

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

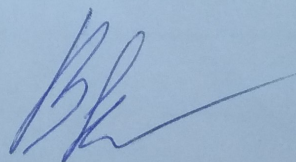
Кафедра Перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета
Зав. кафедрой: проф. В.Б. Цхай

РЕФЕРАТ:

Рак шейки матки. Клиника. Методы диагностики и лечения.

Выполнила: ординатор 2го года
Ошарова Н.А.

Проверил: асс. Коновалов В.Н.



Красноярск 2018

Содержание

Введение

1. Социально-экономические аспекты больных с раком шейки матки
2. Факторы риска и причины развития рака шейки матки
3. Диагностика и симптоматика рака шейки матки
4. Лечение рака шейки матки
5. Профилактика рака шейки матки

Заключение

Список используемой литературы

Введение

На данном этапе развития онкологические заболевания продолжают оставаться довольно распространенным видом заболеваний человека и, в частности, рак шейки матки не составляет исключение для женского населения. Современный образ жизни все в большей степени предрасполагает к развитию злокачественных новообразований. Также немаловажным фактором является постоянно ухудшающееся состояние экологии. Рассматриваемая мною тема становится все более актуальной для женщин, так как риск развития данной патологии приобретает более высокое место среди онкологических заболеваний женских половых органов из за названных факторов, а актуальной для провизора, врачей и поставщиков лекарственных средств она является потому, что не информированность о рынке присутствующих препаратов, иногда становится существенной преградой при подборе лекарственного средства и как следствие неэффективности лечения. При рассматриваемой патологии женщине приходится прибегать к лечению, а в частности, если это возможно, лечению лекарственными средствами. В своей работе мне бы хотелось расширить представление о раке шейки матки, о методах лечения, факторах риска и профилактики.

1. Социально-экономические аспекты больных с раком шейки матки

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и является важнейшей медицинской и социальной проблемой во всех экономически развитых странах [7].

Рак шейки матки – достаточно распространенное онкологическое заболевание женщин. В некоторых странах (Япония, Бразилия, Индия) рак шейки матки составляет до 80% от всей онкологической заболеваемости женской половой сферы, хотя в целом в мире первое место принадлежит раку молочной железы. В России рак шейки матки (РШМ) встречается с частотой примерно 11 случаев на 100 000 населения, в США – около 13, в Японии – около 22, в Индии – около 43, в Бразилии – около 80 случаев [4].

Рак шейки матки занимает 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раковых заболеваний женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). РШМ составляет 9,8% всех раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин. Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет только 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизованные показатели менее 14 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии [21].

Показатели заболеваемости и смертности РШМ значительно варьируют не только между странами, но и среди областей одной страны. Это может

быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%. 3-летняя - 66%, 5-летняя - 62%. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51 %), наибольшая - в Исландии (84,7%) [19].

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана, пятилетние результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазированных раком - 99,1%, микроинвазивным раком 96.8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. Показатели 5-летней выживаемости составили: I стадия -78,1%; II - 57,0%; III- 31,0%; IV - 7,8%; все стадии - 55,0%. Эти данные с большой убедительностью показывают первостепенное значение ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом вторичной профилактики инвазивного РШМ [28].

2. Факторы риска и причины развития рака шейки матки

Общепризнано, что важнейшим этиологическим фактором возникновения РШМ является инфицирование цервикальных тканей онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Среди основных причин рака шейки матки следует выделить вирусные инфекции (папилломовирус и герпес), раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, травмы шейки матки в родах, курение. Наиболее часто РШМ регистрируется в старших возрастных группах (более 45 лет). Первые

исследования, посвященные эпидемиологии рака шейки матки, появились еще в девятнадцатом веке. Rigoni-Stern в 1842 г. опубликовал данные, основанные на изучении регистра смертей в г. Вероне с 1760 по 1830 гг. Он заметил, что рак шейки матки значительно чаще был причиной смерти замужних женщин и вдов и не встречался у девственниц и монахинь. Это обстоятельство позволило ученому высказать гипотезу о раке шейки матки как инфекционном заболевании. При изучении 13000 историй болезни монахинь Монреаля и Квебека F. Gagnon (1950) отметил, что рак шейки матки не был обнаружен ни разу. Автор связывал подобные результаты с низкой частотой воспалительных заболеваний шейки матки у монахинь [9].

Опубликованы результаты эпидемиологических исследований, касающихся роли в возникновении рака шейки матки раннего начала половой жизни, ранней первой беременности, частой смены половых партнеров, а также инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. В настоящее время имеются убедительные данные о повышенном риске развития рака шейки матки у курящих женщин. Одни авторы (Hellbberg, Greenberg, Winkelstein, Brinton) отмечают взаимосвязь курения с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, другие (Hoffman, Sasson) указывают на канцерогенную роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина [23].

До настоящего времени дискутируется вопрос о роли травмы, связанной с родами и абортами. Достаточно долгое время господствовало утверждение R. Meyer (1910) о травме как этиологическом моменте метапластических процессов в эпителии шейки матки. Однако, впоследствии было установлено, что «не меньшее значение, чем механическая травма, в патогенезе рака шейки матки имеет местная инфекция, вернее, сочетание этих двух условий» (А.И. Серебров). В течение многих лет обсуждалась возможность связи дисплазий и рака шейки матки, отмечена более высокая частота выявления неспецифической микрофлоры, включая трихомонадные инфекции и гарднереллез. Примеры такого влияния обсуждались в

отношении *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вируса простого герпеса 2 типа, цитомегалловируса, вируса папилломы человека. Эпидемиологические исследования убедительно показали, что неоспоримым фактором риска возникновения предраковых изменений и рака шейки матки является генитальная папилломавирусная инфекция [8].

3. Диагностика и симптоматика рака шейки матки

РШМ обычно начинается с предрака, поэтому хороший диагностический эффект дают скрининговые обследования (регулярный осмотр гинеколога). Это позволяет уже на стадии предрака заметить и начать лечение патологии. Наиболее частые жалобы пациентов при РШМ и эндометрия – кровянистые выделения, особенно после полового акта, между менструациями. Кроме того, редко могут возникать боли внизу живота, ощущение дискомфорта, возможно присоединение болей в спине и ногах, отек ног, появление крови в моче. Однако эти признаки характерны для 2-3 стадий заболевания. Ранние стадии и предрак могут клинически не проявляться, однако достаточно легко выявляются при осмотре. Особенности развития данной патологии свидетельствует о существенном значении ранней диагностики РШМ и необходимости своевременного распознавания и корректного лечения предраковых процессов шейки матки. Выявление опухолевого процесса в шейке матки на начальных стадиях его развития имеет значение также для проведения органосохраняющего лечения РШМ, что является новым направлением в современной онкогинекологии. Пик заболеваемости больных РШМ приходится в среднем на 55 лет, преинвазивным и микроинвазивным РШМ - на 36 лет. Возраст больных дисплазией эпителия шейки матки значительно колеблется - от 26 до 45 лет. У таких пациенток почти половина общего количества диагностированных опухолей (около 48 %) – начальные формы РШМ, выявление которых стало

возможным благодаря комплексному обследованию женщин с применением методов кольпоскопии, цитологии, молекулярной биологии. Чувствительность цитологических исследований для диагностики разных патологических процессов шейки матки довольно высока и составляет 80 % для преинвазивного рака, 85 % для РШМ 1А и 1В стадий, 90 % - для инвазивного рака. Поэтому в последние годы все больше внимания уделяется вопросам усовершенствования скрининга женского населения на предрак и РШМ, в том числе с помощью компьютерных технологий. Важность таких мероприятий подчеркивается тем фактом, что большая часть женщин в США, у которых диагностировали РШМ, за последних 3 года не проходили цитологический скрининг [1].

Согласно литературным данным, 13-38 % молодых здоровых женщин являются носителями ВПЧ. У здоровых женщин Санкт-Петербурга ВПЧ-инфекция диагностирована у 29 % обследованных. При этом распределение по типам вирусов было аналогичным таковому в США и Европе; наряду с этим инфекция ВПЧ не коррелировала с возрастом больных, возрастом начала половой жизни. ВПЧ 16 и 18 типа обнаружены у 27,6 % здоровых женщин, у 44-87 % больных дисплазиями эпителия (I-III степени), но чаще всего у больных преинвазивным и инвазивным РШМ, соответственно у 93,2 и 96,7 %. Подобные данные относительно значительного инфицирования больных ЦИН-3 и РШМ приводят другие исследователи. ВПЧ 16 типа обнаруживают также в кондиломах шейки матки. Наблюдают объединение остроконечных и плоских кондилом, в патогенезе которых имеет значение ВПЧ инфекция, с дисплазиями эпителия шейки матки у 17,1-52,4 % молодых женщин. Показано, что у носителей ВПЧ риск развития ЦИН повышается сравнительно с таким у женщин без ВПЧ-инфекции [2].

При вирусном инфицировании патологические процессы шейки матки возникают в более молодом возрасте: на фоне эндоцервикоза с ВПЧ-инфекцией тяжелая дисплазия эпителия развивается в среднем в 35 лет, начальный инвазивный рак - в 38 лет, плоскоклеточный рак - в 40,7 лет [21].

Хотя ВПЧ считаются этиологическими агентами в развитии дисплазий и РШМ, все же некоторые исследователи считают, что для развития ЦИН одного ВПЧ недостаточно. Несмотря на распространенность ВПЧ, РШМ не возникает у каждого носителя и, очевидно, в патогенезе ЦИН могут иметь значение другие, пока что неизвестные факторы. До этого времени не определена роль инфекции, вирусоносительства и реинфекции в патогенезе диспластических процессов, хотя связь инфицирования ВПЧ, ВПГ с предраком и РШМ изучалась в ряде работ. Ассоциация ВПЧ и ВПГ оказалась наиболее неблагоприятной. Установлено, что у больных РШМ ВПГ выявляется в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [13].

Доказана роль ВПГ (в ассоциации с ЦМВ и другими инфекционными возбудителями) в развитии не только неоплазий, но и в воспалении половых органов, являющихся фоновыми процессами для развития предрака и РШМ. Очаговый процесс, вызванный герпес-вирусами, можно ликвидировать с помощью противогерпетических препаратов, способствующих не только уменьшению или исчезновению воспаления, но и уменьшению степени связанной с ним дисплазии эпителия. Эти вирусы не чувствительны к антибиотикам, поэтому при наличии рецидивов воспаления и безуспешной терапии надо думать о ВПГ инфицировании [15].

Макроскопическое изучение шейки матки в зеркалах также не позволяет в достаточной мере оценить степень и тяжесть заболевания, характер и объем поражения, а иногда и вообще диагностировать его. Кольпоскопическое исследование, впервые предложенное в 1924 г. Н. Hinselmann, заключается в осмотре слизистой шейки матки с помощью бинокулярной лупы, оснащенной осветительной системой и цветными фильтрами. Совершенствование и развитие аппаратов и кольпоскопической техники привели к появлению множества ее разновидностей [5].

4. Лечение рака шейки матки

Существует несколько технологий лечения рака шейки матки. Это:

1. Оперативное лечение;
2. Лучевая терапия;
3. Химиотерапия;
4. Комбинированное лечение.

Современное хирургическое (оперативное) лечение предраковых состояний шейки матки включает в себя пять основных методов лечения:

1. Электрическая эксцизия (диатермокоагуляция, процедура петлевой электрической эксцизии - LEEP, эксцизия зоны трансформации с помощью большой петли - LLETZ, электрическая конизация).
2. Холодовая деструкция (криодеструкции, криоконизация).
3. Лазерная терапия (лазерная вапоризация, лазерная конизация, лазерное прижигание).
4. Холодно-ножевая конизация (иссечение).
5. Ампутация шейки матки (ножевая ампутация, ультразвуковая ампутация).

Хирургическое лечение шейки матки лучше проводить в первую (фолликулярную) фазу менструального цикла. Под влиянием повышающегося уровня эстрогенов проходит пролиферация эпителия шейки матки, что способствует процессу регенерации. При наличии персистентной ВПЧ инфекции лучшие результаты лечения наблюдаются при использовании лазерной вапоризации и диатермокоагуляции.

Хирургическое лечение может проводиться с использованием местного обезболивания (лидокаин с эпинефрином или без него) и в редких случаях с общей анестезией кратковременного действия. Седативные средства могут применяться по желанию женщины и/или врача.

Диатермокоагуляция - весьма популярный метод хирургического лечения из-за дешевизны оборудования и технической простоты выполнения

операции, и им пользуются практически во всех странах мира в течение последних 25-30 лет. Электрическую эксцизию проводят двумя видами петель-электродов - маленькой или большой, в зависимости от размеров и глубины поражения, с помощью электрического тока низкого напряжения, который приводит к водному дисбалансу клеток эпителия и, таким образом, разрушает их.

Криохирургия (холодовая деструкция). Для проведения холодовой деструкции дисплазий очень важно учитывать такой показатель, как результат эндоцервикального кюретажа (ЭЦК). ЭЦК позволяет провести гистологическое исследование эпителия канала шейки матки, чтобы исключить или обнаружить наличие злокачественного процесса цилиндрического эпителия, а также уточнить распространение интраэпителиальной неоплазии эпителия, особенно за пределы влагалищной порции шейки матки вовнутрь шеечного канала. Холодовая деструкция, как и диатермокоагуляция, не должна проводиться у женщин с положительным ЭЦК, а также при наличии железистой дисплазии цервикального канала, так как этот вид лечения не будет эффективным в данных случаях.

Лазерное хирургическое лечение шейки матки развивается в двух направлениях: с использованием лазерного излучения большой мощности и использованием низко интенсивного лазерного излучения, что позволяет проводить лазерную вапоризацию (выпаривание) или лазерную конизацию шейки матки.

Действие лучей высокой интенсивности похоже на действие острого ножа-скальпеля и используется для лазерной конизации шейки матки, к тому же сопровождается меньшим кровотечением, чем при проведении холодно-ножевой конизации. Женщины могут испытывать больше болей при лазерной вапоризации, чем при холодовой деструкции шейки матки.

Ножевая конизация шейки матки. В настоящее время ножевое конусовидное иссечение проводят у женщин с дисплазиями цилиндрического

эпителия, аденокарциномами *in situ*, при больших старых разрывах шейки матки и патологическими эктропионами.

Недостатками холодно-ножевой конизации шейки матки являются обильное кровотечение, большая травматизация шейки матки, а следовательно, длительное заживление, а также стеноз цервикального канала из-за разрушения большого количества эндоцервикальных желез.

Ампутация шейки матки. Этот вид лечения представляет собой высокое конусовидное иссечение тканей шейки матки, и выполняется только в условиях операционной, нередко с использованием эпидуральной или общей внутривенной анестезии. Ножевая ампутация - это органосохраняющая операция, которая успешно применяется при начальных стадиях рака.

В 1992 году в гинекологической клинике МНИОИ им. П.А.Герцена разработана операция удаления пораженного участка шейки матки с использованием ультразвукового скальпеля по специальной методике. Частота стеноза шейечного канала при таком виде оперативного лечения намного ниже, чем при других видах хирургического лечения.

Осложнения после хирургического лечения.

1. Бесплодие из-за стеноза цервикального канала, уменьшения выработки цервикальной слизи, функциональной неполноценности шейки матки и вторичной трубной дисфункции вследствие восходящей инфекции;
2. Возникновения карциномы из-за неполного или неточного обследования;
3. Нарушение менструальной функции [7].

Следующей технологией лечения РШМ является лучевая терапия. Рентгеновское и особенно гамма-излучение при дозах, которые в сотни тысяч раз превышают дозу от одного флюорографического снимка, используются для лечения многих видов опухолей. Наиболее интенсивно они применяются в терапии рака у взрослых. Известно, что наибольшей чувствительностью к облучению обладают активно делящиеся клетки. Однако часть раковых

клеток в момент облучения находится в состоянии покоя и, как следствие, по устойчивости к облучению начинает приближаться к обычным клеткам. Именно по этой причине лучевая терапия проводится не одномоментное, а за несколько сеансов [5].

Виды лучевой терапии:

- самостоятельная лучевая терапия (с радикальной или нерадикальной целью),
- лучевая терапия в комбинации с операцией (до операции или после операции),
- лучевая терапия в комбинации с химиотерапией,
- лучевая терапия в комбинации с операцией и химиотерапией.

Методы применения лучевой терапии при раке шейки матки:

- наружное облучение,
- внутреннее (полостное) облучение,
- комбинация обоих методов.

Наружное облучение имеет целью как можно больше концентрироваться в области опухоли для достижения максимального радиобиологического воздействия. В меньшей степени должны облучаться окружающие нормальные ткани, для чего используются различные технические приемы (фиксированная и подвижная, ротационная лучевая техника). Общая доза облучения делится на фракции. Лечение проводится в течение нескольких недель ежедневно, пять раз в неделю. Этим достигается постепенное разрушение опухоли, тогда как нормальные ткани имеют возможность восстанавливаться перед очередной фракцией. Для полостной лучевой терапии используются низкоэнергетические радиоактивные источники в виде игл, капсул, проволоки, содержащие радиоактивный материал. Повреждающая опухоль доза радиации может таким образом применяться на небольшой области длительное время, несколько часов в день. При внутрисполостном применении радиоактивный источник вводится в естественную полость (полость матки). При внутритканевом применении

радиоактивные иглы или проволока вводятся в ткань по особой методике, вблизи опухоли. Одним из серьезных осложнений лучевого лечения может быть возникновение разного рода заболеваний крови: лучевой болезни, апластической анемии, вторичных гемобластозов. Риск развития заболеваний системы крови повышается при приеме сильных цитостатических химиопрепаратов: рубициновой группы, адриабластинов и прочих [24].

Одним из наиболее часто практикуемых методов является медикаментозное лечение, а именно лечение химиотерапевтическими препаратами. Химиотерапия – это метод лечения рака с помощью цитотоксических (токсичных для клеток, угнетающих жизнедеятельность клеток) лекарственных веществ [24].

Химиотерапия может применяться в качестве единственного метода лечения или в комбинации с другими методами – хирургическим и лучевым.

Лекарственное лечение рака может быть в следующих формах:

1) Гормонотерапия - введение гормонов, назначение лекарств, влияющих на функцию естественных гормонов, хирургическое удаление гормонопродуцирующих органов.

2) Введение цитостатических препаратов.

3) Иммунотерапия.

Гормональные препараты назначаются при диссеминированном (распространенном) раке молочной железы, эндометрия, предстательной железы. При лечении злокачественной лимфомы нередко применяется комбинация цитостатиков с преднизолоном, т.к. адренокортикотропные гормоны при всех опухолях также оказывают цитостатическое действие. Возможно введение лекарств, которые препятствуют функции гормонов, но при этом отличаются по механизму действия от препаратов, тормозящих выработку гормонов и конкурирующих с некоторыми гормонами (подобно антиэстрогенам и антиандрогенам). Они также используются при лечении диссеминированного рака предстательной железы и молочной железы. Хотя хирургическое удаление гормонопродуцирующих органов не может в

буквальном смысле называться «лекарственным лечением», однако обычно рассматривается как таковое. Например, удаление обоих яичников у пременопаузальных пациенток с диссеминированным раком молочной железы и удаление обоих яичек у пациентов с диссеминированным раком предстательной железы [26].

Иммунотерапия такими препаратами, как интерферон и интерлейкин-2, имеет ограниченное применение. Противоопухолевое действие может быть достигнуто при диссеминированной меланоме, аденокарциноме почки, карциноиде. Интерферон в сочетании с цитостатиками можно применять и при лечении распространенного рака толстой кишки.

Неoadьювантная (предоперационная) химиотерапия

В конце 80-х годов несколько исследовательских групп из разных стран мира представили предварительные результаты применения платиносодержащих схем в качестве предоперационной химиотерапии у пациенток с местно распространенными формами РШМ IB-IIIВ стадий. Наблюдаемый и оцениваемый ответ опухоли на лечение, коррелирующий с клиническими данными, отмечен у 67-89% больных. Несмотря на небольшой уровень морфологических полных регрессов (от 0 до 13%) частота обнаружения лимфогенных метастазов после операции в данной группе пациенток была значительно ниже (8-33%) по сравнению с контрольной группой (40- 80%). Данные исследовательские находки, позволяют сделать вывод о возможном влиянии химиотерапии как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы. Таким образом, можно улучшить безрецидивную выживаемость, удаляя во время операции потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке [14].

Примечательно, что достижение клинически полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не имеющих полного регресса первичной опухоли после неoadьювантной химиотерапии. Это

подтверждает многофакторный анализ, что ответ на НАХТ может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечении параметриев. В 1995 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного группой Namsoong и соавт. В течение 4 лет наблюдения за 92 пациентками с местно распространенным РШМ IV. ПА, ПВ стадий, получившими от 2 до 5 циклов НАХТ с последующей радикальной операцией, частота метастазов в регионарные лимфатические узлы была выявлена только в 17% против 34% среди 138 пациенток контрольной группы. Частота рецидивов заболевания в группе больных с предшествующей НАХТ оказалась равной 18.5% против 35.5%, без рецидивный период был более длительным [16].

В ряде исследований больным IV2 стадией РШМ (диаметр опухоли более 4 см) было проведено по 3 цикла НАХТ по схеме с последующей радикальной гистерэктомией, в контрольной группе представлены 32 больные подвергшиеся только операции. В послеоперационном периоде распределение больных после лучевой или химиотерапии было одинаковым (соответственно 65% и 63%). При морфологическом исследовании выявлено, что меньшее количество метастазов в лимфатических узлах отмечено в группе больных, подвергшихся НАХТ (10% против 37,5%). В этой же группе реже зарегистрированы опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты и глубина инвазии опухоли более 75%. В группе больных, получавших НАХТ, несмотря на наличие более массивных размеров опухоли, 5-летняя выживаемость составила 80% по отношению к 68,7% в контрольной [6].

Представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения неoadъювантной химиотерапии с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с местно распространенными формами РШМ. Проведение курса НАХТ позволяет в последующем выполнять радикальные

хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что в конечном итоге, значительно улучшает без рецидивную выживаемость [17].

Адьювантная (послеоперационная) терапия

Гормональное адьювантное лечение проводится у постменопаузальных больных раком молочной железы с неблагоприятными прогностическими факторами (метастазы в лимфоузлы), в то время как адьювантное лечение цитостатиками назначается в предменопаузальном периоде больным раком молочной железы, раком толстой кишки или остеосаркомой. Адьювантная лекарственная терапия обычно назначается после местнорегионарного лечения (но иногда проводится прежде, тогда это называется неадьювантным лечением). Немногочисленные публикации, обобщающие результаты использования адьювантных режимов химиотерапии, не позволяют в настоящее время окончательно определить их место в стандартной комбинированной терапии РМЖ. Целесообразность назначения химиотерапии в послеоперационном периоде оправдана лишь в случае выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах с обязательным включением препаратов платины. Однако требуют уточнения вопросы о выборе дозы цитостатика оптимальном числе проводимых циклов [26].

Все чаще стало использование комбинированных способов лечения, а именно химиотерапии с другими методами лечения РМЖ. Чтобы определить место химиотерапии в системе стандартного лечения РМЖ необходимо рассмотреть следующие возможные варианты ее сочетания:

I. Химиотерапия и лучевая терапия:

- химиолучевое лечение (ХЛЛ);

- химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая).

II. Химиотерапия и хирургическое лечение:

- 1) неадьювантная (предоперационная) химиотерапия (НАХТ);

- химиотерапия;

2) адъювантная (послеоперационная) химиотерапия

Химиолучевое лечение

В последнее десятилетие при лечении РШМ начато внедрение в практику цитостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли на основании результатов 5 рандомизированных исследований, которые отчетливо демонстрируют увеличение 3-летней выживаемости на 10% в группах больных после химио-лучевого лечения (ХЛЛ) по сравнению с режимами монорадикотерапии. Исследования проводились, начиная с середины 80-х годов на протяжении более 10 лет. В исследование M. Morris и соавт. (1999) были включены 388 больных РШМ к стадии III - IV. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, спустя 2 нед. начата брахитерапия. Суммарная доза на точку А составляла 85 Гр. Из 388 больных 195 пациенток получали ХЛЛ, которым одновременно проводилась ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацилом 4 г/ м² внутривенно (в/в) 5-суточной непрерывной инфузии. Такой же цикл ХТ повторялся на 22-й день и затем одновременно с проведением брахитерапии. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40% и 67% в группе ЛТ и ХЛЛ соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58% и 73%. Частота развития отдаленных метастазов в группе с ХЛЛ была значительно меньше - 13% по сравнению с 33% в группе с ЛТ, что привело к снижению риска смерти больных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ. Существенного различия в проявлении умеренной токсичности по обеим группам не отмечалось [11].

Примечательно исследование R. Rose и соавт. (1999), в котором ХЛЛ проводилось 526 больным РШМ IIВ, III и IVA стадий по 3 группам. В 1-й группе больные получали ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевина (гидрея) 3 г/м² 2 раза в нед. в течение 6 нед. Во 2-й группе вводился цисплатин по 40 мг/м² еженедельно в течение 6 нед. В 3-й группе использовалась схема из 3 цитостатиков: цисплатин 50 мг/м² в/в в 1 и 29-й дни, 5-фторурацил 4 г/м² 4-суточная непрерывная инфузия в 1й и 29й дни и

гидроксимочевина 2 г/ м² внутрь 2 раза в неделю в течение 6 нед. Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей через 3 нед. брахотерапией в доле 40 Гр при IIВ стадии или 30 Гр при III-IVА стадиях. Суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В 55-60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, двухлетняя без рецидивная выживаемость была 65,5% по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину. Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0.61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину). Кроме того, ввиду меньшей степени токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией из 3 цитостатиков или гидроксимочевой, сочетание цисплатина и лучевой терапией признано в этом исследовании более целесообразным. Особый интерес представляет исследование Н. Keys и соавт. (1999), в котором пациенты РШМ IV в одной группе (186 больных) получали только ЛТ, в другой (183 больных) - ХЛЛ с введением цисплатина. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр., а на зоны регионарного метастазирования 55 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м² еженедельно в течение 6 нед. на протяжении курса ЛТ [16].

Химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая терапия)

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется изучению возможности применения химиотерапии с использованием препаратов платины, блеомицина, винкристина, ифосфамида, иринотекана перед лучевой терапией. Полученные результаты достаточно противоречивы. В исследовании J. Nevin (1995) 26 больным РШМ III стадии проведена химиотерапия (цисплатин+блеомицин + циклофосфан) с последующей ЛТ. Достигнутый высокий процент объективных ответов на лечение (45%) сочетался с высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у одной пациентки. При этом не было отмечено разницы в 3-летней выживаемости, что послужило основной причиной прекращения

продолжения исследования. Подобные результаты в 1995 г. были получены в исследовании J.D. Bloss. Вызывает обнадеживающий интерес и привлекает к себе внимание испытание применения комбинации цисплатина и иринотекана перед лучевой терапией у больных РШМ. Однако данные о патоморфозе опухоли, длительности безрецидивного периода и общей выживаемости еще не опубликованы. Полученные результаты диктуют необходимость прекращения на современном этапе применения цитостатиков перед ЛТ при местно распространенном РШМ. Только проспективный анализ отдаленных результатов новых рандомизированных исследований позволит уточнить показания к назначению предлучевой ХТ. Представленные заключения, возможно, сумеют убедить клиницистов в целесообразности применения каких-либо режимов химиотерапии перед стандартной лучевой терапией местно распространенного РШМ [16].

Также используют химиотерапию при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ. Данный контингент больных составляют пациентки с IV стадией, имеющие отдаленные метастазы или рецидивы заболевания после ранее проведенного радикального лечения. Прогноз - неблагоприятный, и поэтому для данной категории больных основным видом лечения является системная паллиативная химиотерапия. Методы лекарственной терапии у данной группы больных по-прежнему находятся в фазе клинического изучения. На современном этапе условным стандартом при проведении химиотерапевтического лечения остаются схемы с препаратами платины. Производные платины (цисплатин, карбоплатин) наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологических онкологических групп (GOG), проведенных в 80-е годы. Основные трудности химиотерапии метастатического РШМ могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди других причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной лекарственной

устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену лутатион-5-трансеферазы. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает выраженный фиброз мягких тканей и облитерация сосудов малого таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение малого таза значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования дорогостоящих протекторов (этиол). Из новых цитостатиков заслуживают внимания иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксотер), гемцитабин, навельбин [6].

В настоящее время монокимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно используют лекарственные комбинации из двух и более цитостатиков. В 1997 г. опубликованы результаты большого рандомизированного исследования GOG (протокол 110). При сравнительном анализе результатов лечения в трех группах больных: цисплатин, цисплатин и ифосфамид, цисплатин и дибромодульцитол отмечено, что наиболее эффективной оказалась комбинация цисплатина с ифосфамидом - 33%, в остальных группах эффективность не превышала 22%. В последнее время препараты платины чаще комбинируются с новыми цитостатиками. Исследования комбинации иринотекана с цисплатином выявили синергизм в эксперименте за счет различных механизмов их действия на ДНК. Кроме того, их спектр действия частично перекрывается, в то время как токсические проявления практически не перекрываются. Фармакологического взаимодействия между этими препаратами не отмечено. Результаты клинических исследований II фазы в США и Японии в 1998 -1999 гг. выявили эффективность применения иринотекана в монотерапии метастатического РШМ. Вышеперечисленные данные послужили основанием для проведения международного многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности

комбинации иринотекан + цисплатин с монокимиотерапией этими цитостатиками. Участие в данном исследовании клиники НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова позволило нам приобрести собственный опыт в планировании тактики ведения данной группы больных и их лечения с использованием новых режимов химиотерапии. При анализе данных, медиана выживаемости и медиана времени до прогрессирования достоверно выше в группе больных, получавших иринотекан и цисплатин. Заслуживает внимания тот факт, что одна из пациенток с полным регрессом заболевания наблюдается в НИИ онкологии в течение 30 мес. без признаков прогрессирования. Известно, что предшествующее хирургическое или лучевое лечение, по данным многих исследований, значительно снижает эффективность последующей химиотерапии. Комбинированная химиотерапия дает больший процент непосредственных объективных эффектов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не улучшает безрецидивную и общую выживаемость у больных с распространенными формами РШМ. Бурное развитие клинической фармакологии нескольких последних лет способствует появлению новых цитостатиков с принципиально иными механизмами противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в режимах монотерапии. Одним из таких цитостатиков является капецитабин (кселода). Сочетание высокой концентрации фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани РШМ и особенности избирательного механизма действия вызвали интерес к проведению исследования с целью определения эффективности применения капецитабина для лечения метастатического РШМ которое выполнено в клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова [16].

5. Профилактика рака шейки матки

Важную роль в профилактике рака шейки матки играет своевременная иррадикация из организма женщины вируса папилломы человека. В

настоящее время в России введена обязательная вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции с целью сократить заболеваемость раком шейки матки всем девочкам 13—15 лет. Вакцинация проводится вакцинами [Церварикс](#) или [Гардасил](#) [9].

Стратегия профилактики рака шейки матки на данный момент состоит из 2 направлений:

I. Выявление патологии шейки матки (доброкачественной и пограничной) и ее своевременное лечение.

II. Предупреждение заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ (вакцинация, использование презервативов). Выявление патологии шейки матки является необходимым для сохранения физического здоровья женщины и является неотъемлемой частью ежегодной диспансеризации любой женщины, начиная с возраста ее сексуального дебюта.

Методы профилактики:- использование вакцины против ВПЧ - в России «Гардасил»

-для вакцинации девушек подросткового возраста до начала половой жизни и молодых женщин, не зараженных ВПЧ;- пропаганда использования презервативов, как метода доступной защиты от заражения ВПЧ;

-применение местных вариантов посткоитальной профилактической обработки наружных и внутренних половых органов препаратами, обладающими противовирусной эффективностью (Эпиген-интим). РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надежный скрининг-тест - цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки или шеечного канала. Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ

просты. После классических работ Папаниколау, выполненных в 40-х годах, было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным методом диагностики предрака (дисплазии) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект [20].

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах - в США, в Китае, с начала 60-х годов - в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х годов - в Германии, Бразилии и других странах. С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения числа запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге РШМ эффективность его достаточно высока. В канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100 000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980—1984 гг. (снижение на 78 %); смертность снизилась на 72 %. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80% и 75%) [27].

Об эффективности цитологического скрининга говорит сравнение скрининговых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны: Финляндия, Швеция, Исландия, Дания, за исключением Норвегии, ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизилась, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенно показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100 %, смертность от РШМ снизилась за 20-лентий период на 80 %, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок — на 50 % и 34 % соответственно. В Дании приблизительно 40 % населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25 %. В то же время в Норвегии, где только 5 % населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10 %. Среди европейских стран значительное уменьшение частоты РШМ (от 15 до 30% каждые 5 лет) наблюдалось в Женеве, Финляндии, Швеции, Словении и других странах с хорошо организованными скрининговыми программами. В этих странах эффективность цитологического скрининга значительно выше, чем в тех странах, где он проводится спонтанно частными врачами и независимыми лабораториями, например, во Франции. В США, несмотря на отсутствие общегосударственной программы цитологического скрининга. Частота и смертность от РШМ значительно уменьшились в последние несколько десятилетий. Это уменьшение связывают с широким использованием цитологического метода исследования (Пап-теста). Так, в 1992 г. более 90% женщин 18 лет и старше прошли цитологическое исследование и около 2/3 (61%) из них прошли его в течение последних 3 лет [18].

В нашей стране хорошие результаты получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских

учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась с 31,61 до 8.13 на 100000 женщин (на 74,3 %); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ, Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет. С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ, о том, что цитологический скрининг себя не оправдывает, что он не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [10].

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга, с разработкой всех организационных вопросов и контроля за ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга. Как видно из приведенных выше данных, решающим фактором эффективности цитологического скрининга является охват женского населения. Этот фактор имеет значительно большее значение, чем частота проведения раундов скрининга. В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие - ни разу. Анализ отчета централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный в конце 90-х годов, показал, что ежегодно «пассивный» скрининг производится примерно у 500000 из 1,5 млн. женщин 20-60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3. Процент охвата

скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его, лиц с выявленной патологией, производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование [2].

Популяция женщин, которая уже прошла скрининг, относится к «низкому риску» развития РШМ; вероятность выявления рака у этих женщин в 5 раз меньше, чем у необследованных, а смертность - в 10 раз меньше. Из этих данных следует вывод, что повышение эффективности скрининга в противораковой борьбе может быть достигнуто не за счет увеличения его частоты, а за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Как видно более широкий охват скринингом женского населения более эффективен, чем повышение его частоты. При анализе случаев инвазивного РШМ, выявленного у женщин в странах с организованным скринингом, было установлено, что в 70 % этих наблюдений рак возник у женщин, которые вообще не участвовали в скрининге или обследовались очень нерегулярно, тогда как только в 7,15 % наблюдений он был пропущен при предыдущем цитологическом исследовании. ВОЗ рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала

2 года подряд, при отрицательных результатах - каждые 3 года. Только четкая организация всех звеньев скрининга, адекватные диагностика, прослеживание и лечение выявленных больных позволили в Финляндии при 5-летних интервалах между раундами скрининга женщин в возрасте 30--55 лет и 75% охвате этих контингентов добиться самых низких в Европе показателей частоты и смертности от РШМ. Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является адекватное обследование в лечение выявленных больных. Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались тщетными [25].

Заключение

В заключение следует сказать, что, учитывая уникальные возможности цитологического скрининга РШМ к сохранению здоровья и жизни женщин, относительно низкую стоимость, общество обязано обеспечить базовый уровень организованного скрининга с учетом научно обоснованных положений и финансовых возможностей. Следует рассмотреть вопрос о включении скрининга в систему обязательного медицинского страхования. Доказано, что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга ниже, чем на лечение больных с инвазивным раком шейки матки. Базовую систему скрининга могут эффективно дополнить меры индивидуальной профилактики с использованием более частого обследования и группах повышенного риска, с привлечением более дорогих, но значительно более чувствительных молекулярно-биологических методов определения вирусов папилломы человека «высокого риска» [20].

Список используемой литературы

1. Агеенко А.И. Новая диагностика рака. Теория. Диагностика. Лечение. Реабилитация . - М.: Медицина XXI, 2014.- 407с.;
2. Александрова Ю.Н. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга/Ю.Н.Александрова, А.А.Лыщев, Н.Р.Сафронникова // Вопр. Онкол. – 2015. – Т. 46, №2. – С. 175-179;
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 2014. -464с.;
4. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиинца, 2013,-254с.;
5. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. - Минск: Беларусь, 2013. – 450с.;
6. Вишневская Е.Е. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом/ Е.Е.Вишневская, И.А.Косенко//Вопр. онкол. - 2015. -Т. 45, N 4. — С. 420-423;
7. Ганцев Ш. Х. Онкология. Учебник для студентов медицинских вузов. — 2-е издание, исправленное и дополненное. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. — 488с.;
8. Голованова В.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально-активных девушек подростков/В.А. Голованова, В.И.Новик, Ю.А.Гуркин// Вопр. Онкол. – 2013. – Т.45, №6 – С.623-626;
9. Гурцевич В. Э. Рак шейки матки: Причины, следствия, профилактика/ В. Э. Гурцевич/Журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». – 2017.- Т. 11, № 1.-С. 34-37;
10. Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги/ Деражне А.Б., Иока Н.М., Ниссенбаум Г.Э., Фридман П.Ш. // Всесоюзн. Симпоз. «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения». – Л., 2013. – С.84-85;

11. Эффективность полихимиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки метастатического типа/ Забунов А.В., Черный А.П., Монастырли Л.В. //Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IVВсероссийского съезда онкологов -Ростов н/д, 2015. - Т.2. - С. 320-321;

РЕФЕРАТ

По гинекологии год обучения 2
(Наименование дисциплины)

На тему Рак шейки матки. Клиника, Методы
(Полное название темы)

диагностики и лечения
Ординатора Ошаровой Н.А.
(Фамилия Имя Отчество)

Профиль подготовки акушерство и гинекология
(Наименование профиля подготовки)

Дата предоставления работы « » 20 18 г.

РЕЦЕНЗИЯ

Преподаватель Коновалов Валентин Николаевич
(ФИО преподавателя)

Реферат выполнен на 31 странице, в структуре реферата имеются: титульный лист, оглавление, содержательная часть, используемая литература. Содержание реферата в полной мере отражает значимость и актуальность темы. При написании реферата использовались следующие источники литературы не старше пяти лет.

Оценка 5 (отлично)

Дата проверки « » 20 г.

Преподаватель ВК (Подпись) (Коновалов В.Н.).
(Расшифровка подписи)