применению максимально щадящих оперативных методик для пациенток репродуктивного возраста (лапароскопические цистэктомии, ультраконсервативные резекции яичников при пограничных билатеральных опухолях и т.д.). Больным старших возрастных групп, а также при малигнизации процесса, рекомендуется выполнение операции в объеме пангистерэктомии с оментэктомией и обязательным выполнением хирургического стадирования (смывы, множественная биопсия брюшины). Использование щадящих хирургических методик у пациенток репродуктивного возраста повышает вероятность рецидива доброкачественных и пограничных опухолей яичников. Учитывая высокую вероятность рецидива доброкачественных и пограничных новообразований яичников после консервативных органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного возраста необходимо исследование методов медикаментозного противорецидивного лечения в зависимости от гистотипа опухоли. Следует изучить возможность использования препаратов таргетного эпигенетического действия – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата после консервативных операций на яичниках с целью химиопрофилактики рецидива опухолей и их малигнизации.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные опухоли яичников, хирургическое лечение, эндометриоз яичников, таргетная эпигенетическая терапия.

Опухоли яичников являются распространенной гинекологической патологией, занимая 2-е место по частоте после новообразований матки [14, 19, 25]. Большинство опухолей яичников доброкачественные, удельный вес злокачественных их вариантов составляет около 20% [13, 14, 17, 52]. Наиболее распространенным гистотипом опухолей яичников являются эпителиальные опухоли, развивающиеся из поверхностного эпителия яичников, инклюзионных кист и, по данным некоторых авторов, эпителия маточных труб [37, 45, 48, 50].

Пограничные новообразования яичников (опухоли низкого потенциала злокачественности) являются как бы переходным мостиком между доброкачественными и злокачественными овариальными образованиями. В отличие от доброкачественных, пограничные опухоли яичников могут метастазировать и давать частые рецидивы, однако лишены инфильтративного деструктивного роста, характеризуются значительно более благоприятным течением, даже при распространенных стадиях, по сравнению с раком яичников [18]. Частота встречаемости пограничных опухолей яичников колеблется от 8% до 16%, и не менее 1/3 из них приходится на долю пациенток моложе 40 лет [16, 32, 53].

Все опухоли яичников, в отличие от функциональных кист, самостоятельно не регрессируют, что обуславливает необходи-

мость именно хирургического лечения. Такой радикальный подход в лечении объясняется многообразием грозных осложнений, которые может вызвать новообразование яичников, – от сдавливания растущей опухолью соседних органов с нарушением их функций до клиники «острого живота» при перекруте или разрыве капсулы образования [4, 5, 13, 19, 24]. Одним из самых неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений является малигнизация изначально доброкачественной опухоли яичника, а также рецидивирование с появлением инвазивных метастазов в случае пограничной опухоли яичника [4, 18].

Для пациенток репродуктивного возраста современные рекомендации предусматривают проведение органосохраняющих операций с целью восстановления их генеративной функции [5, 20, 34]. При сравнении резекции яичников с энуклеацией доброкачественных овариальных кист, последняя является более оправданной методикой хирургического лечения данной категории больных, поскольку она минимально влияет на функциональные возможности яичников и способствует сохранению овариального резерва [6, 19].

Использование лапароскопического доступа для хирургического лечения больных с эпителиальными опухолями яичников является предметом многочисленных дискуссий и не всегда оценивается однозначно [8, 27]. Из безусловно положительных сторон лапароскопической хирургии новообразований яичников выделяют малую травматичность, возможность четкой и подробной визуализации, снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, хороший косметический и существенный экономический эффект, полноценную реабилитацию больных, в том числе эффективное восстановление их генеративной функции [7]. Авторы отмечают, что у пациенток с бесплодием в первую очередь необходимо стремиться к наиболее щадящему оперативному вмешательству при доброкачественных опухолях яичников, применяя лапароскопический доступ [11].

Лапароскопия является доступом выбора у пациенток с новообразованиями яичников всех возрастных групп при доброкачественном характере опухоли, небольших ее размерах (менее 15 см), отсутствии массивных спаек с окружающими тканями [5, 24, 27]. Объем операции – консервативный органосохраняющий: удаляют опухоль в пределах здоровой ткани яичника. При эндометриоидных кистах яичников согласно консенсусу WES (World Endometriosis Society), 2013, рекомендуется отдавать предпочтение лапароскопическому иссечению (цистэктомии) эндометриом яичников по сравнению с лапароскопической абляцией с целью минимизации вероятности рецидива симптомов заболевания и максимального сохранения овариального резерва [8].

Хотя стандартным доступом к брюшной полости при пограничных опухолях яичников считается нижнесрединная лапаротомия [16, 27], по мнению Р. Ботчоришвили (2013), при

правильном подходе лапароскопия является очень эффективной методикой и в случае новообразований яичников с низким потенциалом злокачественности [8]. В ряде работ современных исследователей представлена эффективность использования лапароскопического доступа у пациенток с пограничными эпителиальными опухолями яичников [1, 7, 16, 40].

Из негативных сторон лапароскопии следует отметить наличие сомнений в абластичности выполнения операции, поскольку нарушение целостности капсулы пограничной опухоли, отсутствие контейнеров при удалении макропрепаратов из брюшной полости может неблагоприятно повлиять на течение заболевания [16, 27].

По мнению Е.О. Сазоновой [и соавторов (2011)], использование лапароскопического доступа в данном случае является возможным только при наличии специалистов высокого квалификационного уровня, способных своевременно выполнить конверсионную лапаротомию, обеспечить проведение операции в необходимом объеме и адекватное хирургическое стадирование [27].

Благоприятный прогноз, низкая частота рецидивирования и высокие показатели выживаемости создают предпосылки для более широкого использования органосохраняющих операций при пограничных опухолях в отличие от рака яичников [38, 55]. Суть консервативной операции в этом случае – удаление опухоли в пределах здоровых тканей, с обязательной резекцией противоположного, здорового на вид яичника, сальника и множественной биопсией визуально неизменной брюшины [16, 27]. Некоторые авторы [5, 13, 16, 20] настоятельно рекомендуют проводить тщательное стадирование путем интраоперационного цитологического исследования перитонеальной жидкости, мазков-отпечатков с париетальной и висцеральной брюшины, поддиафрагмального пространства.

Есть современные достоверные данные [13] о возможности односторонней офорэктомии при муцинозных пограничных опухолях яичников I стадии в случае интестинального их гистологического субтипа и молодого возраста пациентки при проведении динамического медицинского наблюдения в течение многих лет.

Эффективность стандартных органосохраняющих операций при начальных стадиях опухолевого процесса высока, что выражается в показателях 5-летней выживаемости больных, которые приближаются к 100% [7, 43].

Сегодня в мире широко обсуждается вопрос ультраконсервативного лечения пограничных опухолей яичников у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность. Авторы исследований [17, 49, 51] сообщают об опыте цистэктомии и резекции яичников, пораженных пограничной опухолью. Однако считается, что данные операции оправданы только у больных с двусторонним поражением или у пациенток с пограничной опухолью единственного яичника, поскольку сохранение репродуктивной функции у данной категории больных возможно только путем выполнения соответствующих оперативных вмешательств. Все эти пациентки должны быть проинформированы относительно высокого риска рецидива заболевания и обеспечиваться строгим динамическим наблюдением [43, 47, 49]. В дальнейшем, после реализации репродуктивной функции данной группой пациенток, существует возможность предложить им радикальное хирургическое лечение или продолжить тщательное динамическое наблюдение при их информированном согласии [38].

Показаниями к применению лапаротомного доступа является наличие выраженного спаечного процесса с вовлечением смежных органов, ограниченная подвижность, большие размеры опухоли (более 15 см), выраженное ожирение и тяжелая соматическая патология, при которой наложение пневмоперитонеума и положение Транделенбурга противопоказаны [24, 27, 40].

При наличии сопутствующей гинекологической патологии (миомы матки больших размеров, сочетанной с эндоме-

триозом, патологией эндометрия и шейки матки), перименопаузального статуса пациенток выполняют экстирпацию матки с придатками [5, 23, 24]. В случае наличия пограничной опухоли яичника в перименопаузе рекомендуются также радикальные операции в объеме экстирпации матки с придатками (или двустороннее удаление придатков матки), удаление большого сальника, биопсии брюшины [16].

При муцинозном гистотипе пограничных опухолей яичников показано проведение аппендэктомии для исключения овариальных метастазов первичных опухолей аппендикса [16, 18, 36, 54].

Еще раз подчеркиваем, что проведение хирургического стадирования и удаление всех опухолевых очагов, визуализирующихся при распространенных стадиях пограничных опухолей яичников, является важным этапом оперативного лечения, так как у пациенток с наличием диссеминации характер циторедукции предусматривает эффективность лечения в целом. Более того, проведение адекватного стадирования может способствовать выявлению скрытых очагов инвазивного роста в имплантах [18].

Забрюшинная лимфадэнектомию при пограничных опухолях яичников на сегодня не рассматривается как обязательный компонент хирургического стадирования, поскольку проведенные исследования не подтвердили влияния этой процедуры на выживаемость больных [18].

Таким образом, по данным современной литературы, хирургическое вмешательство при лечении опухолей яичников является обязательным, но есть тенденция ко все более широкому применению максимально щадящих оперативных методик для пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность (лапароскопические цистэктомии, ультраконсервативные резекции яичников при пограничных билатеральных опухолях).

Следует всегда помнить, что использование органосохраняющей хирургии у больных с доброкачественными и пограничными опухолями яичников повышает риск рецидива опухоли.

Сведений о медикаментозном ведении пациенток с доброкачественными и пограничными опухолями яичников с целью предупреждения рецидива новообразований после консервативных органосохраняющих операций в современной литературе мало. В то же время, риск рецидива заболевания у таких женщин повышен. Так, использование органосохраняющих методик при удалении пограничных опухолей яичников повышает риск возвращения болезни в 2–4 раза по сравнению с традиционными объемами операций [18, 39, 53–55]. Эндометриомы яичников, которые также относятся многими авторами к эпителиальным новообразованиям, рецидивируют в 50–55% случаев на протяжении 5–7 лет после консервативных цистэктомий [3, 12, 15]. Для профилактики повторно образования эндометриоидных кист, также, как и других проявлений наружного и внутреннего эндометриоза, современные исследователи рекомендуют назначение прогестагена IV поколения – диеногеста [12, 15, 21]. Диеногест является производным 19-нортестостерона, обладающий выраженным антипролиферативным, антиангиогенным и противовоспалительным действием [3, 12, 21, 28]. Он имеет высокую селективность к прогестероновым рецепторам, умеренно подавляет выработку эндогенного эстрадиола, обладает антиандрогенным эффектом; имеет благоприятный метаболический профиль [3, 12, 21]. Его высокая биодоступность и безопасность подтверждена многими авторами [3, 21, 28]. Антипролиферативное действие диеногеста заключается в супрессии активации ядерного фактора NFκB, вызванной фактором некроза опухолей (TNF-α) в результате действия эстрадиола в очагах эндометриоза, в том числе и на яичниках, а антиангиогенный эффект был подтвержден в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [3, 21]. Авторы рекомендуют назначать диеногест в дозе 2 мг/сут длительно в непре-

рывном режиме в течение не менее 6 мес после хирургического лечения эндометриом.

Заслуживают внимания и рекомендации по назначению КОК, также содержащих 2 мг диеногеста, с целью профилактики эндометриоза у женщин с синдромом хронической тазовой боли и наличием эндометриодных поражений яичников в анамнезе. По данным Л.А. Марченко (2008), механизм лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) обусловлен блокадой синтеза гонадотропин-рилизинг-фактора и как следствие – подавлением циклической секреции ФСГ и ЛГ, что сопровождается ановуляцией. При этом очаги эндометриоза подвергаются сначала децидуализации (то есть изменениям, подобным таковым при беременности), а затем атрофии. Авторы рекомендуют назначение содержащих диеногест КОК после хирургического лечения эндометриом в непрерывном режиме, то есть без 7-дневного перерыва, в течение 3–4 мес или до возникновения кровотечения прорыва, когда препарат на протяжении 3–7 дней отменяется, после чего курс приема препарата возобновляется [12, 15].

По сведениям многих авторов, наличие эндометриоза повышает вероятность озлокачествления опухолей яичника [12, 28].

Известно, что КОК обладают онкопротективным действием в отношении рака яичников [22]. Согласно исследованию Международного агентства по изучению рака (2012) КОК снижают риск рака яичников, причем снижение риска тем больше, чем длительней использовался КОК; при этом протективный эффект персистирует 30 и более лет после прекращения приема. Этот протективный эффект, который достигается с помощью блокады овуляции во время приема, наблюдается у женщин с и без генетической предрасположенности к раку яичников [35, 42, 46].

По данным Н.М. Подзолковой, В.В. Коренной (2012), направленность антиканцерогенного действия КОК зависит от гистотипа опухоли [22]. Так, V. Veral сообщает о снижении риска, что составляет соответственно не менее 20% и 12% за 5 лет для эндометриодных и серозных/муцинозных видов рака. Это подтверждается более поздними исследованиями R.T. Fortner и соавторов, проведенными в 1992–2002 гг. [22, 41]. Начиная с 1998 г., проведено 6 исследований, посвященных влиянию КОК на риск развития рака яичников у женщин – носительниц мутации BRCA1 и BRCA2. И согласно последним данным (Moogman PG, Navrilesky LJ, 2013) у женщин данной группы при приеме КОК риск развития рака яичников снижается в не меньшей степени, чем у женщин из общей популяции [46].

При проведении исследования о влиянии КОК на распространенность рака яичников у кур Lindsey S. Trevino и соавторы в 2012 г. показали, что введение прогестина отдельно либо в комбинации с эстрогеном уменьшает заболеваемость кур этим видом рака, что выразилось в значительном снижении риска – на 91% и 81%, соответственно. Был сделан вывод о пользе использования КОК в качестве химиопрофилактики рака яичников [44].

Все большее распространение получает термин «пролиферативный синдром в гинекологии», предусматривающий сочетание миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, диспластических изменений шейки матки, опухолей и опухолеподобных образований яичников, дисгормональных заболеваний грудных желез [21]. Эти патологические пролиферативные процессы имеют общие патогенетические звенья, что проявляется нарушениями гормонального фона, активацией клеточной пролиферации, связанной с экспрессией факторов роста, неоангиогенеза и подавлением апоптоза [26, 30].

В последнее время активно формируется концепция патогенетической профилактики онкозаболеваний. Согласно этой концепции использование таргетной патогенетической профилактики является переходом на принципиально новый уровень молекулярно нацеленного действия, которое

точечным прицельным образом воздействует на ключевые звенья патогенетической цепи, что обеспечивает торможение роста и развития патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы [9].

Суть таргетной эпигенетической профилактики – воздействие на эпигенетические изменения в клетке, в результате чего происходит индукция апоптоза и супрессия генов–активаторов опухолевого роста, что проявляется подавлением пролиферации клеток новообразования [10, 23, 31].

Согласно современным данным [2, 10, 29], соединения индол-3-карбинола и флавоноида эпигаллокатехин-3-галлата относятся к эпигенетически активным субстанциям, способствуя деметилированию генов–супрессоров опухолевого роста в гормонозависимых тканях репродуктивных органов, в том числе и яичников, вызывая снижение клеточной пролиферации, неоангиогенеза, выработки воспалительных цитокинов, что также приводит к дезактивации опухолевых стволовых клеток, стабилизации генома клетки, повышению апоптоза опухолевых клеток.

Несмотря на многочисленные позитивные отзывы по использованию соединений индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата для профилактики рецидивов таких проявлений пролиферативного синдрома, как миома матки, эндометриоз, мастопатия [23, 30], сведений по использованию данных веществ с целью профилактики рецидивов новообразований яичников в современной литературе практически нет. Учитывая склонность пролиферирующих доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников к рецидивированию, имеет смысл исследовать включение соединений индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в схемы послеоперационного медикаментозного лечения больших с данной патологией. Назначение препаратов эпигенетического действия может быть обоснованным для пациенток репродуктивного возраста после консервативного органосохраняющего хирургического лечения с целью профилактики рецидива опухоли в ткани резецированного яичника и исключения возможности малигнизации процесса.

ВЫВОДЫ

1. Главным методом лечения доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников является лапароскопическая хирургия с максимально возможным использованием щадящих органосохраняющих методик у пациенток репродуктивного возраста с целью сохранения овариального резерва.
2. Пациенткам в перименопаузальный период рекомендованы радикальные объемы операций – от билатеральной аднексэктомии до экстирпации матки с придатками с резекцией большого сальника в зависимости от агрессивности природы эпителиальной опухоли и сопутствующей гинекологической патологии.
3. Использование щадящих хирургических методик у пациенток репродуктивного возраста повышает риск рецидива доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников.
4. Учитывая высокую вероятность рецидива доброкачественных и пограничных новообразований яичников после консервативных органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного возраста необходимо исследование методов медикаментозного противорецидивного лечения в зависимости от гистотипа опухоли.
5. Исходя из того что доброкачественные и пограничные опухоли яичников являются одним из распространенных проявлений «пролиферативного синдрома в гинекологии», следует изучить возможность использования препаратов таргетного эпигенетического действия – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата для профилактики их рецидивов после щадящего хирургического лечения.

**Сучасні принципи лікування доброякісних і пограничних пухлин яєчників та можливості профілактики їхніх рецидивів (Огляд літератури)
А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров**

**Modern principles of benign and borderline ovarian tumours treatment (Literature review)
A.A. Sukhanova, M. Yu. Yegorov**

Хірургічне лікування є основним методом лікування хворих з доброякісними та пограничними пухлинами яєчників. Простежується тенденція до застосування максимально щадних оперативних методик для пацієнок репродуктивного віку (лапароскопічна цистектомія, ультраконсервативні резекції яєчників при пограничних білатеральних пухлинах). Хворим старших вікових груп, а також за малігнізації процесу, рекомендується виконання операції в обсязі пангистеректомії з оментектомією і обов'язковим виконанням хірургічного стадіювання (змиви, множинна біопсія очеревини). Використання щадних хірургічних методик у пацієнок репродуктивного віку підвищує ймовірність рецидиву доброякісних і пограничних пухлин яєчників. Ураховуючи високу вірогідність рецидиву доброякісних і пограничних новоутворень яєчників після консервативних органозберігальних операцій у пацієнок репродуктивного віку необхідно дослідження методів медикаментозного протирецидивного лікування залежно від гісто-типу пухлини. Слід вивчити можливість використання препаратів таргетної епігенетичної дії – індол-3-карбінолу і епігаллокатехін-3-галлату після консервативних операцій на яєчниках з метою хіміопротекції рецидиву пухлин та їхньої малігнізації.

Ключові слова: доброякісні та пограничні пухлини яєчників, хірургічне лікування, ендометріома яєчників, таргетна епігенетична терапія.

Surgery is the primary treatment for patients with benign and borderline ovarian tumours. There is a tendency to use the most sparing surgical techniques for patients of reproductive age (laparoscopic cystectomy, ultra-conservative resection of the ovaries in case of borderline bilateral tumours). Patients of older age groups, as well as in case of malignancy, are recommended to undergo the operation to the extent of panhysterectomy and omentectomy and with obligatory performance of surgical staging (wipes, multiple peritoneal biopsies). Using sparing surgical techniques for patients of reproductive age increases the likelihood of benign and borderline ovarian tumours recurrence. Considering high probability of benign and borderline ovarian tumors recurrence after conservative sparing surgery in patients of reproductive age we need to study the methods of medication against relapse, that depending on the tumour histotype. There should be a research study in search for the use of drugs with targeted epigenetic actions – indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate after conservative operations on the ovaries aimed at chemoprophylaxis of tumor recurrence and its malignancy.

Key words: benign and borderline ovarian tumours, surgical treatment, ovarian endometrioma, targeted epigenetic therapy.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 467-03-03. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Єгоров Михайл Юрьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (099) 350-86-14. E-mail: yegorovmichael@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азиев О.В., Прохоренко Е.В. Возможно ли использование лапароскопического доступа в лечении больных с пограничными опухолями яичников? //Материалы международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2009. – С. 57–58.
2. Акуленко Л.В. Наследственный рак молочной железы, яичников и эндометрия: принципы генетической диагностики и профилактики//Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 254–256.
3. Альфред О. Мукс Диенгест – пероральный прогестаген для лечения эндометриоза // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 82–90.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
5. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 704 с.
6. Дубоссарська З.М., Пузіл О.М., Щепанкова Н.Ф., Кукіна Г.О. Оваріальний резерв у пацієнок з органозберігаючими операціями на яєчниках // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 6. – С. 80–81.
7. Єгоров О.О. Лапароскопічне органозберігаюче лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників //Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1 (58). – С. 115–117.
8. Жигунова Алина. Новые горизонты гинекологической хирургии // Украинский Медицинский Часопис. – 2013. – № 6 (98). – С. 25–28.
9. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Онкопрофилактика в гинекологии. Новые знания – новые возможности// Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 319.
10. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2010.
11. Клепикова А.А. Оперативные вмешательства на яичниках – обоснованная тактика или хирургическая агрессия / А.А. Клепикова, К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 239–240.
12. Кузнецова И.В. Место комбинированных контрацептивных препаратов в медикаментозной профилактике рецидивов генитального эндометриоза // Гинекология. – 2012. – № 5 (15). – С. 39–43.
13. Куприенко Н.В., Малик А.В. Наиболее значимые варианты комплексного лечения муцинозных опухолей яичников // Университетська клініка. – 2013. – № 1 (9). – С. 111–114.
14. Логугова Л.С., Попов А.А., Петрухин В.А. и соавт. Хирургическое лечение беременных с доброкачественными опухолями яичников // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 392–395.
15. Марченко Л.А. Современные тенденции в лечении эндометриоза // Гинекология. – 2008. – № 6 (10). – С. 29–32.
16. Новикова Е.Г., Батталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 152 с.
17. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Заваляшина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Росс. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–20.
18. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Органосохраняющее лечение больных с пограничными опухолями яичников // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 267–273.
19. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 2 (18). – С. 51–55.
20. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения / Под ред. Дж.Р. Смита, Д. Хили, Дж. Дель Приоре. – М.: Практическая медицина, 2010. – 40 с.
21. Пирогова В.І., Шурпяк С.О., Кривко Б.Я. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестагеном діенгестом // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 118–121.
22. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов// Гинекология. – 2012. – № 1 (14). – С. 28–33.
23. Потапов В.А., Польщиков П.И., Финкова Е.П. Таргетные механизмы антипролиферативного эффекта растительного препарата Тазалок™ при лейомиоме матки // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 38–41.
24. Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Под ред. чл.-корр. РАМН

- проф. И.С. Сидоровой, проф. Т.В. Овсянниковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
25. Рожковская Н.Н., Гладчук И.З., Александров А.Л. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 22–24.
26. Сазонова Е.О., Гараева Л.Р. Эффективность применения индинола у больных с фиброзно-кистозной мастопатией после хирургического лечения миомы матки // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 407–408.
27. Сазонова Е.О., Дигаева М.А. Выбор доступа хирургического лечения у больных с эпителиальными опухолями яичников // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 23–28.
28. Танько О.П., Самойлова М.В., Гайворонская С.И., Выговская Л.А. Мажорная и минорная составляющие в терапии эндометриоза // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 50–55.
29. Таратонов А.В., Жаров А.В., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г. Комплексное лечение больных с распространенными формами рака яичников с включением препарата промисан // Онкология. – 2013. – № 4. – С. 20–24.
30. Узденова З.Х., Шогенова Ф.М., Шаваева В.А., Лепшюков Р.Д., Берхамова Э.Р., Дышекова М.Х. Клиническая эффективность применения промисана в лечении мастопатии в сочетании с миомой матки и эндометриозом // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 433.
31. Черненко Е. Таргетная терапия как тренд современной гинекологии в лечении лейомиомы матки // 3 турботою про Жінку. – 2013 – № 4 (43). – С. 52–53.
32. Шляхова О.В. Пограничні пухлини яєчників: тактика лікування та прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005.
33. Andreas D. Ebert, Tina Wilson Дие-ногест в лечении эндометриоза // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 35–38.
34. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? Gynecol Endocrinol. – 2009 Mar;25(3):159–65.
35. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. Ann Epidemiol. 2015 Mar;25(3):193–200.
36. Cadron I, Amant F, Van Gorp T, Neven P, Leunen K, Vergote I. The management of borderline tumours of the ovary. Curr Opin Oncol. 2006 Sep;18(5):488–93.
37. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol 2007, 19(1): 3–9.
38. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):151–66.
39. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary – a systematic review. Geburtsh Frauenheilk. 2009, 69:807–833.
40. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):403–10.
41. Fortner RT, Ose J, Merritt MA, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. Int J Cancer. 2015 Sep 1;137(5):1196–208.
42. International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Man. Volume 100A-19, Pharmaceuticals: Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012:283–311.
43. Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors-emphasis on fertility preservation. A review. Chirurgia (Bucur). 2011 Nov-Dec;106(6):715–22.
44. Lindsey S. Trevino, Elizabeth L. Buckles, Patricia A. Johnson. Oral contraceptives decrease the prevalence of ovarian cancer in the hen. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Feb; 5(2): 343–349.
45. Longacre TA, Gilks CB. Surface serous epithelial stromal tumours of ovary. In: Nucci MR, Olvira E (eds), Gynecologic pathology, Elsevier Churchill Livingstone, 2009, 390–450.
46. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31:4188–98.
47. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):149–58.
48. Ouellet V et al. Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. BMC Cancer. 2008, 8:346.
49. Palomba S, Falbo A, Del Negro S et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. Hum Reprod. 2010 Aug;25(8):1966–72.
50. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: An alternate hypothesis. Adv Exp Med Biol 2008; 622: 79–87.
51. Song T, Hun Choi C, Lee YY et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderlineovarian tumours. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2008–14.
52. Summyia Farooq et. al. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary epithelial tumours and their histopathological correlation. Int J Res Rev. 2013 Nov;05(21):70–77.
53. Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. et al. Recurrence of borderline ovarian tumors // Experimental oncology. – 2013. – № 2 (35). – P. 118–121.
54. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Jul;10(7):1115–24.
55. Trope CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26 (3), 325–36.

Статья поступила в редакцию 07.04.2016



німесулід
Німесил®

30 пакетиків з гранулятом
для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу

курс лікування до 15 дів

Нестероїдний протизапальний засіб¹



низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2, 3, 4}

висока антиколагеназна активність^{5*}

інгібує IL-1^{6, **}, IL-6^{6, **, 7} та субстанцію "P"⁷

додаткове інгібування IL-8 та ФНП- α
(у високих концентраціях)^{8*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 дів.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивідання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Алфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

⁷ Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група, Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилеоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу, Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічні васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття, сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес с.р.л. ВІа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmExplorer (Morian) 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules) Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeidou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm. res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁶ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrgo L, Santolana S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Riccio JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**