Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ульяновский государственный университет»

Институт медицины, экологии и физической культуры

Медицинский факультет имени Т. З. Биктимирова

Кафедра акушерства и гинекологии

Л. И. Трубникова, Н. В. Вознесенская, В. Д. Таджиева,
Т. Ю. Корнилова, М. Л. Албутова, Н. Ю. Тихонова

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Под редакцией проф. ***Л. И. Трубниковой***

2-е издание

Ульяновск
2019

УДК 618.1(075.8)
ББК 57.1я73
А43

Печатается по решению Ученого совета
Института медицины, экологии и физической культуры
Ульяновский государственный университет
(протокол № 8/208 от 10 апреля 2019 г.)

Рецензент – зав. кафедрой
последипломного образования и семейной медицины УлГУ, профессор ***Н. И. Кан***

А43 **Актуальные вопросы гинекологии** : учебно-методическое пособие / Л. И. Трубникова, Н. В. Вознесенская, В. Д. Таджиева, Т. Ю. Корнилова, М. Л. Албутова, Н. Ю. Тихонова ; под ред. проф. Л. И. Трубниковой. – 2-е изд. – Ульяновск : УлГУ, 2019. – 409 с.

В настоящем пособии освещены наиболее актуальные вопросы гинекологии в соответствии с новыми протоколами и клиническими рекомендациями МЗ РФ. Представлена подробная схема регуляции менструального цикла, новая классификация аномальных маточных кровотечений. Обозначен алгоритм действий при бесплодном браке, подробно описаны различные методы вспомогательных репродуктивных технологий, возможности их использования и эффективность.

Рассмотрены современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения, эндометриоза и миомы матки.

К каждой теме составлены тестовые задания с эталонами ответов для проверки уровня усвоения полученных знаний. Предлагаемый список литературы включает отечественные и иностранные публикации последних лет.

Пособие рекомендовано студентам-медикам 4-6 курсов, ординаторам, практикующим врачам акушерам-гинекологам.

УДК 618.1(075.8)
ББК 57.1я73

©Трубникова Л. И., Вознесенская Н. В., Таджиева В. Д., Корнилова Т. Ю., Албутова М. Л., Тихонова Н. Ю., 2019
©Ульяновский государственный университет, 2019

Оглавление

Введение 4

1. Методы исследования в гинекологии 5

2. Менструальный цикл и его регуляция
(Тихонова Н.Ю.) 25

3. Аменорея и гипоменструальный синдром
(Тихонова Н.Ю.) 53

4. Аномальные маточные кровотечения
(Вознесенская Н.В.) 104

5. Нейро-эндокринные синдромы
(Тихонова Н.Ю.) 124

6. Миома матки
(Таджиева В.Д.) 150

7. Эндометриоз
(Вознесенская Н.В.) 185

8. Гиперпластические процессы эндометрия. Рак эндометрия
(Албутова М.Л.) 211

9. Доброкачественные, предраковые заболевания и рак шейки матки
(Вознесенская Н.В.) 228

10. Доброкачественные опухоли яичников. Рак яичников
(Таджиева В.Д.) 256

11. Воспалительные заболевания неспецифической этиологии. ВЗОМТ
(Албутова М.Л.) 286

12. Специфические воспалительные заболевания половых органов
(Албутова М.Л.) 306

13. Бесплодный брак
(Корнилова Т.Ю.) 342

14. Планирование семьи. Контрацепция
(Корнилова Т.Ю.) 373

Введение

Ежегодно гинекологическая наука пополняется новыми данными.

В настоящее время достигнуты успехи в изучении действия гормонов-антигормонов, нейрогормонов и их аналогов. Это позволило расширить наши представления о патогенезе гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы и послужило отправным пунктом к синтезу новых лекарственных препаратов и внедрения их в клиническую практику.

В последние годы разработаны протоколы диагностики и лечения гиперпластических процессов, миомы матки, эндометриоза, введено новое понятие об аномальных маточных кровотечениях, систематизировано представление по их диагностике, дифференциальной диагностике и персонифицированных методах лечения.

В пособии представлены современные данные о клинике, диагностике и лечении генитальных инфекций, их связь с патологией шейки матки, классификация заболеваний шейки матки, тактика ведения пациенток с акцентом на последние достижения в этой области медицины, рассмотрены воспросы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки. Освещены вопросы хронического неспецифического эндометрита, его роль в репродуктивном здоровье женщин, тактика диагностики и лечения ВЗОМТ.

Много новых данных появилось и по проблеме гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии, пополнился перечень гормональных препаратов, зарегистрированных в стране, появились пролонгированные препараты гормональной контрацепции.

В последние годы интенсивно внедряются в практику гинеколога вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) для лечения бесплодия. В современных протоколах представлены юридические основания для использования новых технологий, методы обследования, подготовки супружеской пары к ВРТ, протоколы стимуляции овуляции, пункции фолликулов и переноса эмбрионов в полость матки (ПЭ).

Настоящее пособие может быть использовано студентами медицинских вузов при изучении дисциплины «акушерство и гинекология», ординаторами, аспирантами и практикующими врачами.

Для студентов 4-6 курсов медицинских факультетов, ординаторов, практикующих врачей лечебных учреждений стационарного и амбулаторного уровней.

1. Методы исследования в гинекологии

Цель занятия: изучить и овладеть методикой проведения опроса и осмотра гинекологической больной, изучить дополнительные методы исследования, применяемые в гинекологической практике.

Место проведения занятия: учебная комната, гинекологическое отделение.

Наглядные пособия и инструменты: таблицы, презентации, пациенты.

Содержание занятия: Обследование гинекологических больных слагается из опроса и объективного обследования.

I. Опрос проводится по следующему плану:

1. Паспортные данные: фамилия, имя, отчество, возраст, место работы и профессия, место жительства.

Интерес к возрасту связан с тем, что для определенного возраста специфичны многие гинекологические заболевания. Так в детстве нередко возникают вульвовагиниты, в период полового созревания – нарушение менструальной функции, в период половой зрелости часто встречаются воспалительные заболевания внутренних половых органов и т. д. Ознакомление с профессией, условиями труда и быта больной позволяют выявить профессиональные вредности или неблагоприятные условия быта, способствующие возникновению заболеваний женской половой сферы и утяжеляющие их течение.

2. Жалобы больной.

Из совокупности жалоб необходимо выделить:

– Основные – что заставило женщину обратиться к врачу. Основными жалобами гинекологических больных являются: кровотечения, боли, бели, нарушения репродуктивной функции.

– Сопутствующие – о которых женщина сообщает после дополнительных наводящих вопросов. Так, женщина, страдающая геморрагическими диатезами (например, болезнь Верльгофа) и применяющая глюкокортикоидные препараты жалуется на аллергию или олигоменорею, которая является следствием приема названных препаратов.

3. История настоящего заболевания, которая анализируется в хронологическом порядке в результате подробного опроса. Опыт показывает, что на основании данных анамнеза диагноз можно поставить у 50-70% больных и определить направление дальнейшего объективного исследования.

4. Специфические функции женской половой системы. Необходимо получить подробные данные о специфических функциях женского организма:

– Менструальная функция. При опросе выясняют возраст менархе, время становления менструального цикла, его продолжительность, количество теряемой крови, наличие болей во время менструации. Изменился ли цикл после начала половой жизни, родов и абортов, дату последней менструации. Изменился ли характер менструального цикла в связи с данным гинекологическим заболеванием. В настоящее время первая менструация у девочек появляется в среднем 12-15 лет. Начало менструации в 11 лет и ранее может свидетельствовать о раннем половом созревании или развитии гормонозависимой опухоли яичника. При появлении менструации в 16 лет и позже можно думать об инфантилизме. Регулярный менструальный цикл устанавливается через два года от момента появления первой менструации. Затянувшийся период становления цикла обычно свидетельствует о неполноценности системы его регуляции.

– Половая функция. При изучении половой функции выясняют вопросы, связанные с началом половой жизни. Известно, что половое влечение, половое чувство и удовлетворение характеризует зрелость сексуальной функции женщины. Далее необходимо выяснить не отмечается ли болезненность при половых сношениях, контактные кровотечения и затруднение или невозможность полового акта. Болезненность при половых сношениях может быть при эндометриозе, воспалительных заболеваниях (кольпитах, сальпингоофоритах), гипоплазии половых органов, вагинизме. Контактные кровянистые выделения могут быть признаком рака шейки матки, эрозии, полипа шейки, кольпита и др. патологических процессов. Следует выяснить, применяет ли женщина противозачаточные средства, какие именно (гормональные, внутриматочные, механические и др.), их эффективность и побочные проявления.

– Репродуктивная функция. Выясняют, когда после начала половой жизни возникла первая беременность. При недоразвитии половых органов первая беременность обычно возникает через несколько лет. Количество беременностей, их течение и исходы; выясняют число абортов и выкидышей. При каких сроках беременности произведено ее прерывание, осложнение во время и после аборта.

– Секреторная функция. У здоровых женщин видимых выделений из половых путей не бывает. Патологические выделения из половых орга-

нов (бели) могут проявлением заболеваний различных отделов половых органов. Различают трубные бели (опорожняющийся гидросальпинкс), маточные (эндометрит, полипы, начальная стадия рака эндометрия), шеечные (эндоцервит, полипы и др.), влагалищные бели (возникают при занесении патогенных микробов во влагалище), вестибулярные бели (обусловлены воспалительными процессами больших желез преддверия влагалища).

– Функции органов, связанных с половыми в анатомическом и функциональном отношениях; При опросе выясняют функцию мочевыводящих путей и кишечника, расстройство которых нередко наблюдается при гинекологических заболеваниях.

5. Перенесение заболевания. Необходимо выяснить гинекологические заболевания и экстрагенитальные, время их возникновения, длительность течения, рецидивы заболевания, их влияние на функцию половых органов; лечебные мероприятия в условиях стационара и поликлиники; наличие хирургических вмешательств, характер операций. Особое внимание уделяется инфекционным заболеваниям, перенесенным в детском возрасте и периоде полового созревания, т.к. высокий индекс инфекционных заболеваний нередко оказывает неблагоприятное влияние на процесс регуляции функции репродуктивной системы, что вызывает расстройства менструального цикла, репродуктивной функции и развитие нейроэндокринных заболеваний.

6. С учетом наследственной обусловленности многих заболеваний необходимо получить сведения о психических заболеваниях, эндокринных расстройствах (диабет, гипертиреоз и др.), наличии опухолей (миома, рак молочной железы, половых органов), патологии сердечно-сосудистой системы у родственников первого, второго и более отдаленных поколений. У женщин с нарушением менструального цикла, бесплодием, избыточным оволосением необходимо выяснить имеются ли у ближайших родственников подобные проявления.

7. Трансфузионный и аллергологический анамнез.

II. Объективное обследование гинекологических больных

1. Осмотр больного.

1.1. Типобиологическая оценка. При осмотре женщин необходимо обратить внимание на длину и массу тела, телосложение, развитие жировой ткани и области ее распределения. Для определения типа телосложения И. Декур и И. Думик предложили использовать морфограмму. Она включает измерение:

– Окружности грудной клетки на выдохе (А).

– Длину тела (С).

– Расстояние от большого вертела бедренной кости до основания стопы (В).

– Межвертельный размер (D).

– Межакромиальный размер (Е).

Различают следующие типы телосложения:

1) мужской тип (2 стадии):

– увеличение Е, А, С (высокий рост, широкие плечи, узкий таз);

– вирильный тип – увеличение Е, уменьшение В, Д (средний рост, короткие ноги, длинное туловище, широкие плечи, узкий таз);

2) евнухоидный тип: увеличение С, В, Е = Д. Оценка телосложения позволяет ретроспективно определить особенности течения периода полового созревания, когда происходит формирование скелета и его окостенение. Так при гиперандрогении формируется мужской или вирильный тип телосложения. При недостаточности гормональной функции яичников телосложение приобретает евнухоидные черты. С помощью морфограммы можно выделить 4 типа ожирения:

1) ортогиническое – пропорциональное увеличение размеров А, Е, Д – у женщин с нормальным половым развитием;

2) гипергиническое – увеличение А, Е, особенно при гиперэстрогении;

3) андроидное ожирение – увеличение А, Д, особенно Е;

4) гипоталамическое – резкое увеличение А (9 см и более) и уменьшение В.

Обязательным является определение длины и массы тела, которые позволяют оценить степень ожирения по индексу массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела, кг}}{(\text{Длина тела, м})^2}.$$

В норме ИМТ женщин репродуктивного возраста = 20-26.

При избыточной массе необходимо выяснить, когда началось ожирение: с детства, в пубертатном периоде, после начала половой жизни, после родов или абортов.

1.2. Состояние кожных покровов и характер оволосения.

Необходимо обратить внимание на характер оволосения, уточнить время его появления, состояние кожи (повышенная сальность, наличие ак-

не, повышенная пористость), наличие полос растяжения, их цвет, количество и расположение, время их появления. Регистрация повышенного оволосения (гирсутизма) производится по шкале D. Ferrimana. Оволосение определяют на каждой из семи зон передней части тела и двух зонах задней части. Интенсивность оволосения оценивается по четырех бальной системе. Исходя из общего количества баллов, которое равно 36 можно рассчитать показатель «гормонального» статуса больной.

1.3. Молочные железы.

Осмотр и пальпацию молочных желез необходимо производить в положении стоя и лежа. При обнаружении плотных образований необходимо произвести более углубленное обследование (УЗИ, маммография, биопсия и т.д.) и исключить наличие злокачественных новообразований. У всех больных необходимо определить отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер.

1.4. Далее по общепринятым методикам необходимо провести исследование сердечно-сосудистой системы, яичников, нервной системы, органов пищеварения, мочевыделительной системы

1.5. Гинекологическое исследование:

– при осмотре наружных половых органов необходимо обратить внимание на характер роста волос на лобке (по мужскому и женскому типу), развитие наружных половых органов, клитора, промежности и области заднего прохода, осмотреть девственную плеву, и пропальпировать большие железы преддверия влагалища;

– при осмотре в зеркалах необходимо оценить состояние шейки матки и стенок влагалища, характер слизистой оболочки влагалища и шейки матки;

– влагалищное исследование позволяет определить емкость влагалища (широкое, узкое), его растяжимость, рельеф слизистой и ее подвижность, состояние сводов влагалища, форму шейки матки, ее расположение, консистенцию, состояние наружного зева, тела матки и придатков (положение, размер, форма, консистенция, подвижность, болезненность и др.). После завершения бимануального исследования обязательно рассмотреть выделения, оставшиеся на пальцах.

1.6. Влагалищно-прямокишечное исследование целесообразно применять при подозрении на патологические изменения параметральной клечатки и в прямокишечно-маточных мышцах.

1.7. Ректальное исследование – производят для получения представления о состоянии паравагинальной и параректальной клечатки; установление изменений в прямой кишке, у больных не живущих половой жизнью.

III. Методы гормонального исследования

1. Тесты функциональной диагностики позволяют оценить функциональное состояние яичников:

– кольпоцитология проводится подсчетом процентного соотношения клеток влагалищного эпителия различной степени зрелости (базальные, парабазальные, промежуточные, поверхностные). Различают 4 реакции клеточного состава мазка, зависящие от степени эстрогенной насыщенности. Первая реакция характерна для резкой эстрогенной недостаточности; в мазках – только базальные клетки и лейкоциты. Вторая реакция характерна для умеренной эстрогенной недостаточности; в мазках – преобладают базальные клетки, но есть небольшое количество промежуточных клеток, лейкоцитов. Третья реакция характерна для умеренной эстрогенной насыщенности; в мазках – пласты промежуточных клеток и небольшое количество поверхностных. Четвертая реакция характерна для достаточной насыщенности эстрогенами в организме. К моменту овуляции в мазке клетки крупные, полигональные с бледной цитоплазмой и пикнотическим ядром лежат отдельно или небольшими группами.

При оценке кольпоцитограммы подсчитывают процентное содержание клеток различных слоев среди 100 клеток в поле зрения, определяют 3 показателя:

- кариопикнотический индекс (КПИ) – % отношение поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу клеток в мазке. Чем больше показатели КПИ, тем выше эстрогенная насыщенность. При нормальном менструальном цикле КПИ составляет в начале фолликулярной фазе 20-40%, в периовуляторные дни –65-80%, в фазе секреции 25-30%;
- эозинофильный индекс (ЭИ) – % соотношение эозинофильно окрашенных поверхностных клеток к общему числу клеток мазка. Также служит показателем эстрогенного воздействия. В норме ЭИ всегда ниже КПИ;
- индекс зрелости – % соотношения парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток. Записывается в виде трех чисел слева на право. Сдвиг влево означает появление парабазальных клеток, свидетельствующих о недостаточной функции яичников, сдвиг вправо – увеличение

количества поверхностных клеток, что свидетельствует о высокой эстрогенной насыщенности организма;

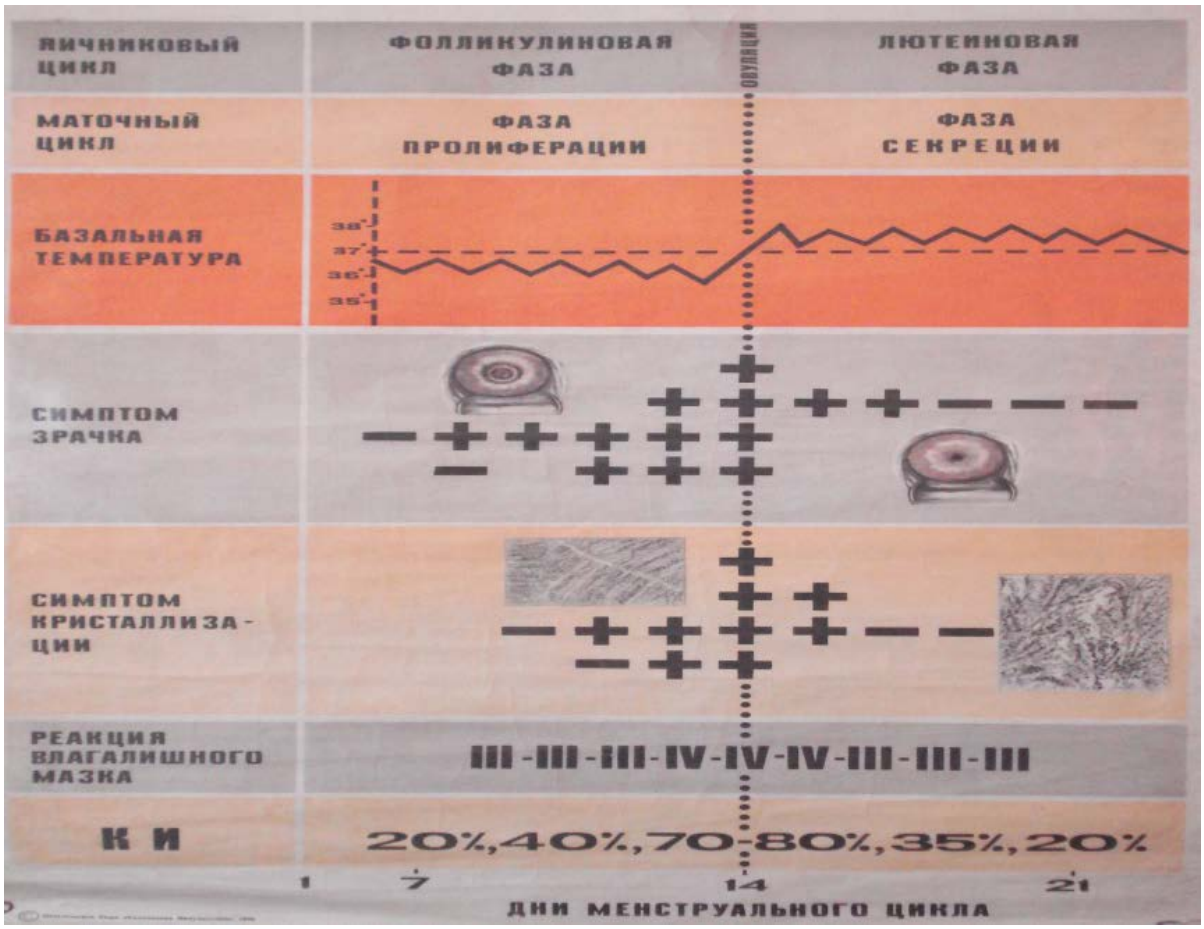


Рис. 1.1. Тесты функциональной диагностики активности яичников

– симптом «зрачка». Под воздействием возрастающей эстрогенной активности яичника циркулярная мышца шейки матки расслабляется, наружный зев расширяется, цервикальные железы секретируют слизь, заполняющую цервикальный канал. Ко времени овуляции диаметр наружного зева увеличивается до 0,4 см, заполняется слизью, что визуально напоминает «зрачок». Во второй фазе цикла зев закрывается, уменьшается и продукция слизи. Симптом «зрачка» оценивается следующим образом: (-) –отрицательный, слабоположительный (+), положительный (++), резко положительный (+++). Симптом «зрачка» отражает продукцию эстрогенов яичниками и сильнее выражен в период овуляции. Отсутствие симптома «зрачка» свидетельствует о слабом эстрогенном воздействии, а длительно резко выраженный симптом – о гиперэстрогении;

– симптом «папоротника» (феномен арборизации шеечной слизи) – основан на кристаллизации шеечной слизи, нанесенной на предметное

стекло. Кристаллизация солей шеечной слизи происходит в присутствии муцина под действием эстрогенов. Наиболее выражен рисунок листа «папоротника» в периовуляторные дни. Степень выраженности симптома «папоротника» определяется знаками (+), (-);

– симптом натяжения шеечной слизи. Корнцангом или пинцетом захватывается слизь из цервикального канала и растягивается между браншами.

Ко времени наибольшего насыщения организма эстрогенами (периовуляторные дни) слизь удается растянуть длиной до 10-12 см;

– базальная (ректальная) температура. Измеряется утром сразу после пробуждения ежедневно в течение 3-х менструальных циклов 10 минут в прямой кишке.

В первую фазу нормального менструального цикла, когда имеет место эстрогенное воздействие, температура находится на уровне 36,5-36,8 °С. Перед овуляцией (12-14 день цикла) наблюдается снижение ее до 36,2-36,3 °С (на 0,3-0,5°), во второй половине цикла вследствие прогестеронового влияния желтого тела ректальная температура повышается до 37,0-37,5 °С. Таким образом график базальной температуры имеет вид двухфазной кривой.

2. Определение гормонов и их метаболитов. Для определения в плазме крови белковых и стероидных гормонов применяют радиоиммунологические анализы (РИА) РИА представляет собой определение меченных радионуклеидами гормонов in vitro. Содержание гормонов и их метаболитов в моче определяется редко. Исключение составляют 17-КС (метаболиты андрогенов), прегнандиол (метаболит прогестерона).

3. Функциональные пробы – позволяют уточнить функциональное состояние различных отделов репродуктивной системы, выяснить резервные возможности гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, яичников и эндометрия. Наиболее распространенные пробы:

а) проба с гестагенами проводится с целью установления степени дефицита эстрогенов и прогестерона при аменореи. В течение 6-8 дней в/м вводят 1 мл 1% (10 мг) прогестерона или 2,5% – 1 мл через день (всего 3 инъекции), или 12,5% – 2,0 17-ОПК. Появление менструальноподобной реакции через 2-4 дня после отмены прогестерона или через 10-14 дней после введения 17-ОПК указывает на умеренный дефицит эстрогенов и значительный – гестагенов. Отрицательная проба указывает на глубокую недостаточность эстрогенов или органические изменения в эндометрии;

б) проба с эстрогенами и гестагенами проводится после отрицательной пробы с прогестероном с целью исключения маточной формы аменореи и выяснения степени дефицита эстрогенов. В течение 10-14 дней вводят один из эстрогенных препаратов (0,1% – 1,0 фолликулина, микрофоллина 0,05 мг), затем в течение 5-8 дней прогестерон по 10-20 мг/сут. внутримышечно. Появление менструальноподобной реакции через 2-4 дня (положительная проба) свидетельствует о выраженном дефиците эстрогенов. Отрицательная проба указывает на маточную форму аменореи;

в) проба с дексаметазоном. Проводится при повышенной экскреции 17-КС и 17-ОКС для установления источника гиперандрогении. Проба основана на способности дексаметазона подавлять выделение АКТГ передней долей гипофиза, вследствие чего тормозится образование и выделение андрогенов надпочечниками.

Малая дексаметазоновая проба: назначают по 0,5 мг дексаметазона через каждые 6 часов в течение 3 суток. За 2 дня до приема препарата и на следующий день после его отмены собирают суточную мочу для определения в ней 17-КС. При снижении 17-КС по сравнению с исходными показателями более чем на 50% проба считается положительной и свидетельствует о надпочечниковом генезе андрогенов. Снижение 17-КС менее чем на 30-25% указывает на яичниковое происхождение андрогенов.

При отрицательной пробе (отсутствие падения 17-КС) проводят большую дексаметазоновую пробу: назначают по 2 мг дексаметазона через каждые 6 часов в течение 3 суток. Контроль содержания 17-КС производится так же, как при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат указывает на наличие вирилизирующей опухоли надпочечников;

г) проба с кломифеном проводится при заболеваниях, сопровождающихся хронической ановуляцией на фоне олигоменореи или аменореи. Перед проведением пробы необходимо исключить органические заболевания или опухоли гипофиза, яичников, дисгенезию гонад, функциональную гиперпролактинемию. Пробу следует начать после менструально-подобной реакции, вызванной приемом эстрогенов и прогестерона. Назначают микрофоллин по 0,05 мг в течение 7 дней, затем 2,5% – 2,0 прогестерона через день, всего 4 инъекции. С 5-го по 9-й день от начала менструально-подобной реакции назначают кломифен 100 мг в день. Эффективность пробы контролируется определением гонадотропинов или эстрадиола в плазме до начала проведения пробы и на 5-6-й день после окончания приема препарата. Положительная проба (повышение гонадотропинов, эстрадиола) сви-

детельствует о сохранении функциональной активности гипоталамуса, гипофиза и яичников. Контролировать пробу с кломифеном можно по результатам изменения базальной температуры и появлению или отсутствию менструально-подобной реакции через 25-30 дней после приема кломифена.

Возможны 3 типа реакции:

1) базальная температура монофазная, но менструально-подобная реакция наступила – цикл ановуляторный;

2) базальная температура с укороченной второй фазой (менее 10 дней), менструально-подобная реакция наступила в срок – цикл с недостаточной лютеиновой фазой;

3) базальная температура двухфазная, менструально-подобная реакция в срок – овуляторный цикл.

Отрицательная реакция на пробу с кломифеном (отсутствие увеличения гонадотропинов, эстрадиола, менструально-подобной реакции, монофазная базальная температура) свидетельствует, во-первых, о нарушении функциональной способности гипофизотропной зоны гипоталамуса к выделению рилизинг-гормонов и во-вторых, о нарушении функциональной способности гипофиза к выделению гонадотропинов;

д) проба с люлиберином проводится при отрицательной пробе с кломифеном. Внутривенно вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина. До начала введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 минут после введения через постоянный катетер из локтевой вены берут кровь для определения содержания ЛГ. При положительной пробе к 60-й минуте отмечают нарастание содержания ЛГ до овуляторных цифр, что указывает на сохраненную функцию передней доли гипофиза и нарушение функции гипоталамических структур.

IV. Эндоскопические методы

1. Кольпоскопия – позволяет производить детальный осмотр влагалищной части шейки матки, стенок влагалища и вульвы с помощью бинокулярной лупы, дающей увеличение в 6-28 раз. Кольпоскопия позволяет выявить изменения кровеносных сосудов и участков эпителия шейки матки.

Виды кольпоскопического исследования:

1) простая кольпоскопия – определяется форма, величина шейки матки и наружного зева, цвет, рельеф слизистой оболочки, границу плоского эпителия, покрывающего шейку, и цилиндрического эпителия цервикального канала;

2) расширенная кольпоскопия – осмотр производится после обработки шейки матки 3% раствором уксусной кислоты, которая вызывает кратковременный отек эпителия, сокращение подэпителиальных сосудов и изменение кровоснабжения. После изучения кольпоскопической картины проводят пробу Шиллера – смазывание шейки матки ватным тампоном, смоченным 3% раствором Люголя. Йод окрашивает гликоген в клетках здорового плоского эпителия шейки в темно-коричневый цвет. Патологически измененные клетки бедны гликогеном, поэтому раствором иода не прокрашиваются. Таким образом определяют зоны патологически измененного эпителия и обозначают участки для биопсии.

Рис. 1.2. Кольпоскоп с видеорегистрацией

2. Гистероскопия – обеспечивает выявление внутриматочной патологии. Современные гистероскопы дают увеличение в 5 раз и более. Применяют газовую и жидкостную гистероскопию. При газовой гистероскопии осмотр полости матки производится в газовой среде (углекислый газ), для жидкостной гистероскопии используются различные растворы: изотонический раствор, реополиглюкин, полиглюкин.

3. Лапароскопия – осмотр органов малого таза и брюшной полости оптическим инструментом, введенным в брюшную полость через отверстие передней брюшной стенки, производится на фоне пневмоперитонеума. В брюшную полость вводится CO_2, NO_2, воздух или O_2. Данный метод позволяет уточнить локализацию опухоли, характер воспалительного процесса, обнаружить спаечный процесс, эндометриоз и т.д.

V. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Метод основан на способности органов и тканей по-разному отражать УЗ волны вследствие их различного акустического сопротивления. Возможности УЗИ:

– уточнение данных о размерах матки и яичников;
– контроль за ростом фолликула;
– выявление аномалий развития матки;
– диагностика заболеваний и опухолей матки и придатков;
– регистрация толщины эндометрия, выявление гиперплазии его и полипов.

Рис. 1.3. Ультрозвуковое обследование беременной женщины

VI. Рентгенологические методы исследования

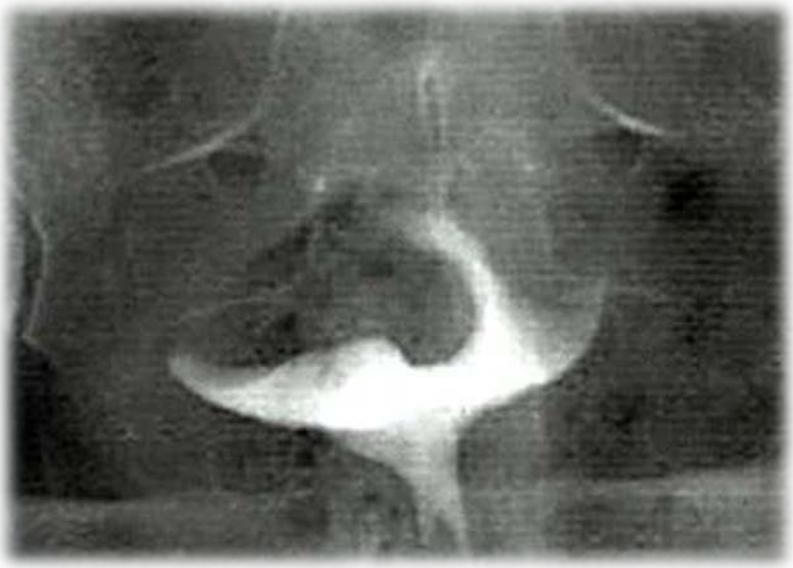


Рис. 1.4. Гистерография. Субмукозный миоматозный узел

1. Гистеросальпингография (ГСГ) – контрастное изображение полости матки и маточных труб с помощью рентгенографии. Используется для установления проходимости маточных труб, выявление анатомических изменений в полости матки, спаечного процесса в области малого таза. Для выполнения ГСГ используют водно-растворимые рентгеноконтрастные вещества (веротраст, уротраст, верографин), которые вводят в полость матки, а затем производят 2-3 снимка. Производят ГСГ через 7-10 дней после окончания менструации и не позднее за 7-10 дней до начала следующей. Метод ценен в диагностике пороков развития матки, субмукозных миоматозных узлов, определения проходимости маточных труб и т.д.

2. Пневмопельвиография. Позволяет судить о величине и расположении органов, фиксированных в малом тазу, о топографии прямокишечно-маточного и пузырно-маточного пространств, о состоянии параметрия. Позволяет уточнить распространение злокачественных опухолей матки и придатков.

3. Рентгенологическое исследование черепа. Широко используется в диагностике нейроэндокринных заболеваний. Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла используется для диагностики опухоли гипофиза. Некоторые изменения в костях черепа свидетельствуют и о метаболических нарушениях, характерных для нарушения функции гипоталамических структур и т.д.

4. Компьютерная томография – дает полное пространственное представление об исследуемом органе, патологическом очаге, характере поражения. Минимальная величина патологического очага, определяемая с помощью КТ составляет 0,5-1 см.

VII. Гистологическое исследование.

Является методом ранней диагностики предраковых состояний и рака половых органов. Гистологическому исследованию подвергаются соскобы из цервикального канала и полости матки, полученные при диагностическом выскабливании слизистой оболочки шейки матки и тела матки, кусочки ткани удаляют из подозрительных на рак органов скальпелем или толстой иглой (биопсия).

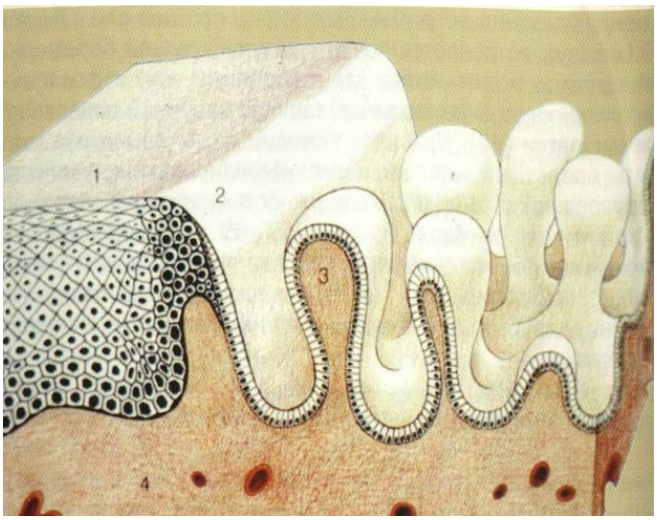


Рис. 1.5. Эпителий, выстилающий ШМ

VIII. Цитологическая диагностика.

Метод используется при динамическом наблюдении за эффективностью гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия. Материал для исследования получают:

– аспирацией из задней части свода влагалища и канала шейки матки;

– аспирацией из полости матки;

– приложением непосредственно к подозрительному на рак участку обезжиренного стекла для получения препаратов-отпечатков;

– взятие смыва с поверхности матки и слизистой влагалища;

– взятие соскоба с подозреваемых участков тканей.

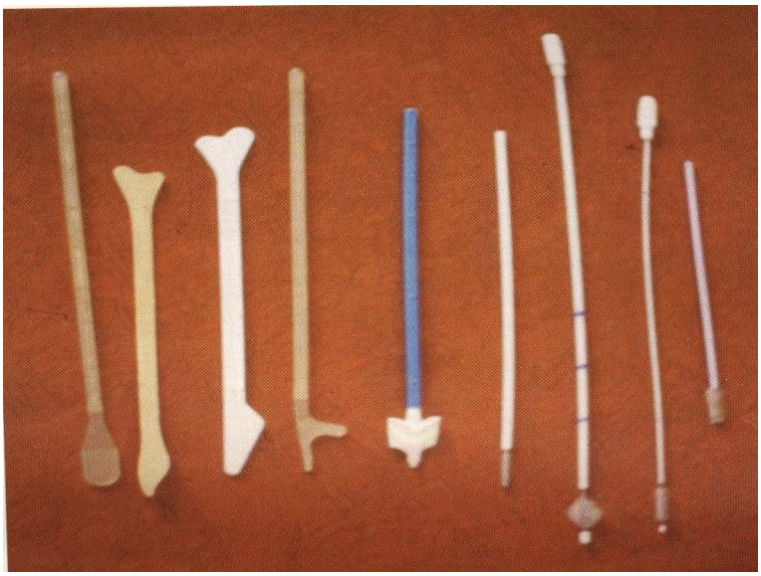


Рис. 1.6. Инструменты для взятия мазка на онкоцитологию

IX. Цитогенетическое исследование производят генетики. Определение полового хроматина с целью диагностики врожденных дефектов половых желез используется в количестве скрининг-теста. Определение Х-хроматина производится в ядрах клеток соскоба слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Мазок на стекле высушивают, затем окрашивают. На анализ берут клетки с хорошо контурированным гомогенным ядром. Подсчитывают 100 ядер и по количеству ядер, содержащих тельце полового хроматина выводят его процент. Для определения Y-хроматина препарат готовят таким же способом и подсчитывают процент ядер, содержащих Y-хроматин. Одна из Х-хромосом образует половой хроматин. В норме его содержание 16-28%. При изменениях в количестве и структуре половых хромосом изменяется процент содержания и величина тельц полового хроматина. Таким образом, определение полового хроматина позволяет оценить состояние половых хромосом у обследуемой больной. Анализ кариотипа осуществляется в случаях отклонения в количестве полового хроматина, наличии низкого роста, множественных аномалий развития, самопроизвольных выкидышах в ранние сроки беременности, дисгенезии гонад и т.д.

X. Зондирование матки

Осуществляется маточным зондом. Зондирование позволяет определить длину и проходимость цервикального канала и полости матки, выявить аномалии и деформации полости матки (атрезия, стеноз, перегородка и др.).

XI. Пункция брюшной полости через задний свод

Производят толстой иглой длиной не менее 12 см с целью дифференциальной диагностики для подтверждения наличия патологического экссудата. Если в дугласовом пространстве имеется жидкость, она насасывается в шприц. Пунктатом может быть кровь при нарушенной внематочной беременности, разрыве яичника; гной при гнойном перитоните, пиосальпинксе, пиовариуме; транссудат, асцитическая жидкость.

XII. Диагностическая лапаротомия

Вскрытие брюшной полости производится с целью осмотра органов малого таза и брюшной полости. При этом обязательно берут материал для гистологического исследования. Чаще всего диагностическую лапаротомию выполняют, когда подозревают злокачественное новообразование и др.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Тесты функциональной диагностики (ТФД) позволяют определить:

1) двухфазность менструального цикла
2) уровень эстрогенной насыщенности организма
3) наличие овуляции
4) полноценность лютеиновой фазы цикла
5) все перечисленное

Эталон ответа: 5

2. Скрининг-методом для выявления патологии шейки матки является:

1) визуальный осмотр
2) кольпоскопия
3) радионуклидный метод
4) цитологическое исследование мазков

Эталон ответа: 4

3. Назовите функциональные пробы, позволяющие определить уровень нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе:

1) проба с люлиберином
2) проба с кломифеном
3) проба с гонадотропинами
4) большая дексаметазоновая проба

Эталон ответа: 1, 2, 3

4. Для диагностики трубно-перитонеального бесплодия используют:

1) рентгенотелевизионную гистеросальпингографию
2) радионуклидное исследование функции маточных труб
3) лапароскопию в сочетании с хромосальпингоскопией
4) кульдоскопию

Эталон ответа: 1

5. Гистеросальпингография показана при:

1) первичном и вторичном бесплодии
2) аномалиях и пороках развития матки

3) внутреннем эндометриозе тела матки
4) туберкулезе половых органов.

Эталон ответа: 1, 2, 3

6. Какие рентгенологические признаки характерны для нормальной полости матки?

1) правильная треугольная форма
2) заостренные трубные углы
3) отсутствие дефектов наполнения
4) наличие сужения в области перешейка

Эталон ответа: 1, 2, 3, 4

7. Какие осложнения возможны при проведении гистеросальпингографии?

1) перфорация матки
2) анафилактический шок
3) острое воспаление матки и ее придатков
4) ранение внутренней подвздошной артерии

Эталон ответа: 1, 2, 3

8. Противопоказания к гистеросальпингографии:

1) подозрение на рак эндометрия
2) повышенная чувствительность к препаратам йода
3) хронический сальпингит
4) III-IV степень чистоты влагалищного отделяемого

Эталон ответа: 4

9. Перечислите основные противопоказания к гистероскопии:

1) III-IV степень чистоты влагалищного отделяемого
2) геморрагические васкулиты
3) острые воспалительные заболевания в стадии декомпенсации
4) аллергическая реакция на йод

Эталон ответа: 1, 3

10. В процессе выполнения гистероскопии возможны следующие осложнения:

1) газовая эмболия
2) анафилактический шок на введение контрастного вещества

3) перфорация матки

4) ранение мочеточников

Эталон ответа: 1, 3

11. Перечислите показания к диагностической лапароскопии в гинекологии:

1) первичное или вторичное бесплодие

2) подозрение на наличие объемных патологических образований в малом тазе

3) синдром хронической тазовой боли

4) подозрение на прогрессирующую или нарушенную трубную беременность

Эталон ответа: 1, 2, 4

12. Лечебно-диагностическая лапароскопия противопоказана при:

1) остром гнойном сальпингите

2) выраженном спаечном процессе в брюшной полости

3) перекруте ножки опухоли яичника

4) заболеваниях сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации

Эталон ответа: 2

13. Какие осложнения возможны при проведении лапароскопии?

1) ранение полых органов

2) пневмоторакс

3) ранение крупных кровеносных сосудов

4) газовая эмболия

Эталон ответа: 1, 3

Студент должен знать:

1) методику проведения опроса гинекологической больной;

2) особенности проведения общего осмотра гинекологической больной;

3) методику проведения осмотра шейки матки и влагалища в зеркалах;

4) методику проведения влагалищного исследования;

5) тесты функциональной диагностики (симптом зрачка, папоротника, базальная температура);

6) технику выполнения метросальпингографии, пневмоперитонеумама;

7) технику проведения раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала.

Студент должен уметь:

1) собрать анамнез у гинекологической больной;

2) методически правильно провести общий осмотр гинекологической больной (определить морфотип, характер и степень выраженности ожирения, характер и степень выраженности патологического оволосения);

3) провести осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, записать результаты исследования;

4) провести влагалищное исследование, записать его результаты;

5) провести обследование больной по тестам функциональной диагностики, интерпретировать полученные результаты;

6) интерпретировать результаты метросальпингографии, пневмоперитонеума, гистероскопии, лапароскопии, гистологического исследования соскоба эндометрия;

7) читать результаты ультразвукового сканирования половых органов.

Вопросы для самоподготовки

1. Морфологические типы телосложения.
2. Индекс массы тела.
3. Степени выраженности патологического оволосения (гипертрихоз, гирсутизм).
4. Тесты функциональной диагностики:

– базальная температура;
– симптом «зрачка»;
– симптом натяжения шеечной слизи;
– симптом «папоротника»
– реакция влагалищного мазка.

5. Рентгенологические методы исследования:

– метросальпингография;
– пневмопельвиография.

6. Эндоскопические методы исследования:
– гистероскопия;
– кульдоскопия;
– лапароскопия;
– кольпоскопия.
7. Цитологические методы исследования:
– кольпоцитология;
– онкоцитология.
8. Гормональные пробы:
– проба с гестагенами;
– проба с эстрогенами и гестагенами;
– проба с дексаметазоном;
– проба с кломифеном.

Литература

1. Василевская Л.Н. Гинекология. – М.: Медицина, 2001.
2. Практические навыки по акушерству и гинекологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и интернов, врачей акушеров-гинекологов / Л.И. Трубникова [и др.]; под ред. проф. Л.И. Трубниковой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. с элементами симуляционного обучения – Ульяновск: УлГУ, 2015. – 70 с.
3. Гинекология. Национальное руководство / ред. акад. РАМН В.И. Кулаков и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

2. Менструальный цикл и его регуляция

Цель занятия: изучить сущность процессов, происходящих в организме женщины во время менструального цикла на различных уровнях: в органах мишенях, яичниках, гипоталамо-гипофизарной системе и коре головного мозга.

Место проведения: учебная комната.

Наглядные пособия: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Строение яичника», «Биосинтез половых стероидов», «Тесты функциональной диагностики», муляж внутренних половых органов, электронные презентации.

Содержание занятия

Репродуктивная система (РС) выполняет множество функций, наиболее важной из которых является продолжение биологического вида. Оптимальной функциональной активности РС достигает к 16-18 годам, когда организм готов к зачатию, вынашиванию и вскармливанию ребенка. Особенностью РС является также постепенное угасание различных функций: к 45 годам угасает генеративная, к 50 – менструальная, затем – гормональная функции.

РС состоит из пяти уровней: ***экстрагипоталамического (кора головного мозга), гипоталамуса, гипофиза, яичников, органов и тканей-мишеней*** (рис. 2.1).

РС работает по **иерархическому принципу, т.е. нижележащий уровень подчиняется вышележащему** (за счет прямых связей между звеньями регуляции)**.** Основой регуляции функций РС является ***принцип отрицательной обратной связи*** между различными уровнями (рис. 2.1), т.е. при снижении концентрации периферических гормонов (яичниковых, в частности, эстрадиола), усиливаются синтез и выделение гормонов гипоталамуса и гипофиза (гонадотропин-рилизинг гормона (ГиРГ) и гонадотропных гормонов соответственно). Особенностью регуляции женской РС является и наличие ***положительной обратной связи,*** когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция ГнРГ и гонадотропинов *(овуляторный пик выделения ЛГ и ФСГ).*Функционирование РС женщины характеризуется ***цикличностью*** (повторяемостью) процессов регуляции, представления о которых укладываются в современное понятие менструального цикла.

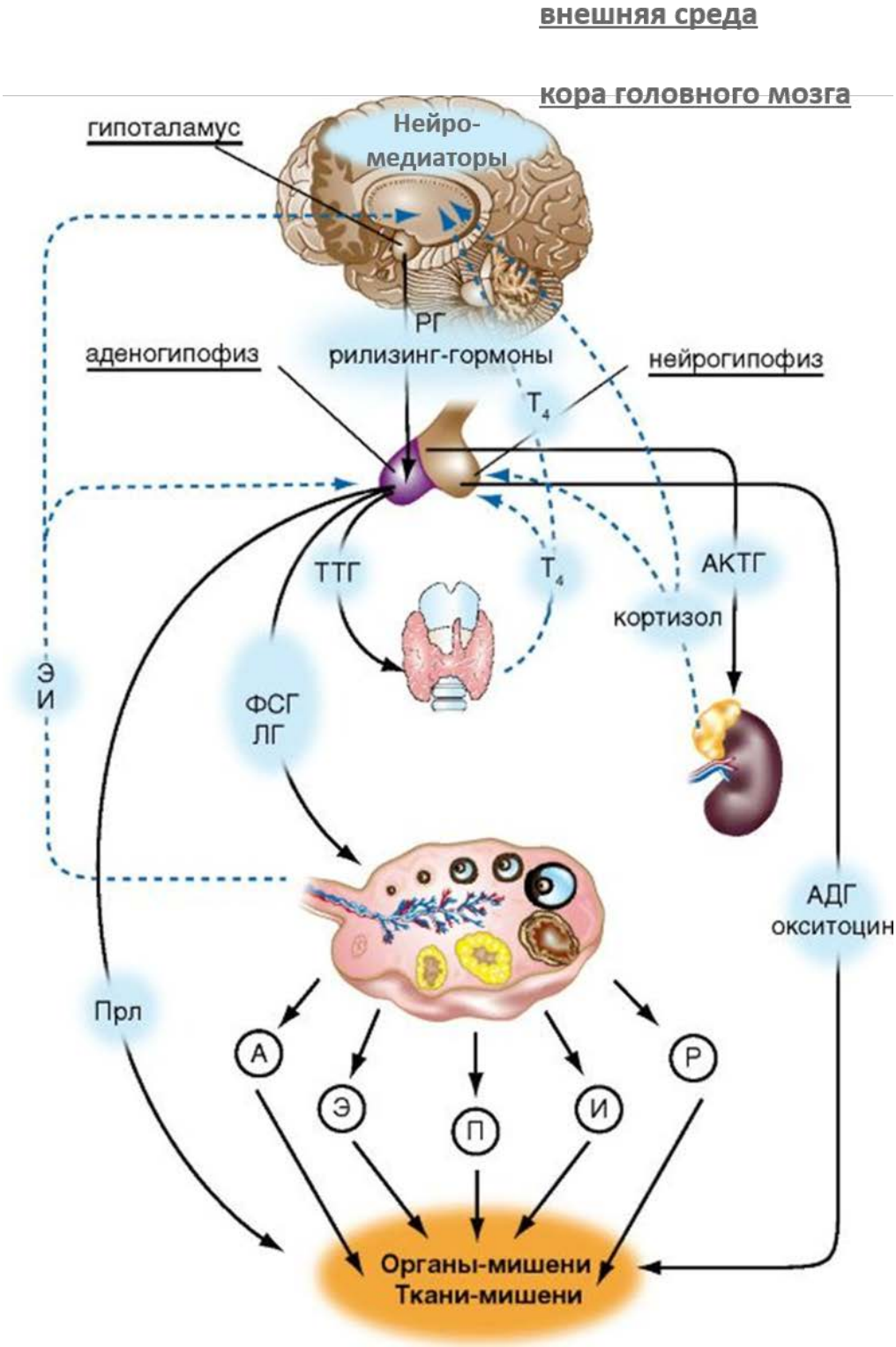


Рис. 2.1. Регуляция женской репродуктивной системы:
РГ – рилизинг-гормоны, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон,
ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТТГ- тиреотропный гормон,
АКТГ – адренокортикотропный гормон, Прл – пролактин, T_4 – тироксин,
АДГ – антидиуретический гормон, А – андрогены, Э – эстрогены, П – прогестерон,
И – ингибин, Р – факторы роста; сплошные стрелки – прямые связи,
пунктирные стрелки – обратные отрицательные связи

Менструальный цикл – это ритмически повторяющиеся изменения во всех органах и системах организма и, главным образом, деятельности системы гипоталамус-гипофиз-яичники и вызванные ими структурные и функциональные изменения репродуктивных органов: матки, маточных труб, молочных желез, влагалища.

Кульминацией каждого цикла является менструальное кровотечение **(менструация)**, первый день которого считается началом менструального цикла. Первая в жизни девочки менструация называется **менархе**, средний возраст менархе – 12-14 лет, зависит от генетических факторов, климата, в котором проживает девочка, климатических колебаний и изменений.

Продолжительность менструального цикла исчисляется от первого дня одной до первого дня следующей менструации и составляет в норме от 21 до 35 дней (у подростков в течение 1,5-2 лет после менархе продолжительность цикла может быть более вариабельной – от 21 до 40-45 дней). Такой цикл называется ***нормопонирующим***. Разновидностью нормопонирующего цикла является ***идеальный цикл*** продолжительностью 28 дней. Укорочение менструального цикла (менее 21 дня) называется ***антепонацией*** (антепонирующий цикл), удлинение (более 35 дней) – ***постпонацией*** (постпонирующий цикл).

Продолжительность нормальной менструации составляет в среднем 3-5 дней (в норме – от 3 до 7 дней), а средняя кровопотеря – 50-70 мл (в норме – до 80 мл).

Менструальный цикл условно подразделяют на яичниковый и маточный циклы. ***Яичниковый (овариальный) цикл*** подразумевает циклические процессы, происходящие в яичниках под воздействием гонадотропных гормонов и рилизинг-нейросекретов. Циклические изменения в организме женщины носят **двухфазный характер.** ***Первая (фолликулярная) фаза*** цикла определяется созреванием фолликула и яйцеклетки в яичнике, после чего происходят его разрыв и освобождение из него яйцеклетки – **овуляция.** ***Вторая (лютеиновая) фаза*** связана с образованием желтого тела на месте овулировавшего фолликула. Одновременно в циклическом режиме в эндометрии последовательно происходят ***регенерация и пролиферация*** функционального слоя, сменяющаяся ***секреторной активностью*** его желез, заканчивающиеся ***десквамацией*** функционального слоя (менструация). Циклические процессы в эндометрии представляют собой последовательно сменяющие друг друга фазы ***маточного цикла.***

Биологическое значение изменений, которые происходят на протяжении менструального цикла в яичниках и эндометрии, состоит в обеспечении репродуктивной функции на этапах созревания яйцеклетки, ее оплодотворения и имплантации зародыша в матке. Если оплодотворения яйцеклетки не происходит, функциональный слой эндометрия отторгается, из половых путей появляются кровянистые выделения, а в репродуктивной системе вновь и в той же последовательности происходят процессы, направленные на обеспечение созревания яйцеклетки.

Высшим V-м уровнем регуляции менструального цикла является **кора головного мозга**, а именно лимбическая система и амигдалоидные ядра. Кора головного мозга осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарной системой посредством нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), т.е. передатчиков нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса. Наиболее важная роль отводится нейропептидам (дофамину, норадреналину, серотонину, кисс-пептину, семейству опиоидных пептидов), а также гормону эпифиза мелатонину. При стрессовых ситуациях, при перемене климата, ритма работы (например, ночные смены) наблюдаются нарушения овуляции, реализующиеся через изменение синтеза и потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга, а также мелатонина в эпифизе.

В ЦНС имеется большое количество рецепторов к эстрадиолу и другим стероидным гормонам, что указывает на их важную роль не только в реализации обратных связей, но и в нейромедиаторном обмене.

IV уровень репродуктивной системы – гипоталамус – представляет собой высший вегетативный центр, гибрид нервной и эндокринной систем, координирующий функции всех внутренних органов и систем, поддерживающий гомеостаз в организме. Под контролем гипоталамуса находится гипофиз и регуляция эндокринных желез: гонад (яичников), щитовидной железы, надпочечников (рис. 2.1). В гипоталамусе имеется два типа нейросекреторных клеток, осуществляющих гипоталамо-гипофизарное взаимодействие:

1) нейроэндокринные нейроны, которые генерируют окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон), затем поступающие в заднюю долю гипофиза;

2) гипофизотропные нейроны, которые продуцируют гипоталамические нейропептиды (рилизинг-факторы), биологически активные амины,

поступающие в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе.

Местом синтеза ***гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ)*** являются аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. Выделен, синтезирован и описан рилизинг-гормон к ЛГ – люлиберин. Выделить и синтезировать фоллилиберин до настоящего времени не удалось. Поэтому гипоталамические гонадотропные либерины обозначают ГнРГ, так как они стимулируют выделение как ЛГ, так и ФСГ передней долей гипофиза. Секреция ГнРГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем ритме – 1 раз в 60-90 мин (цирхоральный, часовой, ритм секреции). В настоящее время доказана пермиссивная (запускающая) роль ГнРГ в функционировании репродуктивной системы. Пульсовой ритм секреции ГнРГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса. *Цирхоральная секреция ГнРГ* запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Под влиянием ГнРГ происходит выделение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза.

Секреция ГнРГ модулируется нейропептидами экстрагипоталамических структур, а также половыми гормонами по принципу обратной связи. В ответ на повышение преовуляторного пика эстрадиола повышается синтез и выделение ГнРГ, под влиянием которого усиливается секреция гонадотропинов, в результате чего происходит овуляция. Прогестерон оказывает и ингибирующий, и стимулирующий эффект на продукцию гонадотропинов, действуя по принципу обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза (рис. 2.1).

Основная роль в регуляции выделения пролактина принадлежит дофаминэргическим структурам гипоталамуса. Дофамин (ДА) тормозит выделение пролактина из гипофиза, тиреолиберин – стимулирует. Антагонисты дофамина усиливают выделение пролактина.

Нейросекреты гипоталамуса оказывают биологическое действие на организм различными путями. Основной путь – парагипофизарный через вены, впадающие в синусы твердой мозговой оболочки, а оттуда в системный кровоток. Трансгипофизарный путь – через систему воротной (портальной) вены к передней доле гипофиза; особенностью портальной кровеносной системы является возможность тока крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для реализации механизмов обратных связей. Обратное влияние на гипофиз половых гормонов яичников осуществляется через вертебральные артерии.

Таким образом, циклическая секреция ГнРГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной, она модулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по принципу обратной связи.

III уровень – передняя доля гипофиза (аденогипофиз). В аденогипофизе различают три вида клеток хромофобные (резервные), ацидофильные и базофильные. Здесь синтезируются гонадотропные гормоны: фолликулостимулирующий гормон, или фоллитропин (ФСГ), лютеинизирующий, или лютеотропин (ЛГ), а также пролактин (Прл) и другие тропные гормоны: тиреотропный гормон-тиреотропин (ТТГ), соматотропный гормон (СТГ), адренокортикотропный гормон-кортикотропин (АКТГ); меланостимулирующий гормон-меланотропин (МСГ) и липотропный (ЛПГ) гормон. ЛГ и ФСГ являются гликопротеидами, Прл – полипептидом.

Секреция ЛГ и ФСГ контролируется:

– ГнРГ, который через портальную систему попадает в аденогипофиз и стимулирует секрецию гонадотропинов;

– яичниковыми половыми гормонами (эстрадиол, прогестерон) по принципу отрицательной или положительной обратной связи;

– ингибинами А и В. Ингибин В синтезируется в яичниках и совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во второй половине фолликулярной фазы цикла (после выбора и роста доминантного фолликула). С возрастом, по мере уменьшения числа фолликулов, снижается продукция ингибина В, что приводит к прогрессивному нарастанию ФСГ, который стремится обеспечить нормальный уровень эстрадиола.

ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза половых стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами в тканях гонад. Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени.

Биологическая роль ФСГ:

– рост фолликулов в яичниках, пролиферация клеток гранулёзы в фолликулах;

– синтез ароматаз-ферментов, метаболизирующих андрогены в эстрогены (продукция эстрадиола);

– синтез рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках фолликула (подготовка к овуляции);

– стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), играющих важную роль в фолликулогенезе и синтезе половых стероидов.

Биологическая роль ЛГ:

– вызывает овуляцию (совместно с ФСГ);

– синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;

– синтез андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки) фолликула;

– лютеинизация гранулезных клеток овулировавшего фолликула и формирование желтого тела;

– синтез прогестерона и других стероидов в лютеиновых клетках желтого тела.

Пролактин (Прл) – полипептид, синтезируемый клетками аденогипофиза (лактотрофами), контролирует лактацию, стимулирует рост протоков молочных желез, поддерживает функцию желтого тела и синтез прогестерона, обладает различными биологическими эффектами: снижает минеральную плотность костной ткани, повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к инсулинорезистентности (диабетогенное действие), участвует в регуляции обмена веществ, пищевого поведения, циклов сна и бодрствования, либидо и др.

II уровень репродуктивной системы – яичники. Основной структурной единицей яичника является фолликул, содержащий яйцеклетку (ооцит). В половых железах происходит рост и созревание фолликулов, овуляция, образование желтого тела, синтез половых стероидов.

Процесс *фолликулогенеза* в яичниках происходит непрерывно – с антенатального периода до постменопаузы. При рождении в яичниках девочки находится примерно 2 млн примордиальных (первичных зародышевых) фолликулов. Основная их масса претерпевает атретические изменения (атрезия – обратное развитие) в течение всей жизни и только очень небольшая часть проходит полный цикл развития от примордиального фолликула до зрелого с овуляцией и образованием в последующем желтого тела. Ко времени менархе в яичниках содержится 200-450 тыс. примордиальных фолликулов (так называемый овариальный резерв). Из них в течение жизни могут овулировать только 400-500, остальные подвергаются атрезии (около 90%). В процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (программируемой клеточной гибели) – биологическому процессу, в результате которого происходит полное рассасывание клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. На протяжении одного менст-

руального цикла развивается, как правило, только один фолликул с яйцеклеткой внутри. В случае созревания большего числа возможна многоплодная беременность.

Важная роль в механизмах ауто- и паракринной регуляции функции не только овариальной, но и всей репродуктивной системы принадлежит факторам роста.

Факторы роста (ФР) – биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, передающих гормональный сигнал. Они синтезируются в неспецифических клетках различных тканей организма и обладают аутокринным, паракринным, интракринным и эндокринным эффектом. Аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный ФР. Паракринный – реализуется действием на соседние клетки. Интракринный эффект – ФР действует как внутриклеточный мессенджер (передатчик сигнала). Эндокринный эффект реализуется через кровоток на отдаленные клетки.

Наиболее важную роль в физиологии РС играют следующие ФР: инсулиноподобные (ИФР), эпидермальный (ЭФР), трансформирующие (ТФР-α, ТФР-β), сосудистый эндотелиальный (васкулоэндотелиальный) фактор роста (СЭФР), ингибины, активины, антимюллеров гормон (АМГ).

Инсулиноподобные факторы роста I и II (ИФР-I, ИФР-II) синтезируются в гранулезных клетках и других тканях, стимулируют синтез андрогенов в тека-клетках яичника, ароматизацию андрогенов в эстрогены, пролиферацию клеток гранулезы, образование рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках. Их продукция регулируется инсулином.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – наиболее сильный стимулятор клеточной пролиферации, обнаруживается в клетках гранулезы, строме эндометрия, молочных железах и других тканях; обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы).

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) играет важную роль в ангиогенезе растущих фолликулов, а также мио- и эндометрия. СЭФР повышает митогенную активность эндотелиальных клеток, проницаемость сосудистой стенки. Экспрессия СЭФР повышена при эндометриозе, миоме матки, опухолях яичников и молочных желез, СПКЯ и др.

Трансформирующие факторы роста (ТФР-α, ТФР-β) стимулируют клеточную пролиферацию, участвуют в росте и созревании фоллику-

лов, пролиферации клеток гранулезы, оказывают митогенный и онкогенный эффект. Экспрессия их повышена при раке эндометрия и яичников.

К белковым веществам семейства ТФР-β относят ингибины, активин, фоллистатин, а также АМГ.

Ингибины (А и В) – белковые вещества, образуются в клетках гранулезы и других тканях, участвуют в регуляции синтеза ФСГ, тормозя его, подобно эстрадиолу, по сходному механизму обратной связи. Образование ингибина В возрастает в середине фолликулярной фазы цикла параллельно повышению концентрации эстрадиола после выбора доминантного фолликула, а достигнув максимума, тормозит выделение ФСГ.

Активин обнаружен в гранулезных клетках фолликула и гонадотрофах гипофиза, стимулирует синтез ФСГ, пролиферацию клеток гранулезы, ароматизацию андрогенов в эстрогены, подавляет синтез андрогенов в тека-клетках, предотвращает спонтанную (преждевременную, до овуляции) лютеинизацию преовуляторного фолликула, стимулирует продукцию прогестерона в желтом теле.

Фоллистатин – ФСГ-блокирующий белок, секретируется клетками передней доли гипофиза, гранулезы, подавляет секрецию ФСГ.

Антимюллеров гормон (АМГ) – представитель семейства ТФР-β, продуцируется у женщин в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов, играет важную роль в механизмах рекрутирования и селекции фолликулов, является количественным показателем овариального резерва и используется в клинической практике для его оценки и прогнозирования ответа яичников на стимуляцию овуляции, а также может служить маркером гранулезоклеточных опухолей яичников, при которых АМГ существенно повышается. АМГ не контролируется гонадотропинами, не вовлечен в классическую петлю обратной связи (в отличие от ФСГ, эстрадиола и ингибина В), не зависит от фазы цикла и действует как паракринный фактор регуляции РС.

Фолликулогенез в яичниках.

В яичнике женщины фолликулы находятся на различных стадиях зрелости. Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития. Основная масса фолликулов подвергается атрезии. До конца не известно, какие факторы ответственны за рост примордиальных фолликулов. ***Примордиальные фолликулы*** характеризуются одним слоем плоских прегранулезных клеток, небольшим незрелым ооцитом (не завершившим второе деление мейоза), клетки тека (оболочки) отсутствуют.

Стадии роста фолликулов:

1) ***Первая стадия роста***– *от примордиальных до преантральных фолликулов* – **негормонально-зависимый рост**(не зависит от ФСГ). Продолжается примерно 3-4 мес., до образования фолликулов диаметром 1-4 мм. В ***первичных преантральных фолликулах*** имеется один слой гранулезных клеток, ооцит начинает увеличиваться, появляется тека. ***Вторичные преантральные фолликулы*** характеризуются 2-8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека (рис. 2.2). На этой стадии важную роль в фолликулогенезе играет ИПФР-I. Процесс начала роста фолликулов (выхода из состояния покоя) происходит постоянно и зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет рост начинается примерно у 50 фолликулов, в 34-35 лет – примерно у 17-25, в 44-45 лет – только у 3-8 фолликулов. После 36 лет усиливаются процессы атрезии и апоптоза примордиальных фолликулов. Кроме того, число растущих фолликулов зависит от *овариального резерва*, который резко уменьшается при наличии в анамнезе резекций яичников.

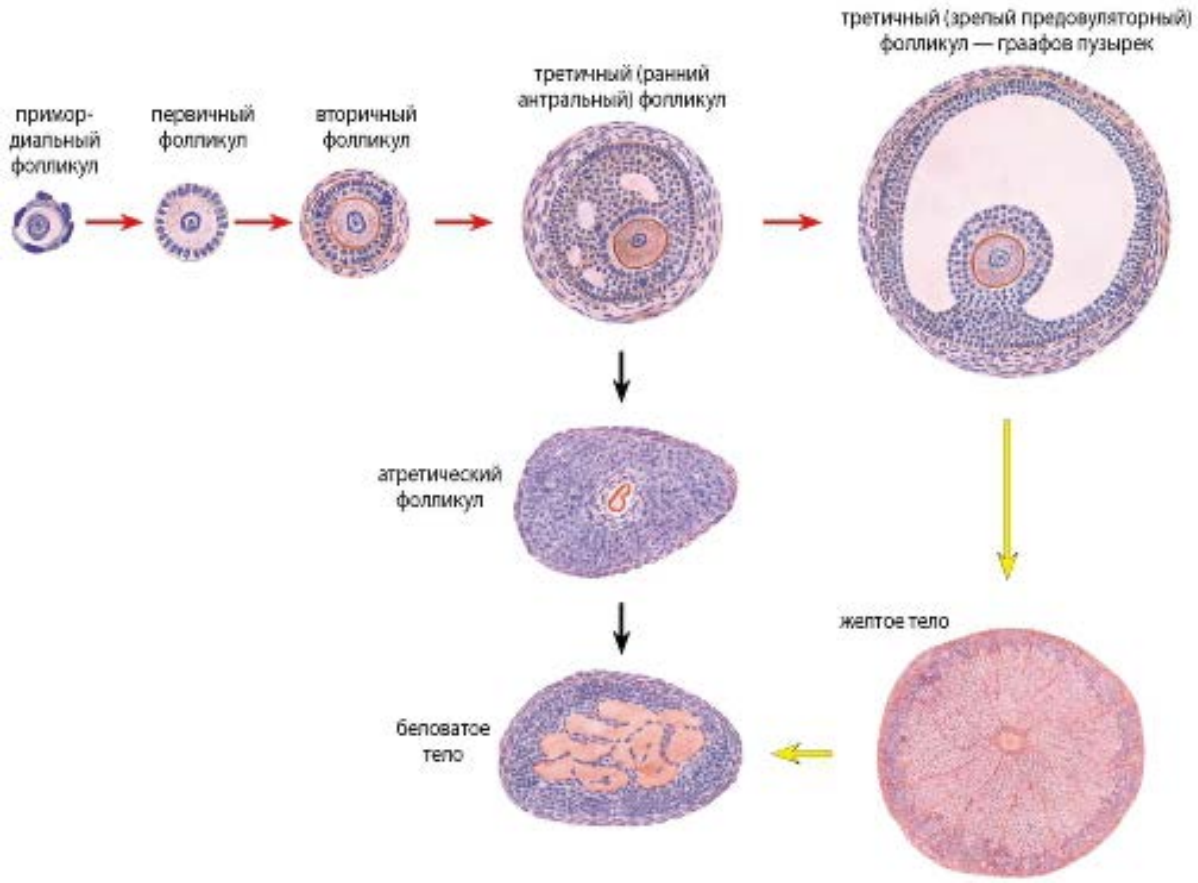


Рис. 2.2. Стадии развития фолликула

2) ***Вторая стадия*** *– рост преантральных фолликулов до стадии антральных фолликулов.* Занимает около 70 суток и происходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ – **гормонозависимая стадия роста фолликулов.** На этой стадии важную роль играют также ИПФР-I и АМГ. ***Антральные фолликулы*** имеют в центре полость, заполненную жидкостью, их диаметр к началу менструального цикла составляет 3-4 мм (определяются при УЗИ в любой день менструального цикла), они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе (рис. 2.2, 2.3).

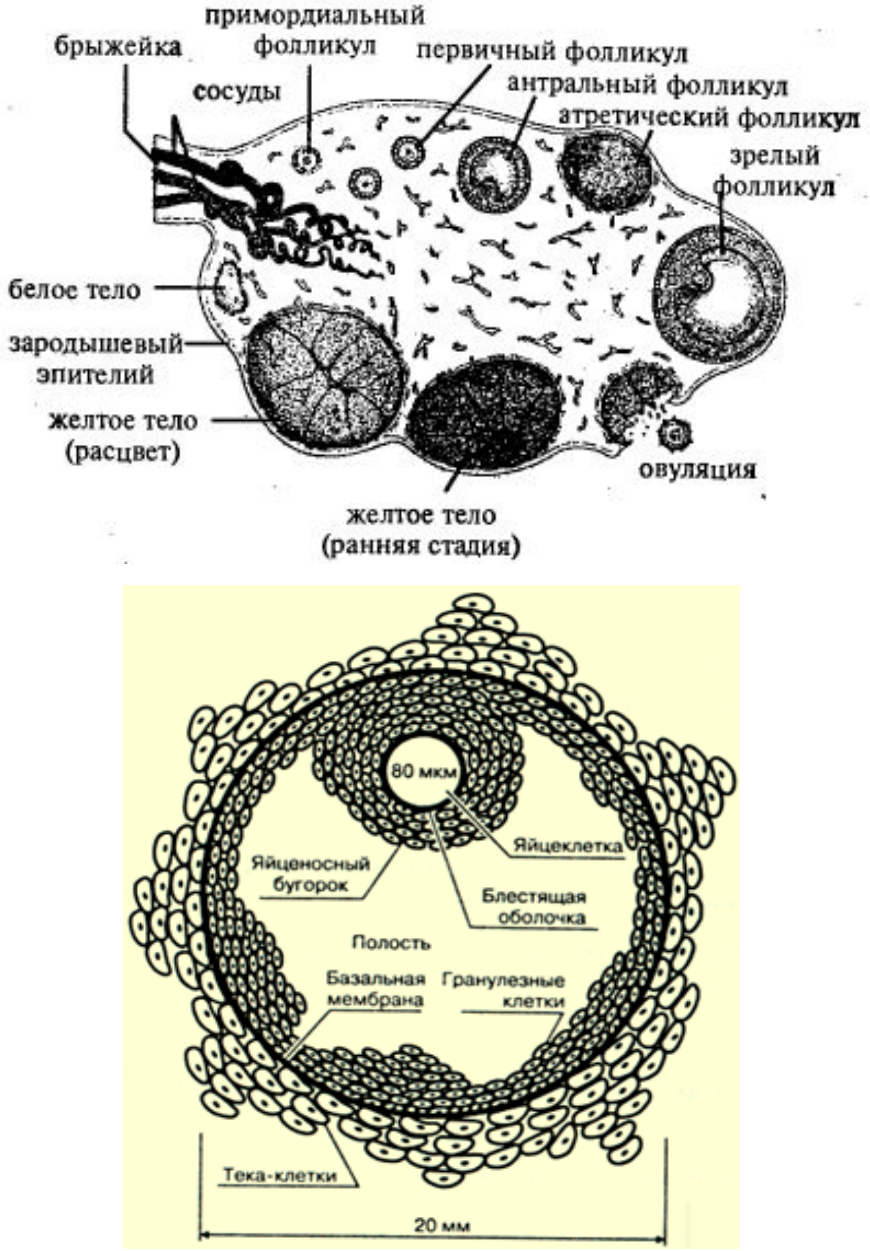


Рис. 3. Яичник с фолликулами различных стадий зрелости.
Преовуляторный зрелый фолликул

3) ***Третья стадия*** *– селекция (отбор) доминантного фолликула и его созревание,* длится около 20 дней, является абсолютно ФСГ-зависимой. Когорта антральных фолликулов на 25-26-й дни предыдущего цикла под действием увеличивающейся концентрации ФСГ вступает в дальнейший рост, достигая 5-6 мм на 2-5-й дни менструального цикла, из них формируется один доминантный фолликул диаметром 18-20 мм, овулирующий под воздействием пика ЛГ. ***Преовуляторный зрелый фолликул*** имеет много слоев клеток гранулезы, большую полость, заполненную фолликулярной жидкостью, находится непосредственно под капсулой яичника, ооцит имеет блестящую оболочку и располагается на яйценосном бугорке на одном из полюсов фолликула (рис. 2.3). Участвуют на этой стадии развития фолликула также ЭФР и ТФР-α, влияющие на пролиферацию клеток гранулезы, а также ИПФР-I, усиливающий действие ФСГ на клетки гранулезы. Весьма важную роль играет СЭФР, обеспечивающий кровоснабжение доминантного фолликула и стромы яичника.

Таким образом, общая продолжительность фолликулогенеза от момента инициации роста примордиальных фолликулов до овуляции зрелого фолликула составляет порядка 200 дней. На фолликулярную фазу очередного менструального цикла приходится лишь завершающая стадия формирования доминантного фолликула и овуляция. Поскольку процессы фолликулогенеза происходят непрерывно, этим можно объяснить наличие в яичниках фолликулов различных стадий зрелости, определяемых эхографически, в любой день менструального цикла (рис. 2.3).

Овариальный цикл состоит из двух фаз: фолликулярной и лютеиновой. Отсчет ***фолликулярной фазы*** цикла начинается с первого дня очередной менструации, при идеальном менструальном цикле первая фаза продолжается около 2-х недель, характеризуется ростом и созреванием доминантного фолликула, завершается его овуляцией, происходящей на 13-14-й дни цикла. Затем наступает ***лютеиновая фаза*** цикла, продолжающаяся с 14-15-го по 28-й дни, в течение которой происходит формирование, развитие и регресс желтого тела. При антепонирующем или постпонирующем цикле продолжительность фолликулярной фазы может отличаться от таковой в идеальном или близком к нему цикле.

Фолликулярная фаза овариального цикла.

Гонадотропин-зависимый рост фолликулов начинается в конце предыдущего менструального цикла. Повышение синтеза и выделения ФСГ гипофизом происходит по принципу ***отрицательной обратной связи*** в

ответ на снижение уровня прогестерона, эстрадиола и ингибина. В *при регрессе желтого тела.* Под действием ФСГ продолжается рост антральных фолликулов и в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (4-5-й дни от начала менструации) их размеры составляют 4-5 мм в диаметре. В этот период ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, синтез в них ЛГ-рецепторов, активацию ароматаз и синтез эстрогенов и ингибина. ЛГ в ранней фолликулярной фазе влияет преимущественно на синтез андрогенов – предшественников эстрогенов.

Максимального значения ФСГ достигает к 5-6-му дню менструального цикла, после чего снижается (под действием увеличивающихся концентраций эстрадиола и ингибина В, синтезируемых гранулезой растущих антральных фолликулов), затем опять повышается одновременно с ЛГ к овуляторному пику на 13-14-й дни цикла (рис. 2.4). ***Селекция доминантного фолликула*** происходит к 5-7-му дню цикла из пула антральных фолликулов диаметром 5-10 мм. ***Доминантным*** становится фолликул с наибольшим диаметром, с наибольшим числом клеток гранулезы и **рецепторов к ФСГ**, благодаря чему доминантный фолликул ***сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола несмотря на снижение уровня ФСГ в крови.*** Дальнейший рост доминантного фолликула, начиная с середины фолликулярной фазы цикла, становится не только ФСГ-зависимым, но и ЛГ- и ФСГ-зависимым. В быстром росте лидирующего фолликула играют роль и возрастающие концентрации эстрадиола и ФР – ИФР, СЭФР. К моменту овуляции доминантный фолликул достигает размеров 18-21 мм (рис. 2.3). В остальных антральных фолликулах снижение сывороточного уровня ФСГ вызывает процессы атрезии (апоптоза). В механизмах атрезии незрелых фолликулов определенная роль отводится высоким концентрациям андрогенов, синтезирующихся в этих же маленьких фолликулах (рис. 2.2, 2.3).

Овуляция – разрыв зрелого фолликула и освобождение из него яйцеклетки. Процесс овуляции происходит при достижении *максимального уровня эстрадиола* в преовуляторном фолликуле (рис. 2.4), который по ***положительной обратной связи*** стимулирует овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Овуляция происходит через 10-12 ч после пика ЛГ или через 24-36 ч после пика эстрадиола (рис. 2.4). Процесс разрыва базальной мембраны фолликула происходит под влиянием различных ферментов и биологически активных веществ в лютеинизированных клетках гранулезы: протеолитических ферментов, плазмина, гистамина, коллагеназы, простаг-

ландинов, окситоцина и релаксина. Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика ЛГ, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих тека-клетки.

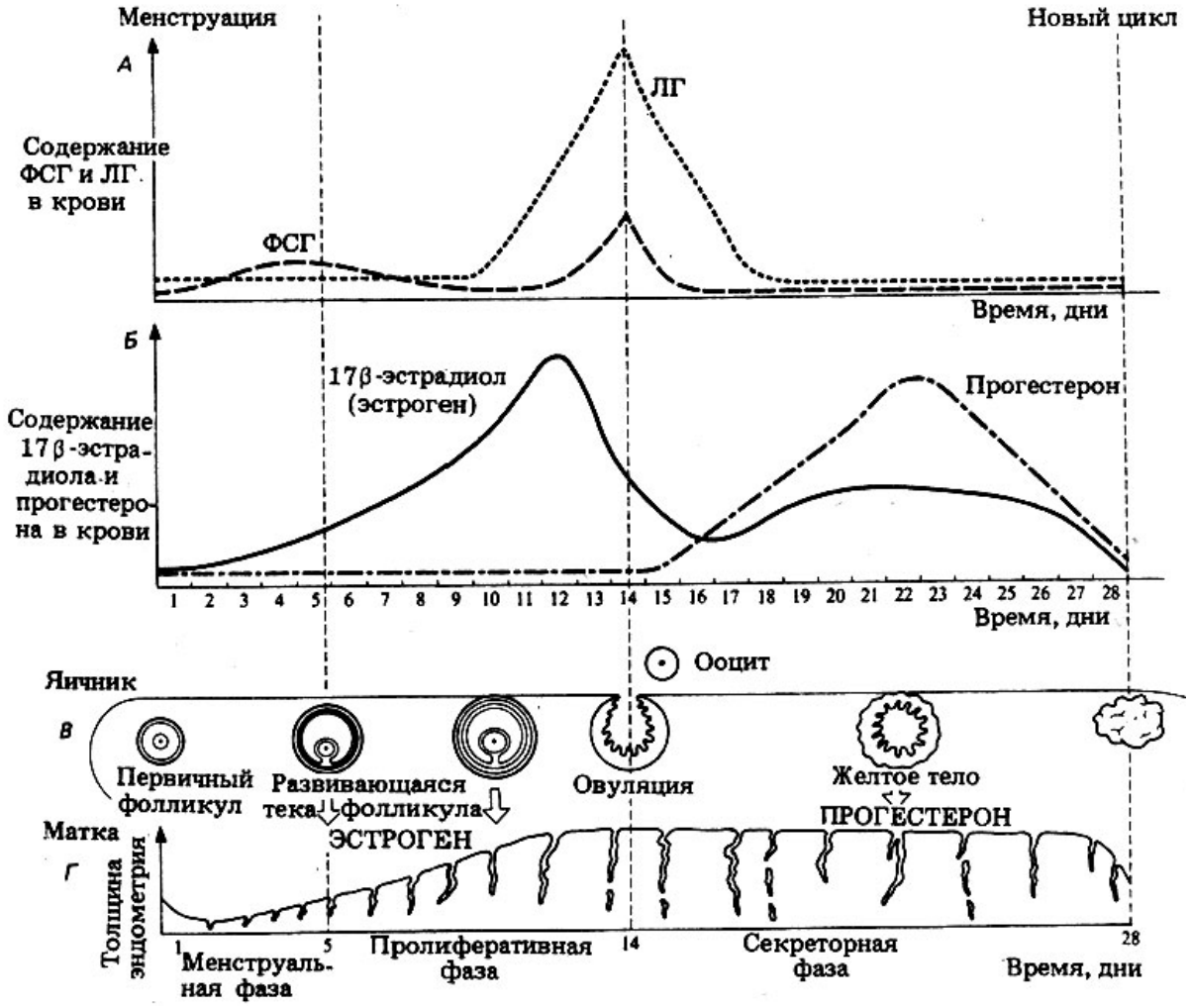


Рис. 2.4. Овариально-менструальный цикл

Лютеиновая фаза овариального цикла.

После овуляции в полость овулировавшего фолликула быстро врастают образующиеся капилляры, клетки гранулезы подвергаются дальнейшей ***лютеинизации*** с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Лютеинизация гранулезных клеток морфологически проявляется в увеличении их объема и образовании липидных включений. ***Желтое тело*** – транзиторное гормонально-активное образо-

вание, функционирующее в течение 14 дней независимо от общей продолжительности менструального цикла. Полноценное желтое тело развивается только в фазе, когда в преовуляторном фолликуле образуется адекватное количество гранулезных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ. В развитии желтого тела различают следующие **стадии:**

– *пролиферации* – характеризуется активной лютеинизацией клеток гранулезы под воздействием ЛГ;

– *васкуляризации*– прорастание капилляров в желтое тело;

– *расцвета* – эта фаза приходится на 21-22 дни цикла, характеризует завершение структурного формирования желтого тела, что соответствует прогрессивному увеличению концентрации прогестерона и эстрадиола (рис. 2.4). Совместное действие прогестерона и эстрадиола способствует преимплантационной подготовке эндометрия (секреторной трансформации);

– *обратного развития (регресса)* – снижение активности желтого тела, связанное с уменьшением количества рецепторов к ЛГ; лютеолитическое действие оказывают также повышенные концентрации эстрадиола и Прл в конце менструального цикла; регресс желтого тела приводит к снижению уровня прогестерона (рис. 2.4), что вызывает десквамацию эндометрия в матке появление кровянистых выделений. Цикл повторяется вновь.

Если происходит зачатие и имплантация плодного яйца (на 21-22 дни цикла), формирующийся хорион начинает продуцировать человеческий хорионический гонатропин (ХГЧ), который стимулирует дальнейшее развитие желтого тела. В этом случае формируется *желтое тело беременности,* которое продолжает синтезировать прогестерон в повышенных концентрациях, необходимых для пролонгирования беременности. Желтое тело беременности существует до 8-10 недели гестации, затем постепенно подвергается регрессу, а гормональную поддержку беременности берет на себя сформировавшаяся к концу 1-го триместра плацента.

Гормональная функция яичников.

Циклические процессы в яичнике характеризуются не только морфологическими изменениями фолликулов и желтого тела, но и неразрывно связанными с ними процессами стероидогенеза – образования половых гормонов. В настоящее время общепринятой считается *двуклеточная теория* биосинтеза стероидов в яичниках, согласно которой ЛГ стимулирует

синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ – синтез ферментов ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы.

Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека-клетки и, в меньшей степени, строма. Тека-клетки являются главным источником андрогенов, клетки гранулезы – эстрогенов, прогестерон синтезируется в тека-клетках и максимально в лютеиновых клетках желтого тела (лютеинизированных клетках гранулезы). Субстратом для всех стероидов, в том числе надпочечниковых и тестикулярных, является холестерин (рис. 2.5).

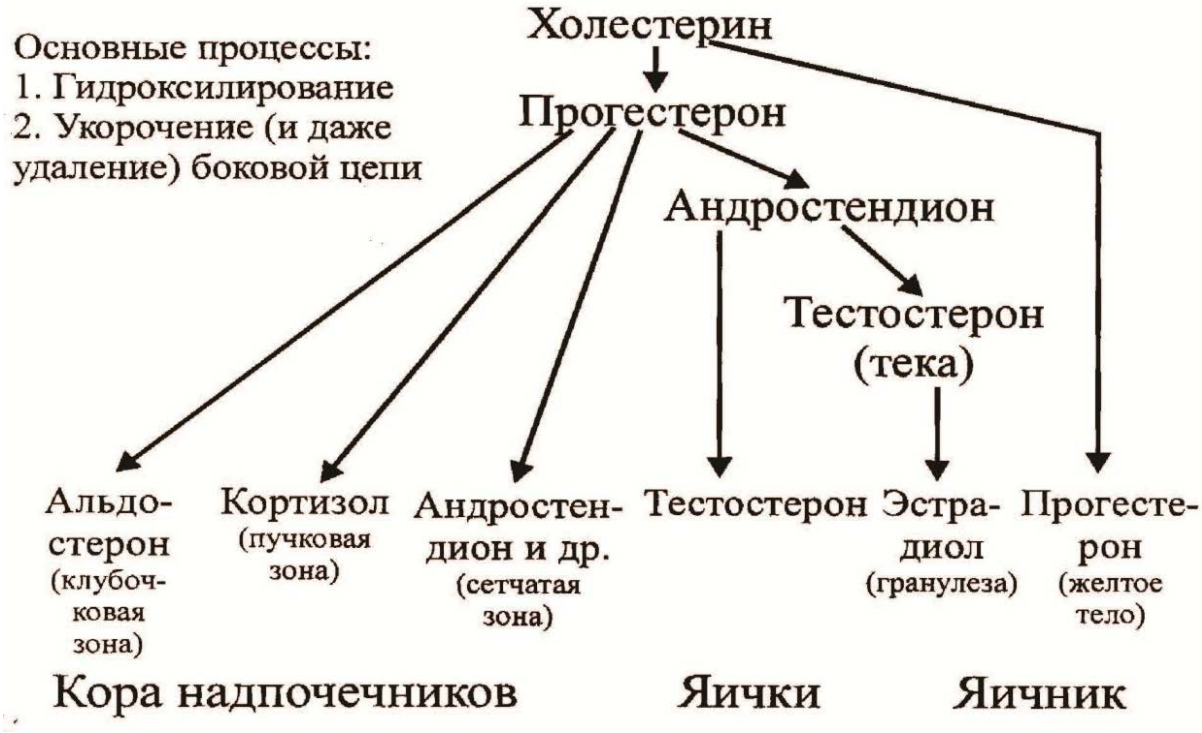


Рис. 2.5. Биосинтез половых стероидов (упрощенная схема)

Синтез половых гормонов происходит также и внегонадно. Известно, что в жировой ткани имеется энзимная система Р450 ароматаза, которая участвует в превращении андрогенов в эстрогены. Этот процесс может быть инициирован различными митогенными ФР или самим эстрадиолом. Кроме того, биологически активный тестостерон (дигидротестостерон) также синтезируется внегонадно в периферических тканях-мишенях (волосяные фолликулы, сальные железы) под влиянием фермента 5-α-редуктазы.

Около 96% всех половых стероидов находится в связанном с белками состоянии, в частности, с ***глобулином, связывающим половые стерои-***

ды (ГСПС), а также альбуминами, синтез которых осуществляется в печени. Биологическое действие гормонов определяется несвязанными, свободными фракциями, уровень которых изменяется при различных патологических состояниях, в частности инсулинорезистентности, заболеваниях печени и др.

Эстрогены. Основными фракциями эстрогенов являются ***эстрон (E_1), эстрадиол (E_2), эстриол (E_3)***. Наиболее биологически активным является эстрадиол. Эстриол является периферическим метаболитом эстрона и эстрадиола, а не самостоятельным продуктом секреции яичников. В 1965 г. был описан и четвертый эстроген – ***эстетрол (E_4)***, до настоящего времени мало изученный, обладающий слабым эстрогенным действием.

Биологическое действие эстрогенов:

1) на *репродуктивные* органы-мишени:

- пролиферация эндо- и миометрия, эпителия влагалища, шейки матки;
- секреция слизи в цервикальном канале;
- рост протоков молочных желез;

2) на *нерепродуктивные* ткани-мишени:

- пролиферативные процессы слизистой уретры, мочевого пузыря;
- развитие костно-мышечной системы, повышение минерализации костей (за счет стимуляции синтеза остеобластов);
- уменьшение секреции сальных желез;
- усиление синтеза и созревания коллагена в коже;
- уменьшение гирсутизма (антиандрогенный эффект за счет уменьшения клиренса глобулином, связывающим половые стероиды);
- антиатерогенное действие (уменьшение атерогенных фракций липидов);
- распределение жировой ткани и формирование скелета по женскому типу, женский тембр голоса;
- улучшение функций ЦНС (когнитивных и др.);
- протективное действие на эндотелий сосудов (антиатеросклеротическое действие);
- усиление коагуляционных свойств крови, тромбообразование (за счет усиления синтеза факторов свертывания в печени);
- повышение либидо.

Биологическое действие эстрогенов на различные органы и ткани зависит от числа и вида специфических рецепторов и их чувствительности. Установлено наличие двух типов рецепторов к эстрадиолу: ***ЭР-α – ядерные рецепторы,*** оказывающие пролиферативное действие, и ***мембранные ЭР-β,*** оказывающие антипролиферативное действие.

Гестагены. Основным гестагеном является прогестерон, образующийся преимущественно в желтом теле яичников.

Биологическое действие прогестерона:

- активация протеолитических ферментов преовуляторного фолликула, способствующих деструкции базальной мембраны и полноценной овуляции;
- секреторная трансформация эндометрия;
- децидуальная трансформация эндометрия при наступлении беременности;
- гормональная «поддержка» беременности – активация ПИФБ (прогестерон-индуцированного фактора беременности), подавляющего в эндометрии экспрессию Т-киллеров и предотвращающего отторжение плодного яйца на ранних сроках гестации (так называемая физиологическая иммуносупрессия беременных);
- миорелаксирующий эффект (в большей степени на матку);
- пролиферация альвеолярного эпителия молочных желез;
- влияние на работу гипоталамического центра терморегуляции;
- антиминералокортикоидное (диуретическое) действие;
- антиэстрогенное (антипролиферативное) действие в отношении эндометрия, эпителия молочных желез.

Действие прогестерона реализуется через рецепторы ***типа А и Б.*** В зависимости от превалирования того или иного типа рецепторов ткани-мишени отвечают разными эффектами. Например, в эндометрии и эпителии молочных желез преобладают ***ПР типа А***, поэтому прогестерон реализует свое *антипролиферативное действие* (аналоги прогестерона широко используются для лечения и профилактики гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, фиброзно-кистозной мастопатии). В миометрии преобладают ***ПР типа Б*** и прогестерон проявляет *пролиферативный эффект*. Так, по современным представлениям ему отводится важная роль в патогенезе миомы матки, а селективные модуляторы ПР, блокирующие рецепторы типа Б, с успехом используются при лечении этой опухоли.

Андрогены. Основными фракциями андрогенов являются сильный андроген ***тестостерон,*** его слабый предшественник ***андростендион,*** а также ***дигидроандростендион (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С).*** Наиболее биологически активным является метаболит тестостерона – ***дигидротестостерон,*** синтезирующийся в периферических тканях-мишенях (волосяные фолликулы, сальные железы) под влиянием фермента 5-α-редуктазы. Основными местами синтеза андрогенов в женском организме являются яичники, надпочечники, а также жировая ткань и кожа с ее придатками.

Биологические эффекты андрогенов:

- атрофия эндо- и миометрия;
- атрофия железистой ткани молочных желез;
- стимуляция атрезии фолликулов в яичниках;
- подавление секреции гонадотропинов гипофиза;
- усиление синтеза остеобластов, окостенение эпифизарных зон роста;
- анаболическое действие (синтез белка, нарастание мышечной массы);
- стимуляция роста стержневых волос в андрогензависимых и независимых зонах;
- усилении секреции сальных желез;
- огрубение голоса;
- задержка жидкости и электролитов;
- регуляция полового поведения (либидо).

I уровень регуляции репродуктивной функции составляют чувствительные к колебаниям уровней половых стероидов внутренние и внешние отделы репродуктивной системы (матка, маточные трубы, слизистая влагалища), а также молочные железы. Наиболее выраженные циклические изменения происходят в эндометрии и составляют маточный цикл.

Маточный цикл.

Циклические изменения в эндометрии касаются его ***функционального поверхностного слоя,*** состоящего из компактных эпителиальных клеток, и промежуточного слоя, которые отторгаются во время менструации. ***Базальный слой,*** не отторгаемый во время менструации, обеспечивает восстановление десквамированных слоев.

Циклические превращения функционального слоя эндометрия протекают соответственно яичниковому циклу в три последовательные ста-

дии – ***стадия пролиферации, стадия секреции и стадия десквамации (менструация)***.

Фаза десквамации. Наблюдающиеся в конце каждого менструального цикла менструальные кровотечения обусловлены отторжением функционального слоя эндометрия. Начало менструации считается первым днем менструального цикла. Продолжительность менструального кровотечения в среднем составляет 3-5 дней. В связи с регрессом желтого тела и резким снижением содержания половых стероидов в эндометрии нарастает гипоксия. Началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови и образованию тромбов. Гипоксию тканей (тканевой ацидоз) усугубляют повышенная проницаемость эндотелия, ломкость стенок сосудов, многочисленные мелкие кровоизлияния и массивная лейкоцитарная инфильтрация. Выделяемые из лейкоцитов лизосомальные протеолитические ферменты усиливают расплавление тканевых элементов. Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение с усиленным притоком крови. При этом отмечаются рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают свою механическую прочность. На этом фоне и происходит активная десквамация некротизированных участков функционального слоя. К концу 1-х суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а полная его десквамация обычно заканчивается на 3-й день.

Менструальные выделения содержат кровь и шеечную слизь, богаты лейкоцитами. Менструальная кровь почти не свертывается, она богата ионами кальция, содержит мало фибриногена и лишена протромбина. В среднем за менструацию женщина теряет 50-70 мл крови.

Сразу же после отторжения некротизированного эндометрия наступает ***стадия регенерации***, характеризующаяся эпителизацией раневой поверхности эндометрия за счет клеток базального слоя. Процессы регенерации происходят под контролем эстрогенов и способствуют, наряду со спазмом сосудов и тромбообразованием, остановке менструального кровотечения. Регенерация является отдельной стадией маточного цикла.

Фаза пролиферации. Десквамация и регенерация слизистой после менструации заканчивается к 3-5-му дню цикла. Затем под действием увеличивающейся концентрации эстрогенов толщина функционального слоя увеличивается за счет роста всех элементов базального слоя: желез, стромы, кровеносных сосудов. Железы эндометрия имеют вид прямых или не-

сколько извитых трубочек с прямым просветом. Спиральные артерии мало извиты. В стадии поздней пролиферации (11-14 день цикла) железы эндометрия становятся извитыми, штопорообразно закругляются, просвет их несколько расширен. Спиралевидные артерии, растущие из базального слоя достигают поверхности эндометрия. Толщина функционального слоя эндометрия к концу фазы пролиферации достигает 7-8 мм.

Фаза секреции (секреторной трансформации)начинается после овуляции на 13-14-й дни цикла, длится 14 дней и непосредственно связана с активностью желтого тела. Она характеризуется тем, что эпителий желез под влиянием прогестерона и эстрадиола начинает вырабатывать секрет, содержащий кислые гликозаминогликаны, гликопротеиды, гликоген.

В ранней стадии фазы секреции (15-18-й дни цикла) появляются первые признаки секреторных превращений. Железы становятся более извитыми, просвет их несколько расширен. В поверхностных слоях эндометрия могут быть очаговые кровоизлияния, связанные с кратковременным снижением эстрогенов после овуляции.

В средней стадии фазы секреции (19-23-й дни цикла), когда концентрация прогестерона максимальна и повышается уровень эстрогенов, функциональный слой эндометрия становится более высоким (9-12 мм) и отчетливо разделяется на 2 слоя. ***Глубокий (губчатый, спонгиозный) слой,*** граничащий с базальным, содержит большое количество сильно извитых желез и небольшое количество стромы. ***Плотный (компактный) слой*** составляет – 1/4-1/5 толщины функционального слоя. В нем меньше желез и больше соединительнотканных клеток. Наиболее выражена секреция на 20-21 дни цикла. К этому времени в строме эндометрия возникают децидуоподобные превращения (клетки компактного слоя становятся крупными, округлой или полигональной формы, в их цитоплазме появляется гликоген). Спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» и обнаруживаются во всем функциональном слое, проницаемость сосудов возрастает, просветы сосудов расширяются, объем кровоснабжения эндометрия возрастает. Эти изменения в железах и сосудах эндометрия составляют суть его преимплантационной подготовки и по времени синхронизированы с поступлением в полость матки плодного яйца (так называемое имплантационное окно – 7-е сутки после зачатия). Если имплантация пройдет успешно, в дальнейшем под действием увеличивающейся концентрации прогестерона эндометрий подвергнется децидуальной трансформации. При отсутствии беременности в эндометрии наступают дегенеративные изменения.

Поздняя стадия фазы секреции (24-27-й дни цикла) характеризуется нарушением трофики эндометрия и постепенным нарастанием в нем дегенеративных изменений. Уменьшается высота эндометрия, сморщивается строма функционального слоя, усиливается складчатость стенок желез, и они приобретают звездчатые или пилообразные очертания. На 26-27-й день цикла в поверхностных слоях компактного слоя наблюдаются лакунарное расширение капилляров и очаговые кровоизлияния в строму. Состояние эндометрия, подготовленного таким образом к распаду и отторжению, называется *анатомической менструацией* и обнаруживается за сутки до начала *клинической менструации* (кровотечения).

Слизистая оболочка **перешейка матки** по морфологическому строению сходна с эндометрием, однако в ней не различают функционального и базального слоя.

В канале шейки матки также происходят циклические изменения. Во время менструаций происходит десквамация не слизистой оболочки канала шейки матки, а лишь поверхностного ее эпителия. Под действием эстрогенов в фолликулярной фазе цикла цервикальный канал расширяется, наружный зев приоткрывается (положительный «симптом зрачка»), увеличивается продукция шеечной слизи, достигая максимума к моменту овуляции (положительный «симптом папоротника», «симптом натяжения шеечной слизи» –8-10 см). Под влиянием прогестерона в лютеиновой фазе цикла цервикальный канал сужается, наружный зев замыкается (отрицательный «симптом зрачка»), шеечная слизь становится густой, плотной, не растягивается (табл. 1), слизистая оболочка шейки матки, влагалища приобретает цианотичный оттенок.

Циклические изменения происходят и в **слизистой оболочке влагалища**, которая представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием. Так в первую половину цикла, под влиянием эстрогенов происходит пролиферация промежуточного и поверхностного слоев слизистой оболочки. Во влагалищном мазке преобладают зрелые, поверхностные клетки, карио-пикнотический индекс (КПИ) высокий – 60-80% в преовуляторный период (табл. 2.1). Во вторую фазу цикла под влиянием прогестерона идет апоптоз и слущивание поверхностных клеток. В мазке преобладают промежуточные клетки, они принимают вытянутую форму и располагаются преимущественно группами (индекс скученности; КПИ низкий – 20-25%, см. табл. 2.1).

Таблица 2.1

Тесты функциональной диагностики

Показатель	Дни менструального цикла					
ТФД	-10...-8	-6...-4	-2...-0	+2...+4	+6...+8	+10...+12
кпи,%	20-40	50-70	80-88	60-40	30-25	25-20
Длина натяжения цервикальной слизи, см	2-3	4-6	8-10	4-3	1-0	0
Симптом "зрачка"	+	+	+ + +	+	-	-
БТ,°С	36.6±0.2	36.7±0.2	36.4±0.1	37.1±0.1	37.2±0.1	37.2±0.2

Примечание: ТФД – тесты функциональной диагностики, КПИ – кариопикнотический индекс, БТ – базальная температура; дни менструального цикла: 0 – день овуляции, цифры со знаком «-» – дни до овуляции (фолликулярная фаза цикла), цифры со знаком «+» – дни после овуляции (лютеиновая фаза цикла).

В молочных железах под влиянием эстрогенов в первой половине менструального цикла происходит пролиферация эпителия млечных ходов, а во вторую фазу под влиянием прогестерона – пролиферация секреторного эпителия в ацинусах (дольках).

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Продолжительность нормального менструального цикла:
A. 28-29 дней
B. 28-40 дней
C. 3-7 дней
D. 21-35 дней
E. 14-28 дней

2. Продолжительность нормальной менструации:
A. 1-3 дня
B. 3-7 дней
C. 7-8 дней
D. 8-10 дней
E. 10-12 дней

3. Средняя кровопотеря во время нормальной менструации:
A. 200-250 мл

B. 150-200 мл

C. 100-150 мл

D. 50-80 мл

E. 20-30 мл

4. Десквамация функционального эндометрия происходит вследствие:

A. «Пикового» выброса ЛГ

B. Снижения уровня эстрогенов и прогестерона в крови

C. Снижения уровня пролактина в крови

D. «Пикового» выброса ФСГ

E. Повышения уровня андрогенов в крови

5. Основным критерием двухфазного менструального цикла является:

A. Правильный ритм менструации

B. Время наступления первой менструации

C. Особенность становления менструальной функции в период полового созревания

D. Овуляция

E. Все перечисленные

6. Какой из тестов функциональной диагностики свидетельствует о наличии двухфазного менструального цикла?

A. Симптом «зрачка»

B. Карио-пикнотический индекс

C. Базальная температура

D. Симптом «папоротника»

E. Все перечисленные

7. Тест измерения базальной температуры основан на гипертермическом эффекте:

A. Эстрадиола

B. Простагландинов

C. Прогестерона

D. ЛГ

E. ФСГ

8. «Пик»ЛГ в середине менструального цикла является следствием:

A. Значительного повышения уровня пролактина в крови

B. Уменьшения выработки ФСГ

C. Уменьшения выработки ГнРГ

D. Снижения уровня эстрогенов и прогестерона

E. Значительного повышения уровня эстрадиола

9. Циклическая секреция ЛГ и ФСГ обеспечивается:

A. Выбросом ГнРГ один раз в 60-90 мин

B. Механизмом отрицательной и положительной обратной связи с половыми гормонами

C. Периодическим увеличением содержания простагландинов в фолликулярной жидкости

D. Периодическим выбросом нейротрансмиттеров

E. Изменением кровотока в портальной системе гипофиза

10. Синтез гонадотропинов осуществляется в:

A. Передней доле гипофиза

B. Задней доле гипофиза

C. Ядрах гипоталамуса

D. Нейронах коры головного мозга

E. Нейронах мозжечка

11. О наличии овуляции можно судить по результатам всех перечисленных ниже исследований, кроме:

A. Анализа графика базальной температуры

B. Ультразвукового мониторинга развития доминантного фолликула

C. Гистологического исследования соскоба эндометрия

D. Лапароскопии (обнаружение стигм на поверхности яичника)

E. Определения концентрации половых стероидных гормонов в крови на 12-14-й дни менструального цикла

12. Укажите основные биологические свойства эстрогенов– все, кроме:

A. Активируют пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах

B. Усиливают синтез остеобластов

C. Оказывают антиатеросклеротическое действие

D. Уменьшают свертываемость крови

E. Стимулируют пролиферацию влагалищного эпителия

13. Перечислите основные биологические свойства прогестерона – все, кроме:

A. Вызывает секреторную трансформацию эндометрия

B. Оказывает натрий-диуретический эффект

C. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб

D. Активируют пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах

E. Способствует повышению ректальной температуры

14. Какие тесты функциональной диагностики отражают эстрогенную насыщенность организма?

A. Симптом «зрачка»

B. Кариопикнотический индекс

C. Симптом «кристаллизации» шеечной слизи

D. Симптом натяжения цервикальной слизи

E. Все перечисленные

15. Предшественниками эстрогенов в яичниках являются:

A. Простагландины $F2_{\alpha}$, E2

B. Андрогены

C. Ингибин

D. Прогестерон

E. Факторы роста

16. Тканями-мишенями для половых стероидных гормонов являются:

A. Слизистая оболочка влагалища

B. Железистые структуры молочных желез

C. Эндометрий

D. Фолликулы кожи

E. Все перечисленные

17. В фолликулярную фазу менструального цикла наблюдается:

A. Секреторная трансформация эндометрия

B. Повышение секреции аденогипофизом пролактина

C. Регресс желтого тела

D. Рост и созревание фолликулов

E. Все перечисленное

18. В лютеиновую фазу менструального цикла происходит – все, кроме:

A. Образование желтого тела

B. Нагрубание долек молочных желез

C. Секреторная трансформация эндометрия

D. Снижение секреции пролактина

E. Все перечисленное

19. Основными стероидпродуцирующими тканями яичника являются – все, кроме:

A. Клетки гранулезы

B. Белочная оболочка

C. Тека-ткань

D. Строма яичника

E. Все перечисленные

20. Факторы роста, участвующие в процессе фолликулогенеза:

A. Инсулиноподобные (ИПФР)

B. Эпидермальный (ЭФР)

C. Ингибин В

D. Сосудистый эндотелиальный (СЭФР)

E. Все перечисленные

Эталоны ответов: **1D, 2B, 3D, 4B, 5D, 6C, 7C, 8E, 9B, 10A, 11E, 12D, 13D, 14E, 15B, 16E, 17D, 18D, 19B, 20E.**

Литература

1. Василевская Л.Н. Гинекология: учебник. – М., 2001.

2. Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.

3. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

4. Практическая гинекология / под ред. акад. РАМН В.Н. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. – М.: Медпресс-Информ, 2001.

5. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.

3. АМЕНОРЕЯ И ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику и методы лечения различных видов патологической аменореи и гипоменструального синдрома.

Место проведения: учебная комната.

Наглядные пособия и инструменты: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Биосинтез половых стероидов», «Тесты функциональной диагностики», «Патогенез СПКЯ», «Алгоритм лечения СПКЯ», муляж внутренних половых органов; хирургические инструменты для диагностического выскабливания полости матки.

Содержание занятия

Аменорея – это отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста.

Аменорея – наиболее тяжелая форма патологии менструальной функции. Частота аменореи среди женщин репродуктивного возраста составляет 3,5%, а в структуре нарушений менструальной и репродуктивной функций – 10-15%. Аменорея – это не самостоятельное заболевание, а симптом не только патологии различных уровней РС, но и других нейроэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований.

До настоящего времени отсутствует единая, общепринятая классификация аменореи, что связано с многообразием этиологических и патогенетических механизмов ее развития.

Различают физиологическую, патологическую, ложную и ятрогенную аменорею.

Физиологическая аменорея – отсутствие менструации до периода полового созревания, во время беременности, лактации и в постменопаузе.

Аменорея детского возраста обусловлена становлением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы – повышенной чувствительностью ядер гипоталамуса к стероидным гормонам яичников и сниженным стимулирующим действием гонадотропинов на яичники.В период менопаузы аменорея связана с дегенеративными изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, угасанием функции яичников и сниженной чувствительностью их к стимулирующему влиянию гонадотропинов.Во время беременности высокое содержание стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), выделяемых плацентой и яичниками, тормозит гонадотропную

функцию гипофиза. В период лактации повышенное выделение пролактина также влияет на выработку гонадотропных гормонов.

Патологическая аменорея – симптом гинекологических или экстрагенитальных заболеваний, может быть *первичной* и *вторичной. Первичная аменорея* – отсутствие менархе после 16 лет (по достижении возраста 16 лет и старше не было ни одной менструации), *вторичная аменорея* – отсутствие менструации в течение 6 мес. у ранее менструировавшей женщины.

Ложная аменорея – отсутствие кровянистых выделений из половых путей вследствие нарушения их оттока в связи с атрезией цервикального канала или пороком развития гениталий. При этом циклическая активность яичников не нарушена, происходит отторжение эндометрия, однако наружу кровянистые выделения не поступают в связи с наличием препятствия на уровне цервикального канала (атрезия канала), влагалища или девственной плевы (атрезия гимена или части влагалища).

Ятрогенная аменорея наступает после гистерэктомии и тотальной овариоэктомии.Она также может быть связана с приемом лекарственных средств (агонисты ГнРГ, антиэстрогенные препараты, андрогены), действие которых приводит к отсутствию менструации на время лечения и имеет обратимый характер.

В зависимости от преимущественного уровня поражения того или иного звена нейроэндокринной системы выделяют ***аменорею центрального генеза* (*гипоталамическую, гипофизарную), яичниковую и маточные формы аменореи***; аменорею, обусловленную патологией *надпочечников, щитовидной железы, экстрагенитальными заболеваниями*.

Гипоменструальный синдром – нарушение менструального цикла, характеризующееся скудными (менее 50 мл – гипоменорея) и короткими (менее 3 дней – олигоменорея) нерегулярными менструациями с тенденциями к задержкам от нескольких недель до 6 мес.

Гипоменструальный синдром, так же, как и аменорея, является проявлением нарушений на различных уровнях регуляции РС, нейроэндокринных и гинекологических заболеваний, опухолей, патологии щитовидной железы, надпочечников. Во многих случаях развитие вторичной аменореи и гипоменструального синдрома имеют общие причины, при этом, как правило, сначала возникают нарушения менструальной функции по типу гипоменструального синдрома, затем переходящие в полное прекращение менструаций.

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

Выделяют первичную аменорею ***с задержкой полового развития*** (нарушением развития вторичных половых признаков) и первичную аменорею ***без задержки полового развития*** (без нарушения развития вторичных половых признаков).

При первичной аменорее с задержкой полового развития (ЗПР) наблюдается отсутствие менархе по достижении 16 лет и старше, отсутствие признаков полового созревания (увеличение молочных желез, полового оволосения) в возрасте 14 лет и старше, несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту или несоответствие биологического возраста календарному, что можно определить по характеру окостенения костей кисти.

Причины аменореи с ЗПР:

1. Пороки развития гонад:
– дисгенезия гонад;
– синдром тестикулярной феминизации.
2. Нарушения гипаталамо-гипофизарной системы (ГГС):
– конституциональная форма ЗПР;
– функциональные нарушения ГГС;
– органические нарушения ГГС.

Дисгенезия гонад – наиболее частая причина первичной аменореи (43% в структуре первичной аменореи) на фоне отсутствия вторичных половых признаков. Дисгенезия гонад относится к врожденной патологии, при которой отсутствует функционально активная гормонопродуцирующая ткань яичников. В результате дефицита эстрогенов по принципу обратной связи увеличивается синтез и выделение гонадотропинов *(гипергонадотропная аменорея)*.

Существуют типичная форма дисгенезии гонад, или синдром Шерешевского-Тернера, чистая форма и смешанная форма дисгенезии гонад.

Дети с ***синдромом Шерешевского-Тернера*** рождаются с низкой массой тела, иногда наблюдаются лимфатический отек стоп и кистей, крыловидные складки на шее, а также пороки развития внутренних органов, низко посаженные уши, высокое (готическое) верхнее небо, низкая линия роста волос на шее, широко расставленные соски молочных желез. Рост этих больных не превышает 150 см. В пубертатном возрасте вторичные половые признаки не появляются. На месте матки и яичников определяются соединительнотканные тяжи. Гормональное исследование показывает резкое

снижение уровня эстрогенов и андрогенов в крови и значительное увеличение содержания ЛГ и ФСГ. Кариотип 45-Х0 (полное отсутствие одной Х-хромосомы); 45-Х0/46-ХХ (мозаичный тип).

Дети с ***чистой формой дисгенезии гонад*** имеют женский фенотип при нормальном или более высоком росте, выраженный половой инфантилизм без соматических аномалий. Кариотип 46-ХХ или 46-ХУ(синдром Свайера). При синдроме Свайера гонады с элементами тестикул могут подвергаться злокачественному перерождению. При кариотипе 46-ХХ причины чистой дисгенезии гонад до конца не известны.

При ***смешанной форме дисгенезии гонад*** рост нормальный, телосложение интерсексуальное, соматических аномалий нет, но есть признаки вирилизации наружных половых органов (гипертрофия клитора, персистенция урогенитального синуса). Наиболее часто встречается мозаичный кариотип 45-Х0/46-ХУ.

Лечение зависит от формы дисгенезии гонад и кариотипа. При синдроме Шерешевского-Тернера и чистой форме дисгенезии гонад с кариотипом 46-ХХ проводится заместительная гормонотерапия. Пациенткам со смешанной формой дисгенезии гонад и синдромом Свайера (при наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее участков) показана двусторонняя гонадэктомия в связи с частой малигнизацией гонад и последующая заместительная гормонотерапия синтетическими прогестинами.

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) характеризуется мужским набором половых хромосом 46-ХУ при женском фенотипе. СТФ относится к редким формам ложного мужского гермафродитизма с неполноценными (нет сперматогенеза) тестикулами, отсутствием матки и верхней трети влагалища при мужском наборе хромосом 46-ХУ. Частота этого нарушения составляет 1 на 15 тыс. новорожденных.

СТФ обусловлен генетически запрограммированной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам – отсутствуют рецепторы андрогенов. В ходе эмбрионального развития формируются тестикулы, секретирующие тестостерон, к которому ткани не чувствительны, и АМГ, вызывающий регресс парамезонефральных (мюллеровых) протоков, из которых у эмбриона женского пола формируются трубы, матка, шейка, верхняя треть влагалища. Наружные половые органы формируются по нейтральному, женскому фенотипу: неполноценное укороченное влагалище, заканчивающееся слепо. Гонады – тестикулы – расположены у стенок таза, в паховых каналах или в толще больших половых губ, сперматогенез в гона-

дах отсутствует. Тестостерон образуется в количестве, соответствующем мужскому уровню, а поскольку продукция ароматазы не нарушена, тестостерон превращается в эстрадиол в достаточной концентрации, чтобы в пубертатном возрасте развились молочные железы. Правда, ареолы и соски остаются непигментированными, лобковое и подмышечное оволосение отсутствует.

Лечение: удаление тестикул (в которых более чем в 30% случаев развиваются злокачественные опухоли) в возрасте старше 16 лет, после пубертатного скачка роста и развития молочных желез. В некоторых случаях проводят кольпопоэз (формирование искусственного влагалища) из тазовой брюшины. Пациентки с СТФ имеют чисто женскую психосоциальную ориентацию. После удаления гонад проводится длительная заместительная гормональная терапия натуральными эстрогенами для профилактики остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Первичные аменореи при нарушениях функции гипоталамо-гипофизарной системы с ЗПР характеризуются низким содержанием гонадотропинов и отсутствием циклической их секреции *(гипогонадотропные аменореи)*.

Функциональные нарушения ГГС

Данная форма аменореи может быть следствием недостаточного питания, хронических инфекций, интоксикаций, заболеваний почек, печени, анемии и др.

Конституциональная форма ЗПР – это форма первичной аменореи, при которой пубертатный период как бы сдвинут на более поздние сроки. Развитие вторичных половых признаков и менархе наступает в возрасте старше 16 лет. Это отсроченное половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, имеет конституциональный характер, что связано с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу. Эта форма ЗПР лечения не требует, если исключены другие причины аменореи.

Гигантизм является следствием гиперплазии эозинофильных клеток гипофиза с повышенной выработкой соматотропного и лактогенного гормонов. При гиперпродукции СТГ рост чрезмерно высокий, относительно пропорциональный или непропорциональный. Чрезмерное увеличение роста обычно замечают в препубертатном и пубертатном периодах, на протяжении ряда лет. Со временем может развиться акромегалоидное ук-

рупнение черт лица. С самого начала заболевания отмечаются гипогонадизм, первичная аменорея или раннее прекращение менструаций.

Адипозогенитальная дистрофия является следствием врожденной патологии гипоталамо-гипофизарной области. Заболевание сопровождается прогрессирующим ожирением в результате нарушения центральной регуляции чувства насыщения из-за повреждения паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Снижение гонадотропной функции гипофиза обусловливает недоразвитие половой системы (гипогонадизм). Инфекционные процессы гипофизарной области и аденома гипофиза с гиперплазией эозинофильных клеток гипофиза могут привести к гиперпродукции СТГ и чрезмерно высокому росту (относительно пропорциональный или непропорциональный гигантизм).

Органические нарушения ГГС

К ним относятся опухоли гипаталамо-гипофизарной области (краниофарингиома и др.). Кроме ЗПР и первичной аменореи такие опухоли характеризуются неврологической симптоматикой, зависящей от локализации, и требуют лечения невролога и/или нейрохирурга.

Синдром Каллмана (ольфакто-генитальная дисплазия) – первичная аменорея в сочетании с аносмией (неспособностью воспринимать запахи). Редкая форма органического поражения ГГС, обусловленное врожденным дефектом строения гипофизотропной зоны гипоталамуса, где секретируется ГнРГ, а также частичной или полной агенезией обонятельной луковицы. Заболевание генетически обусловлено, дефектный ген локализуется в Х-хромосоме и наследуется аутосомно рецессивно.

Клиническая картина характеризуется половым инфантилизмом, отсутствием вторичных половых признаков, аменореей и аносмией.

Лечение – заместительная гормональная терапия для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, а также профилактики метаболических нарушений. Вопрос восстановления генеративной функции сложный, в некоторых случаях возможно только с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО).

Первичная аменорея без ЗПР

Причинами этих форм аменореи являются пороки развития половых органов: ***гинатрезии*** (отсутствие естественных отверстий в девственной плеве и/или влагалище) или ***аплазия (отсутствие) матки***.

Атрезия гимена (девственной плевы) или части влагалища возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела урогениталь-

ного синуса в период внутриутробного развития. При этом пороке нарушается отток менструальной крови из влагалища (ложная аменорея) с формированием гематокольпоса (скопление крови во влагалище), а затем – гематометры (скопление крови в полости матки) и гематосальпингсов (скопление крови в маточных трубах), что вызывает выраженные боли внизу живота во время менструации. При несвоевременной коррекции данного порока имеется риск развития эндометриоза в результате ретроградной менструации. Диагноз устанавливается при гинекологическом и ультразвуковом исследовании. Лечение хирургическое – рассечение гимена или поперечной перегородки влагалища, что восстанавливает отток менструальной крови. При восстановлении частично атрезированного влагалища проводят более сложные пластические операции.

Аплазия матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера) – отсутствие матки, маточных труб и верхней трети (иногда всего) влагалища. При этом яичники развиты нормально, функция их не нарушена. Единственным клиническим проявлением является первичная аменорея. Вторичные половые признаки развиты нормально. Диагноз устанавливается при гинекологическом исследовании, УЗИ, лапароскопии. У 40% пациенток синдром сочетается с пороками мочевыделительной системы: аплазия почки, подковообразная почка, удвоение мочеточников. Дифференциальную диагностику проводят с СТФ, при котором также отсутствуют матка, трубы и часть влагалища, однако кариотип, в отличие от синдрома Майера-Рокитанского, мужской (46-XY) и отсутствует половое оволосение. Лечение – кольпопоэз из тазовой брюшины (формирование влагалища для восстановления возможности половой жизни). Генеративная функция может быть выполнена с помощью суррогатного материнства.

ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

Вторичная аменорея – отсутствие менструации в течение 6 мес. и более после периода регулярных или нерегулярных менструаций, составляет до 75% случаев аменореи. Аменорею считают вторичной даже при одной менструации в анамнезе. Вторичная аменорея часто становится симптомом нарушений функции яичников, надпочечников, гипофиза, щитовидной железы и не сочетается с нарушением развития вторичных половых признаков.

Функциональные или органические нарушения на любом уровне сложной цепи регуляции менструальной функции могут быть причиной

вторичной аменореи. В зависимости от уровня поражения РС выделяют следующие синдромы и заболевания:

1. ***Аменорея гипоталамического генеза:***

– аменорея на фоне потери массы тела;
– психогенная (стресс-аменорея);
– синдром гиперторможения яичников;
– аменорея при болезни Иценко-Кушинга.

2. ***Аменорея гипофизарного генеза:***

– синдром гиперпролактинемии;
– послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шиена [Шихана]);
– синдром «пустого» турецкого седла.

3. ***Аменорея яичникового генеза:***

– синдром поликистозных яичников;
– синдром истощения яичников;
– синдром резистентных яичников;
– вирилизирующие опухоли яичников;
– двухсторонняя овариоэктомия.

4. ***Маточная форма аменореи:***

– внутриматочные синехии (синдром Ашермана).

5. ***Ложная аменорея:***

– атрезия цервикального канала.

6. ***Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы.***

Аменорея центрального генеза

К аменорее центрального генеза относятся нарушения функции как коры головного мозга, так и подкорковых структур (гипоталамо-гипофизарная аменорея). Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы могут быть функциональными, органическими и следствием врожденной патологии.

Аменорея центрального генеза чаще бывает функциональной и, как правило, возникает в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Механизмы нарушения реализуются через нейросекреторные структуры головного мозга, регулирующие тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов. Под влиянием стресса происходят избыточное выделение эндогенных опиоидов, снижающих образование дофамина, а также уменьшение образования и выделения гонадолиберинов, что может приводить к аменорее. При незначительных нарушениях увеличива-

ется число ановуляторных циклов, появляется недостаточность лютеиновой фазы.

Наиболее часто возникновению центральных форм аменореи предшествуют психическая травма, нейроинфекции, интоксикации, стресс, осложненные беременность и роды. Аменорея наблюдается у каждой 3-й больной шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, особенно в период обострения. Имеют значение психологический стресс и перенесенные в детстве инфекционные заболевания. Физические перегрузки, связанные со значительным эмоционально-волевым напряжением, могут вызвать аменорею с психическими, астеноневротическими, астенодепрессивными или астеноипохондрическими нарушениями. Менструации прекращаются внезапно. Наряду с аменореей наблюдаются раздражительность, плаксивость, головная боль, нарушения памяти, работоспособности, расстройство сна. Во время войны вследствие вынужденного голодания женщины резко худели, что приводило к нарушению в гипоталамо-гипофизарной области и к так называемой аменорее военного времени. Этому способствовали и психоэмоциональные нагрузки.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы приводят к развитию ***стрессовой аменореи, нервной анорексии, болезни Иценко-Кушинга, функциональной гиперпролактинемии***. Причины функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы:

– хронический психогенный стресс;

– хронические инфекции (частые ангины) и особенно нейроинфекции;

– эндокринные заболевания;

– прием препаратов, истощающих запасы дофамина в ЦНС (резерпин, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы) и влияющих на секрецию и обмен дофамина (галоперидол, метоклопрамид).

Анатомические нарушения гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к ***синдрому Шиена (Шихана), «пустого» турецкого седла и гиперпролактинемии***, заключаются в следующем:

– гормонально-активные опухоли гипофиза: пролактинома, смешанные пролактин- и АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза;

– повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, воздействия радиации;

– некроз ткани гипофиза, тромбоз сосудов гипофиза.

Вне зависимости от причин поражения гипоталамо-гипофизарной области происходит нарушение выработки гипоталамических ГнРГ, что приводит к изменению секреции ФСГ, ЛГ, АКТГ, СТГ, ТТГ и пролактина. При этом может нарушаться цикличность их секреции. При изменении гормонообразовательной функции гипофиза возникают разнообразные синдромы. Снижение секреции ФСГ и ЛГ приводит к нарушению развития фолликулов и, следовательно, недостаточной выработке яичниками эстрогенов. Вторичная гипоэстрогения, как правило, сопровождается гиперандрогенией, которая, в свою очередь, способствует возникновению вирильного синдрома, умеренно выраженного при гипоталамо-гипофизарных нарушениях.

Поскольку гипофиз ответствен и за обменные процессы, при поражении гипоталамо-гипофизарной области больных отличает характерный внешний вид: ожирение, лунообразное лицо, жировой фартук, стрии на животе и на бедрах, однако возможна и чрезмерная худоба со слабо выраженными вторичными половыми признаками. Ожирение и сильное похудание в результате нарушений гипоталамо-гипофизарной области усугубляют проявления гормональной дисфункции.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Аменорея на фоне потери массы тела в структуре вторичной аменореи среди подростков составляет до 25%. Нарушения возникают часто у эмоционально неустойчивых девочек-подростков и молодых девушек, соблюдающих косметическую низкокалорийную диету, нередко в сочетании с медикаментозными средствами (диуретиками, аноректиками, БАДами и др.), очистительными клизмами, интенсивными физическими нагрузками, и могут быть началом психического заболевания (нервной анорексии). Оценить границу между небольшой потерей массы тела, которая не отражается на состоянии здоровья, и началом заболевания практически невозможно, т.к. патологические состояния на фоне голодания развиваются постепенно, а хорошее самочувствие сохраняется длительное время. Кроме того, реакция организма на похудание индивидуальна, и даже небольшая потеря массы тела (на 3-10%) может привести к началу заболевания.

Патогенез аменореи на фоне потери массы тела связан с нарушением нейромедиаторного обмена ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ, а также уменьшением количества жировой ткани. Установлено, что первая менструация наступает при определенном количестве жировой ткани – 17% от массы тела, а регулярный менструальный цикл устанавливается при

22%. Быстрая потеря 10-15% жировой массы приводит к резкому прекращению менструаций. Вторичная аменорея – один из самых заметных признаков заболевания, что заставляет девушек обращаться именно к гинекологу, хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи; на фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания – брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем появляются раздражительность, агрессивность, развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде, что может быть признаком психических заболеваний, таких как нервная анорексия, начальная стадия юношеской шизофрении.

При осмотре отмечается резкое уменьшение подкожной жировой клетчатки при женском типе телосложения. Вторичные половые признаки развиты нормально. При гинекологическом исследовании обнаруживают умеренную гипоплазию наружных и внутренних половых органов.

Диагностика основывается на характерном анамнезе, связи начала заболевания с потерей массы тела; гормональные исследования характеризуются снижением ФСГ, ЛГ, эстрадиола.

Лечение определяется психоэмоциональным состоянием пациентки, обязательна консультация психиатра для исключения психических заболеваний (анорексии, шизофрении). При необходимости пациентку госпитализируют в стационар. Назначают высококалорийную диету, витамины группы В или поливитамины, психотропные средства. Восстановление менструального цикла возможно после нормализации массы тела и отмены психотропных препаратов, поскольку многие из них подавляют гонадотропную функцию гипофиза. При нормализации массы тела у 80% больных самостоятельно восстанавливается менструальный цикл, улучшается общее состояние и показатели гормонов крови возвращаются к норме. При отсутствии эффекта (сохранении аменореи) рекомендуют циклическую гормонотерапию натуральными эстрогенами и гестагенами (фемостон 2/10, климонорм, прогинова/эстрофем+дюфастон/утрожестан) в течение 3-6 мес., что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. Назначение комбинированных эстроген-гестагенных оральных контрацептивов (КОК) с целью «регуляции» менструального цикла не рекомендуется при гипогонадотропных аменореях, поскольку эти препараты усугубляют торможение гонадотропной секреции.

Психогенная аменорея является следствием психоэмоциональных нарушений (например, аменорея военного времени), характеризуется внезапным прекращением менструаций без предварительного периода олигоменореи, отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы (приливы), характерные для климакса.

Механизм развития психогенной аменореи связывают с повышением активности опиоидэргической системы и увеличением синтеза эндорфинов, а также повышением синтеза КТРГ (кортикотропин-рилизинг гормона) и активизацией коры надпочечников в ответ на сильный стресс. Вследствие этих процессов тормозится синтез ГнРГ, опосредованно – образование гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и половых стероидов яичников, выраженная гипоэстрогенемия приводит к развитию атрофических процессов в эндометрии, результатом которых и является аменорея.

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины. При гормональных исследованиях отмечается выраженное снижение уровня ФСГ, ЛГ, половых гормонов до базальных значений. Следует отметить, что при длительном течении такой аменореи в возрасте старше 40 лет она может перейти в раннюю менопаузу.

Лечение направлено на ликвидацию этиологического фактора – стресса, в результате чего восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарной системы. Гормональная терапия не требуется.

Синдром гиперторможения яичников (СГТЯ). Эта форма аменореи имеет ятрогенное происхождение, вызвана приемом лекарственных средств, а именно агонистов ГнРГ (золадекс, люкрин-депо и др.), производных андрогенов (даназол), длительным приемом КОК, пролонгированных гестагенов (депо-провера), т.е. препаратов, механизм действия которых состоит в торможении секреции гонадотропинов. Этот синдром чаще наблюдается у астеничных женщин, у которых в анамнезе позднее менархе, периодические задержки менструаций, олигоменорея, длительное ановуляторное бесплодие, т.е. признаки гипофункции яичников.

Клиника характеризуется вторичной аменореей, четко наступившей *после отмены* названных препаратов, при этом других проявлений гипоэстрогении – вегетативно-сосудистых симптомов, гипоплазии молочных желез, наружных и внутренних половых органов – как правило, не наблюдается.

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (прием антигонадотропных препаратов), данных гормонального исследования – уровни ФСГ,

ЛГ снижены, возможно повышение пролактина; при УЗИ – размеры матки и яичников соответствуют норме, толщина эндометрия не превышает 5-6 мм, фолликулярный аппарат визуализируется в виде мелких антральных фолликулов 8-10 мм в диаметре.

Лечение. Как правило, в течение 3 мес. менструальный цикл восстанавливается без лечения. При отсутствии менструации в течение указанного срока рекомендуется назначение гестагенов (дюфастон, утрожестан) на 10 дней, после отмены которых наступает менструальноподобная реакция. Затем проводят стимуляцию фолликулогенеза и овуляции кломифеном в дозе 50-100 мг с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й дни индуцированного гестагенами цикла. Контроль эффективности препарата осуществляют с помощью УЗИ – определение динамики роста доминантного фолликула и толщины эндометрия с 7-10 дня после приема кломифена. Как правило, достаточно 3-4 циклов стимуляции. При повышении уровня пролактина назначают бромокриптин (парлодел) или его аналоги, нормализация менструального цикла наступает через 3-4 недели лечения. Если аменорея наступила после приема КОК, после восстановления цикла в течение 1 года следует применять негормональные методы контрацепции.

Болезнь Иценко-Кушинга характеризуется повышением образования гипоталамусом кортиколиберина. Это вызывает активацию адренокортикотропной функции передней доли гипофиза вследствие гиперплазии базофильных клеток и в результате – гипертрофию и гиперфункцию надпочечников, избыточное образование глюкокортикостероидов и андрогенов. Следствием подобных гормональных нарушений становится гиперкортицизм, который приводит к гипокалиемическому ацидозу, усилению процессов гликонеогенеза, увеличению содержания сахара в крови и в итоге к стероидному диабету. Заболевание наблюдается в любом возрасте. У детей болезнь Иценко-Кушинга сопровождается вирилизацией различной выраженности, у взрослых в начале заболевания наблюдается аменорея, позже появляются признаки вирилизации. Характерно непропорциональное ожирение с отложением подкожной жировой клетчатки на лице, шее, верхней половине туловища. У больных лицо округлое, цианотично-красное. Кожа сухая, атрофичная, с мраморным рисунком и участками пигментации и акне. На груди, животе, бедрах багрово-красные полосы растяжения.

Диагностика основана на клинических проявлениях, данных гормональных исследований (повышение АКТГ, глюкокортикостероидов, анд-

рогенов), биохимического анализа сыворотки крови (гипергликемия, гипокалиемия). Лечение основного заболевания проводит эндокринолог.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шихана) развивается вследствие некротических изменений в гипофизе на фоне спазма и кровоизлияния в передней доле гипофиза после массивного послеродового кровотечения, а также септических послеродовых или послеабортных осложнений при несвоевременно и неадекватно проведенных лечебных мероприятиях. Этому может способствовать особенность кровоснабжения гипофиза, масса которого во время беременности увеличивается в 2 раза в жестком ложе турецкого седла. Предрасполагает к внутрисосудистому свертыванию крови также тяжелая преэклампсия и эклампсия. Частота синдрома Шихана среди вторичных аменорей составляет 0,1%.

Клиническая картина зависит от степени тяжести синдрома:

– *легкая форма* характеризуется слабостью, утомляемостью, тенденцией к гипотензии, выраженных гормональных нарушений не отмечают;

– *форма средней тяжести* сопровождается олигоменореей и ановуляторным бесплодием (гипогонадизм), пастозностью, сухостью кожи, утомляемостью, гипотензией (симптомы гипотиреоза);

– *при тяжелой форме* развивается клиника пангипопитуитаризма: выраженного гипотиреоза (микседема, сонливость, отеки, облысение, снижение памяти), гипокортицизма (гипотензия, адинамия, слабость, пигментация кожи), гипогонадизма (аменорея, бесплодие), агалактии (отсутствия образования молока вследствие снижения пролактина), анемии.

Следует отметить, что легкие и среднетяжелые формы, как правило, не диагностируются; все симптомы связываются с «усталостью после родов».

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (преэклампсия, кровотечение в родах, агалактия), снижения уровня тропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, пролактина), а также гормонов периферических желез (эстрадиола, прогестерона, тироксина, трийодтиронина, кортизола).

Лечение. В зависимости от тяжести симптомов и уровня периферических гормонов назначают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) глюкортикоидами, тироксином, при аменорее – половыми гормонами (фемостон 2/10, климонорм и др.) в циклическом режиме.

Синдром «пустого» турецкого седла. Частота этой патологии, по данным аутопсии, составляет до 5%, в основном у женщин (85%). «Пустое» турецкое седло образуется как следствие недостаточности диафрагмы седла, образованной твердой мозговой оболочкой. В диафрагме имеется отверстие, в которое входит ножка гипофиза, и в норме спинномозговая жидкость в полость седла не попадает. При недостаточности диафрагмы жидкость, окруженная паутинной оболочкой, через дефект в диафрагме попадает в ложе гипофиза и сдавливает его, постепенно приводя к уменьшению, а впоследствии и полной атрофии гипофиза.

Причинами образования «пустого» турецкого седла являются частые беременности, патологические роды, арахноидиты и арахноидальные кисты, некроз гранулем гипофиза, некроз и кровоизлияния в аденомы гипофиза.

Клиническая картина зависит от поражения тех или иных тропных функций передней доли гипофиза. Чаще всего наблюдают гипогонадотропные нарушения, а именно аменорею – до 70%, нарушения адренокортикотропной и тиреотропной функций бывают гораздо реже – до 6%, несахарный диабет – до 11%. Описаны случаи бессимптомного течения синдрома, когда «пустое» турецкое седло обнаруживалось только при аутопсии.

Лечение зависит от клинических проявлений. При аменорее назначают ЗГТ эстрогенами и гестагенами до возраста естественной менопаузы (50 лет).

Синдром гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы.

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2-рецепторами лактотрофов. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гор-

моном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона.

Причиной гиперпролактинемии могут быть как *анатомические*, так и *функциональные нарушения* в системе гипоталамус-гипофиз. Патогенез гиперпролактинемии заключается в нарушении тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина, вызванном дисфункцией гипоталамуса. Уменьшение содержания дофамина в гипоталамусе приводит к снижению уровня пролактинингибирующего фактора пролактостатина и увеличению количества циркулирующего пролактина. Непрерывная стимуляция секреции пролактина приводит к гиперплазии пролактотрофов, а затем могут сформироваться аденомы гипофиза.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается во время беременности и в период лактации, у практически здоровых женщин во время сна, после коитуса, физических нагрузок, а также при стрессе.

В 60% случаев ***патологическая гиперпролактинемия*** вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40% всех аденом гипофиза. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие *нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений* под влиянием фармакологических препаратов (галоперидол, метоклопрамид, сульпирид, резерпин, ингибиторы МАО, эстрогены) или других патологических состояний. Гиперпролактинемия возможна вследствие повреждения внутриматочных рецепторов при частых выскабливаниях слизистой оболочки тела матки, ручном обследовании стенок матки после родов. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия.

Механизм нарушения репродуктивной функции на фоне гиперпролактинемии заключается в следующем: в независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию.

Клиническая картина. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность.У женщин с гиперпролактинемией нередко наблюдается галакторея, причем она не всегда корре-

лирует с уровнем пролактина. Так, галакторея возможна и при нормальном его уровне, что связано с гиперчувствительностью рецепторов пролактина в молочной железе. Кроме галактореи у части женщин могут отмечаться симптомы мастопатии (боли, нагрубание молочных желез). Достаточно часто возникают нейропсихические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности, а также снижение либидо.

При гипотиреозе как возможной причине гиперпролактинемии отмечают характерные симптомы – сухость кожи, пастозность кожных покровов, выпадение волос, утомляемость в сочетании с (или без) галактореей.

Выделяют так называемую *бессимптомную гиперпролактинемию,* при которой повышен уровень биологически неактивного пролактина.

У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия.

Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, чаще по типу мигренозной, головокружения, повышение общего артериального и/или внутричерепного давления, сужение полей зрения.

Диагностика гиперпролактинемии включает изучение общего и гинекологического анамнеза, детальное общетерапевтическое обследование. Особого внимания заслуживает состояние эндокринной системы, главным образом, щитовидной железы и коры надпочечников.

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение *уровня пролактина в сыворотке крови.* Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлены не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же человека при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови. Поэтому большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум *двукратного* проведения лабораторного анализа. Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы – более 10000 мЕд/л (500 мг/л), при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение *феномена макропролактинемии.*При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G (так называемый макропролактин), обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов.

МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области. МРТ следует использовать после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения).В случаях невозможности выполнения МРТ, следует провести *компьютерную томографию* с высоким разрешением.

В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима *консультация офтальмолога* с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией.

При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма (длительная аменорея, бесплодие) целесообразно выполнение *рентгеновской остеоденситометрии* для диагностики остеопороза.

Учитывая многообразие этиологической структуры истинной гиперпролактинемии ***дифференциальная диагностика*** должна включать тщательный анамнез заболевания, инструментальное исследование органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина. Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется обследование функции щитовидной железы, почек, печени, исключение наличия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин.

При подозрении на развитие фармакологической гиперпролактинемии рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента.

Лечение гиперпролактинемии проводят с учетом ее формы.

Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов или назначения агонистов дофамина.

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза

Цели лечения:

– нормализация уровня пролактина;

– уменьшение размеров опухоли;

– устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;

– предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

Пациенты с симптоматической гиперпролактинемией, микро- или макропролактиномами требуют назначения лечения для предотвращения роста опухоли и минимизации последствий.

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – ***агонистов дофамина,*** при использовании которых снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры аденомы.

Каберголин (торг. – *достинекс, берголак*) – селективный агонист D_2-дофаминовых рецепторов. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг/нед., хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг/нед. Каберголин является препаратом *первой линии* как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.

Бромокриптин (парлодел) – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,5-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

Хинаголид (торг. – *норпролак*) – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Лечение проводится под динамическим контролем уровня пролактина в сыворотке крови, МРТ проводится не реже 1 раза в год (по показаниям – чаще). Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьше-

ния опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли. Риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня пролактина и длительности лечения.

Хирургическое лечение рекомендуется при неэффективности консервативной терапии. В случаях возобновления гиперпролактинемии после операции, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии. Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение транссфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы. Выполнение транссфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 80%. После аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем пролактина не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

К лучевой терапии следует прибегнуть в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или карциномах.

Для лечения ***функциональной гиперпролактинемии*** широко применяются агонисты дофамина – каберголин 0,5-1 мг/нед. 3-4 недели. Лечение бромокриптином начинают с назначения 1/2 таблетки в день во время еды, затем дозу увеличивают каждые два дня на 1/2 таблетки, доводя до 3-4 таблеток в день под контролем уровня пролактина крови и базальной температуры. При восстановлении овуляторных менструальных циклов дозу уменьшают до 1 таблетки в день; такое лечение проводят в течение 6-8 мес. Фертильность восстанавливается в 75-90% случаев. При ановуляции можно дополнительно с 5-го по 9-й день менструального цикла назначить кломифен, который стимулирует овуляцию, с последующим назначе-

нием гестагенов в лютеиновую фазу цикла. При наступлении беременности агонисты дофамина отменяют.

Яичниковые формы аменореи

Яичниковые формы аменореи обусловлены функциональными, органическими изменениями и врожденной патологией яичников. Наиболее частой причиной функциональных и морфологических нарушений наяичниковом уровне регуляции менструального цикла является *синдром поликистозных яичников* (СПКЯ). Снижение или истощение гормональной функции яичников отмечается при *синдроме резистентных яичников* (СРЯ) и *синдроме истощения яичников* (СИЯ). Органические изменения яичников, сопровождающиеся нарушением менструальной функции, обусловлены *гормонально-активными опухолями яичников.*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ, СПЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 6-9 до 20%. Среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ по данным различных исследований колеблется от 17 до 46%. У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая 72-82%, а у женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55-91% случаев.

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, патология структуры и функции яичников с весьма разнообразной клинической картиной, обусловленная как наследственными факторами, так и факторами внешней среды.Ведущими признаками СПКЯ являются:

– ***гиперандрогения;***

– ***менструальная и/или овуляторная дисфункция***(чаще хроническая ановуляция);

– ***поликистозная морфология яичников.***

Впервые СПКЯ был описан в 1935 году Штейном и Левенталем и впоследствии длительное время именовался по фамилиям этих ученых. В настоящее время общепринятым термином считается «синдром поликистозных яичников». С момента описания синдрома предложено много различных гипотез патогенеза, но ни одна из них не раскрыла до конца причин возникновения сложных эндокринных и метаболических нарушений.

Вопрос классификации СПКЯ также остается достаточно сложным. С 60-х гг. XX века в нашей стране принято разделять СПКЯ на две формы:

1) ***первичный СПКЯ*** (типичная форма или первичные ПКЯ, или болезнь ПКЯ, или синдром Штейна-Левенталя) формируется с периода менархе, характеризуется ***овариальной*** гиперандрогенией, хронической ановуляцией и первичным бесплодием;

2) ***вторичные ПКЯ*** являются исходом различной эндокринной патологии у женщин репродуктивного возраста: врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемии, метаболического синдрома, болезни Иценко-Кушинга и др. При этих эндокринопатиях также имеет место нарушение овуляции вследствие надпочечниковой (или смешанной) гиперандрогении, нарушения цирхоральной секреции ГнРГ и подавления синтеза гонадотропинов, а также сопутствующие метаболические нарушения, поэтому постепенно в яичниках развиваются морфологические изменения, характерные для первичного СПКЯ. Вторичные ПКЯ, связанные с гипоталамическими нарушениями, чаще формируются уже в репродуктивном возрасте после периода нормальной менструальной и генеративной функций, и сопровождаются ожирением висцерального типа, вторичным бесплодием и так называемыми гипоталамическими синдромами (головные боли, транзиторная гипертензия, нарушения сна, аппетита и др.).

Патогенез. В XX веке патогенез типичной формы СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя) связывали с генетически обусловленным дефицитом ферментов яичников (ароматаз), осуществляющих превращение андрогенов в эстрогены, и, как следствие, накоплением андрогенов в сыворотке крови (гиперандрогения). Однако многочисленные исследования показали, что патогенез заболевания значительно сложнее и дефицит ароматаз не является его ключевым моментом. Стероидогенез в яичниках регулируется гонадотропинами, ИПФР-1 и ферментами. Так, синтез андрогенов происходит в тека-клетках фолликулов и в строме яичников и регулируется ЛГ, ИПФР-1 и цитохромом Р450с17. Превращение андрогенов в эстрогены (ароматизация) происходит в гранулезных клетках фолликулов под действием цитохрома Р450-арома (ароматаза). Синтез этого энзима регулируется ФСГ (рис. 3.1).

Современные представления о патогенезе СПКЯ.

1. ***Повышение уровня ЛГ.*** Процесс формирования СПКЯ индуцируется в пубертатном возрасте нарушением цирхорального ритма секреции **ГпРГ** гипоталамусом. Причины этого до конца неизвестны, вероятны генетические нарушения, не исключается и роль инфекционно-токсических факторов, воздействующих в периоде полового созревания. Изменение

цирхоральной секреции **ГнРГ**, а также физиологическое повышение гормона роста приводят к увеличению синтеза ЛГ в гипофизе, однако пульсовой ритм секреции гонадотропинов, как в нормальной цикле, не устанавливается и ЛГ остается постоянно повышенным.Гиперстимуляция яичников ЛГ нарушает фолликулогенез, отсутствует овуляция, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и стромы, в которых увеличивается продукция андрогенов. В результате относительного дефицита ФСГ (по сравнению с ЛГ) снижается образование ароматаз и превращение андрогенов в эстрогены, происходит накопление андрогенов (гиперандрогения) и снижение эстрадиола (рис. 3.1). По принципу обратной отрицательной связи уменьшение уровня эстрадиола приводит к повышению базального уровня ЛГ, т.е. к хронической гиперсекреции ЛГ.

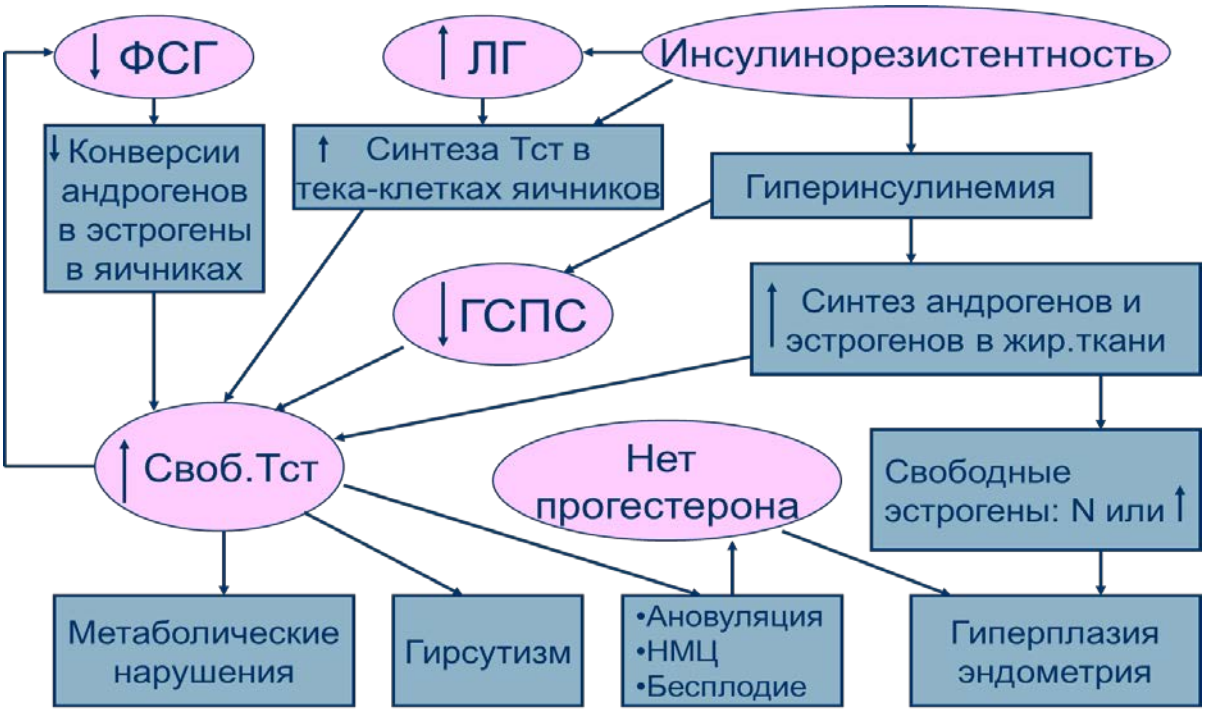


Рис. 3.1. Схема патогенеза СПКЯ

2. ***Инсулинорезистентность (ИР)*** **–** уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями – является важным механизмом гиперандрогении. Среди причин ИР выделяют генетическую предрасположенность к ее развитию (дефект рецепторов к инсулину на периферических тканях), а также изменение метаболизма инсулина в печени. Следствием ИР является компенсаторное повышение инсулина в крови – гиперинсулиемия. Сопутствующее ожирение, чаще висцерального типа, усугубляет резистентность тканей к инсулину, повышая его уровень. Инсулин стимулиру-

ет секрецию ИПФР. Инсулин и ИПФР-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках. Кроме того, инсулин подавляет в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению в крови свободных фракций андрогенов и эстрогенов (рис. 3.1).

3. ***Внегонадный синтез стероидов в жировой ткани*** происходит автономно, вне зависимости от гонадотропинов. Гиперпродукция андрогенов в жировой ткани у пациенток с висцеральным ожирением, встречающимся примерно в половине случаев, является еще одной причиной гиперандрогении при СПКЯ. При ожирении активируется и андрогенсинтезирующая функция надпочечников, вследствие повышенной продукции кортиколиберина и АКТГ. Повышение АКТГ стимулирует в надпочечниках продукцию не только андрогенов, но и кортизола, который усугубляет метаболические нарушения. Синтез эстрогенов (эстрона) в жировой ткани может служить причиной относительной гиперэстрогении и, как следствие, возникновения гиперплазии эндометрия и аномальных маточных кровотечений (рис. 3.1).

4. ***Генетически детерминированная дисрегуляция цитохрома P450c17*** –ключевого фермента синтеза андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках (рис. 3.3) – является, вероятно, причиной гиперандрогении при СПКЯ у пациенток с нормальной массой тела.

5. ***Хроническая ановуляция (ановуляторное бесплодие)*** при СПКЯ развивается, предположительно, вследствие нарушений механизмов селекции доминантного фолликула в условиях сниженного уровня ФСГ. Дефицит эстрадиола и хроническая ановуляция приводят к развитию гипотрофии эндометрия, что проявляется олиго- или аменореей и бесплодием.

6. ***Морфологические изменения в яичниках*** являются следствием эндокринных и метаболических нарушений, развиваются постепенно, выраженность их зависит от длительности первичного или вторичного СПКЯ; к ним относятся:

– двустороннее увеличение яичников в 2-6 раз (объем яичника более 10 $см^3$);

– гиперплазия тека-клеток и стромы яичников;

– наличие множества кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром менее 10 мм (при УЗИ эти фолликулы выглядят как множественные мелкие кисты, поэтому синдром и получил свое название);

– утолщение капсулы яичников.

Клиническая картина отличается многообразием и вариабельностью симптомов. Основными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие и андроген зависимые дерматопатии (гирсутизм, угревая сыпь и др.), а у 50% – ожирение, возникшее с возраста менархе.

Менструальная и генеративная функции характеризуются своевременным возрастом менархе (12-13 лет). У подавляющего большинства пациенток наблюдается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (70%), реже возникают аномальные маточные кровотечения (7-9%). Вторичная аменорея (до 30%) встречается у нелеченных женщин старше 30 лет при сопутствующем ожирении, а у пациенток с нормальной массой тела наблюдается с возраста менархе и не зависит от длительности ановуляции. Для большинства характерно первичное ановуляторное бесплодие – один из важных критериев СПКЯ. Примерно у 10% больных наступают спонтанные или индуцированные кломифеном беременности, нередко заканчивающиеся самопроизвольным прерыванием на ранних сроках.

Гирсутизм характеризуется различной степенью выраженности – от наличия единичных стержневых волос до множественных «полей» оволосения в андрогензависимых зонах (лицо, грудь, белая линия живота, спина, внутренняя поверхность бедер. *Угревая сыпь* наблюдается нечасто, в основном на лице и спине.

Ожирение встречается у половины пациенток с СПКЯ, чаще висцерального типа с преимущественным отложением подкожной жировой клетчатки в области передней брюшной стенки и мезентерия (у 80% больных с СПКЯ и ожирением). Висцеральный тип ожирения чаще всего сопровождается ИР. Одним из проявлений ИР является наличие «негроидного акантоза»: участки гиперпигментации кожи в местах трения (паховая, подмышечная область и др.).

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие избыточного веса или ожирения. Наряду с репродуктивными нарушениями, СПКЯ, особенно его классический фенотип, ассоциирован с ИР, нарушением толерантности к углеводам (НТГ), сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями, что определяет отдаленные последствия этого заболевания.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клиническихи лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной,овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощьюультрасонографии.

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского обществ арепродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003), которые предполагают достаточными наличие *любых 2-х из 3-х признаков:* ***олиго-/ановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ*** (послеисключения других заболеваний со сходной симптоматикой).

Олиго-/ановуляция диагностируется на основании анамнеза (нарушения МЦ по типу олигоменореи с менархе, эпизоды аменореи, первичное бесплодие); отсутствия пика прогестерона в лютеиновой фазе цикла; монофазной базальной температуры; отсутствия ультразвуковых признаков овуляции (отсутствие доминантного фолликула в 1-й фазе цикла, нарастания толщины эндометрия в динамике цикла, отсутствие желтого тела во 2-й фазе) в 2-х из 3-х циклов.

Степень выраженности *гирсутизма* определяется по шкале Ферримана-Голлвея – по сумме баллов подсчитывают гирсутное число (рис. 3.2). *Биохимическая гиперандрогения* подтверждается исследованием концентрации *общего тестостерона*, а также вычислением свободной фракции тестостерона (отношение общего прогестерона к ГСПГ) – *индекса свободных андрогенов (ИСА).* Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, ДГЭА-С и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ.

При бимануальном гинекологическом исследовании определяется двустороннее увеличение яичников в 2-6 раз, яичники плотной консистенции, безболезненные. Размеры матки в пределах нормы или несколько уменьшены. При оценке ТФД отсутствуют симптомы «зрачка», «папоротника», симптом «натяжения шеечной слизи» не превышает 3-4 см, КПИ снижен, что указывает на снижение уровня эстрогенов вследствие ановуляции.

Ультразвуковые признаки СПКЯ:

- объем яичников (хотя бы одного) более 10 $см^3$;
- наличие 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм;
- увеличение площади гиперэхогенной стромы.

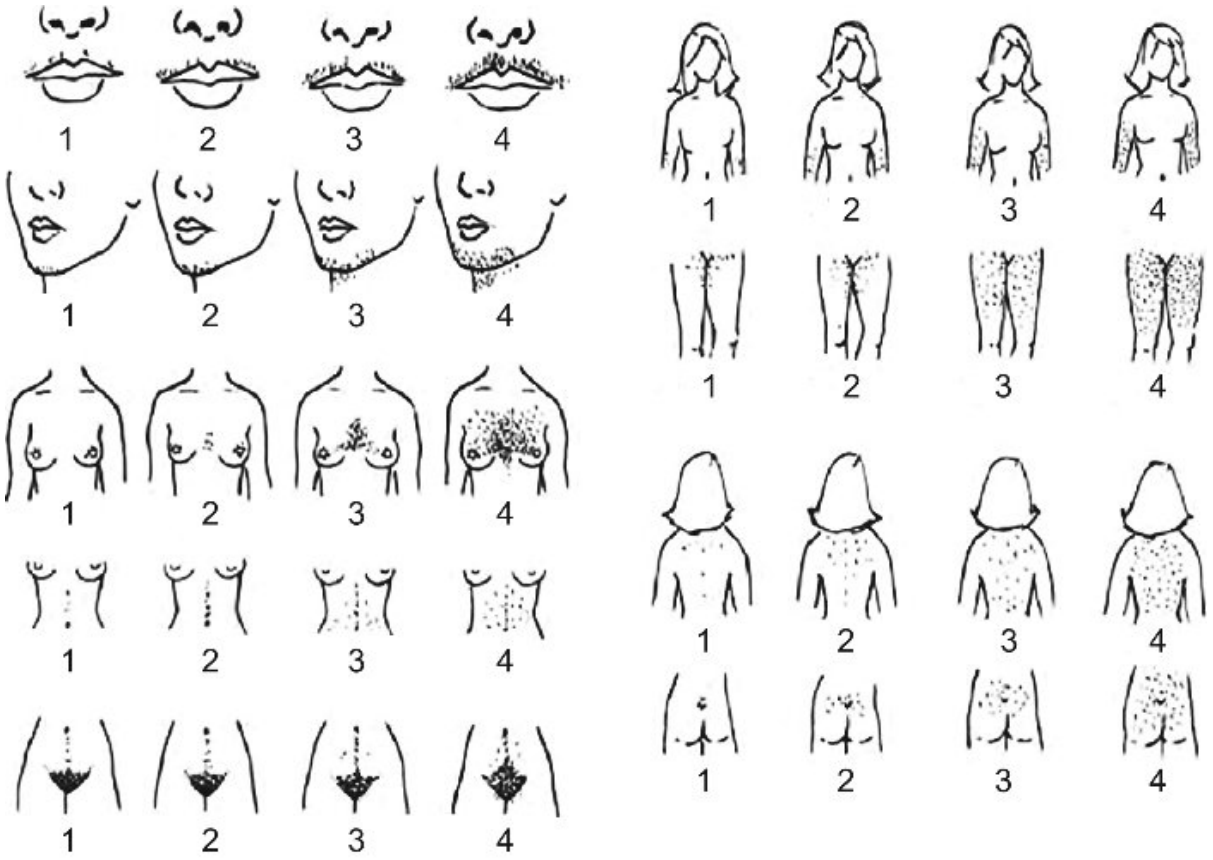


Рис. 3.2. Шкала Ферримана-Голлвея: норма – до 7 баллов;
пограничное оволосение – 8-14 баллов; выраженный гирсутизм – свыше 14 баллов

Дополнительные критерии диагностики. Степень и тип ожирения определяются по значению ИМТ и окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соответственно. Для определения ИМТ используют формулу Кетле – (вес в кг)/(рост в м)^2. Нормальные значения ИМТ соответствуют 20-25, избыточный ИМТ – 26-30, ожирение – при ИМТ выше 30. Об абдоминальном типе ожирения у женщин свидетельствует ОТ больше 88 см, ОТ/ОБ более 0,85.

У больных с избыточной массой тела или ожирением определяют также уровень инсулина и глюкозы натощак, проводят пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Для косвенной оценки ИР используют индекс HOMA = инсулин (натощак) × глюкоза (натощак) / 22,5. Значение индекса HOMA более 2,5 является маркером ИР.

Гормональные исследования являются важными, но не главными в диагностике СПКЯ. Гормональный спектр у большинства больных СПКЯ характеризуется:

- повышением ЛГ более 10 мМЕ/мл;
- увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5;

– повышением уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, снижением ГСПС и повышением ИСА;

– у некоторых больных – повышением 17-ОНП и ДГЭА-С;

– у трети пациенток – повышение уровня пролактина.

Типичная *лапароскопическая картина яичников* при СПКЯ: увеличенные размеры (до 5-6 см в длину и 4 см в ширину), сглаженная, утолщенная, жемчужно-белесоватая капсула. Отсутствие просвечивающих мелких фолликулярных кист и стигм овуляции свидетельствует о выраженной толщине капсулы яичников, что иногда затрудняет биопсию.

Дифференциальная диагностика СПКЯ прежде всего предполагает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников.

Критерием диагностики гипотиреоза является повышение уровня ТТГ выше его нормальных значений и снижение концентраций свободной фракции тироксина. Снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы(обычно менее 0,1 мЕД/л), свидетельствует о гипертиреозе.

Диагностика гиперпролактинемии основывается на определении пролактина сыворотке крови.

Основным критерием диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла до 8:00 утра) более 4 нг/мл или 13 нмоль/л. При СПКЯ повышение 17-ОНП обычно не превышает 2 нг/мл.

Поскольку клинические проявления СПКЯ достаточно неспецифичны, рекомендуется также исключение ряда других заболеваний, имеющих сходные симптомы (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Заболевания и состояния,
некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПКЯ

Заболевания и состояния	**Клинические проявления**	**Тесты, для проведения дифференциальной диагностики с СПКЯ**
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	ХГЧ в сыворотке крови или в моче (позитивный)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса и ИМТ, интенсивные физические нагрузки в анамнезе, нехарактерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выяв-	ЛГ и ФСГ в сыворотке крови снижены или на нижней границе нормы, Эстрадиол сыворотки крови снижен

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, для проведения дифференциальной диагностики с СПКЯ
	ляются мульти-фолликулярные яичники	
Преждевременная овариальная недостаточность (синдром истощения яичников)	Аменорея сочетается с симптомам и эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови повышен, эстрадиол сыворотки крови снижен
Андроген-продуцирующие опухоли яичников, надпочечников	Вирилизация, включая изменения голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию, быстрая манифестация симптомов	Тестостерон, ДГЭА-С сыворотки крови значительно повышены Ультрасонография яичников МРТ надпочечников
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушение толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче повышен, Кортизол в слюне в ночные часы повышен, Супрессивный ночной тест с дексаметазоном недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром.
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток	Свободный ИФР-1 в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

Лечение пациенток с СПКЯ – комплексное, направленное на основные звенья патогенеза заболевания, включает следующие задачи:

– нормализация массы тела и метаболических нарушений;

– стимуляция овуляции и восстановление генеративной функции;

– лечение нарушений менструального цикла и гиперпластических процессов эндометрия;

– лечение клинических проявлений гиперандрогении (гирсутизма, угревой сыпи).

Независимо от конечной цели лечения первым этапом являются нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений.

Терапевтическая модификация образа жизни, включающая физические упражнения и диету, эффективна для снижения веса, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа и рекомендуется у пациенток с СПКЯ для лечения ожирения и избыточной массы тела. Снижение веса у пациенток с СПКЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно – углеводного обмена).

При наличии у пациенток нарушений углеводного обмена (ИР, НТГ, СД) проводится терапия метформином (глюкофаж, сиофор) в дозе 1000-1500 мг/сут под контролем индекса HOMA. Длительность лечения составляет 3-6 мес., в том числе на фоне стимуляции овуляции. Метформин приводит к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП, не влияя на функцию β-клеток поджелудочной железы. При плохой переносимости метформина возможно назначение росиглитазона (авандия) в дозе 4-8 мг/сут.

С целью лечения ожирения наряду с гипокалорийной диетой возможно использование сибутрамина или орлистата. При ИМТ более 40 или 35 кг/м^2 при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуется применение бариатрической хирургии.

Стимуляция овуляции проводится у пациенток, планирующих беременность, после нормализации метаболических нарушений. Существует несколько схем стимуляции овуляции у больных СПКЯ: ребаунд-эффект супрессивной терапии (эффект на отмену препаратов, подавляющих синтез гонадотропинов), использование кломифена, гонадотропных препаратов, хирургическая стимуляция овуляции.

У больных с ожирением и ИР, объем ПКЯ которых превышает 20 см^3, имеющих в сыворотке крови высокие уровни ЛГ, инсулина и АМГ (маркер потенциального «ответа» яичников на стимуляцию овуляции) высок риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Поэтому им рекомендована *супрессивная терапия* агонистами ГнРГ (люкрин-депо, бусерелин-депо) в течение 6 мес. или комбинированными оральными эстроген-гестагенными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (ярина, мидиана, джес) в непрерывном или циклическом режиме в течение 4-6 мес. После отмены препаратов ожидается *ребаунд-эффект стимуляции овуляции,* после которой во 2-й фазе менструального цикла назначаются гестагены на 10 дней – дидрогестерон (дюфастон) 20 мг/сут. или микронизиро-

ванный прогестерон (утрожестан, ипрожин, праджисан) 200 мг/сут. Контроль за овуляцией осуществляется с помощью УЗИ – рост доминантного фолликула в динамике цикла, нарастание толщины эндометрия, наличие желтого тела на 21-23 дни цикла. При отсутствии овуляции вторым этапом проводится стимуляция кломифеном в дозе 50-100 мг/сут. с поддержкой 2-й фазы цикла гестагенами. При отсутствии эффекта от терапии кломифеном (отсутствие овуляции и/или беременности) больным с высоким риском СГЯ проводят хирургическую стимуляцию овуляции.

Стимуляция овуляции кломифеном проводится в качестве первого этапа терапии пациенткам с низким риском СГЯ (небольшие размеры яичников по УЗИ, незначительное повышение ЛГ, нормальная масса тела и уровень инсулина). Кломифен – синтетический модулятор эстрогеновых рецепторов, антиэстроген, блокирует рецепторы эстрадиола на всех уровнях РС. После отмены кломифена по механизму обратной связи происходит увеличение секреции гонадолиберина, что нормализует уровни ЛГ и ФСГ и, соответственно, овариальный фолликулогенез. Таким образом, кломифен не стимулирует яичники непосредственно, а действует через ГГС. Кломифен назначается с 5-го по 9-й дни цикла по 50 мг/сут. под контролем УЗИ и базальной температуры, после овуляции назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут., утрожестан 200 мг/сут.) в течение 10 дней. При отсутствии овуляции дозу кломифена можно увеличивать в каждом последующем цикле на 50 мг, максимальная доза – 150 мг/сут. При отсутствии овуляции в течение 3-х циклов на максимальной дозе препарата (100-150 мг) пациентку можно считать резистентной к кломифену и необходимо использовать другие методы стимуляции овуляции.

Стимуляция овуляции гонадотропинами – второй этап терапии у пациенток, резистентных к кломифену. Гонадотропины являются прямыми стимуляторами овуляции, в настоящее время наиболее часто используется поколение рекомбинантных аналогов гонадотропинов, содержащих чистый ФСГ (пурегон, гонал Ф) или ЛГ (луверис), а также аналог ЛГ – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). При использовании гонадотропинов повышены риски СГЯ, многоплодной беременности, поскольку нередко они вызывают созревание и овуляцию нескольких фолликулов. Терапия проводится под строгим трансвагинальным УЗ-мониторингом роста фолликулов для своевременного прекращения стимуляции, чтобы предотвратить СГЯ.

Начинают стимуляцию с дозы 50-100 МЕ рФСГ, вводят подкожно ежедневно, начиная со 2-го дня менструального цикла, при отсутствии доминантного фолликула (более 10 мм) на 5-6 день стимуляции дозу увеличивают на 50 МЕ, максимальная доза – 200 МЕ, длительность стимуляции не должна превышать 28 дней. При наличии хотя бы одного фолликула диаметром более 17 мм проводится инициация овуляции путем однократного внутримышечного введения ХГЧ в дозе 5-10 тыс. ЕД. После овуляции с целью поддержки желтого тела и полноценной секреторной трансформации эндометрия назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут., утрожестан 200 мг/сут.) в течение 10 дней.

Хирургический метод стимуляции овуляции – ***клиновидная резекция яичников*** (клиновидное иссечение от 1/2 до 2/3 объема яичников с захватом гиперплазированной стромы) была предложена еще в 30-е годы XX века и была наиболее распространена до внедрения в практику кломифена. В настоящее время наряду с клиновидной резекцией широко внедрены и используются более щадящие методики хирургической стимуляции овуляции – ***каутеризация*** (дриллинг) яичников при помощи различных энергий (термо-/электро-/лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом.В некоторых случаях проводится ***эндокоагуляция стромы по типу демедулляции*** – выпаривание гиперплазированной стромы яичников монополярным электродом с максимальным сохранением коркового слоя. Эти операции, независимо от объема вмешательства, выполняются лапароскопическим доступом с использованием современного хирургического оборудования, противоспаечных барьеров, что значительно снижает риск развития спаечного процесса в малом тазу и последующего перитонеального бесплодия, чрезмерной карбонизации (ожога) ткани яичников, снижения овариального резерва.

Все методы хирургической стимуляции овуляции сводятся к ***максимальному удалению или разрушению андрогенсекретирующей стромы ПКЯ***, в результате уменьшается продукция андрогенов, внегонадный синтез эстрона из тестостерона, нормализуется чувствительность гипофиза к гонадолиберину. В послеоперационном периоде через 3-5 дней наблюдается менструальноподобная реакция, а через 2 недели – овуляция. Отсутствие овуляции в течение 2-3 менструальных циклов после операции требует назначения кломифена по стандартной схеме. Как правило, беременность наступает в течение 6-12 мес., в дальнейшем частота наступления беременности уменьшается.

При неэффективности перечисленных методов стимуляции овуляции с целью восстановления генеративной функции используются методы вспомогательной репродукции (ЭКО и др.), особенно у женщин старше 35 лет.

Лечение женщин, не планирующих беременность, направлено на восстановление менструального цикла, лечение гирсутизма и профилактику отдаленных последствий СПКЯ, ухудшающих качество жизни.

Лечение нарушений менструального цикла, гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ). Наиболее эффективна монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КОК – комбинорованные оральные контрацептивы, трансдермальный пластырь, вагинальное кольцо) и является первойлинией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне. Эффективность контрацептивов обусловлена ***подавлением секреции ЛГ***, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент препаратов способствует ***повышению уровней ГСПГ,*** что, в свою очередь, способствует снижению уровней свободно циркулирующего тестостерона; прогестаген в составе некоторых контрацептивов (ярина, мидиана, диане-35, джес) может осуществлять ***конкурентное взаимодействие с 5а-редуктазой*** на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, прогестины ***снижают продукцию надпочечниковых андрогенов,*** по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ.

При выявлении гиперплазии эндометрия, подтвержденного гистологическим исследованием, проводится гормональная терапия, направленная на подавление гонадотропной функции гипофиза, фолликулогенеза в яичниках и снижение эндогенного синтеза половых стероидов, местное действие гормональных препаратов заключается в подавлении пролиферативных процессов в эндометрии и в конечном итоге приводит к развитию его атрофии. С этой целью назначаются ***эстроген-гестагенные прогестины*** (ярина, мидиана, джес, нова-ринг и др.) в циклическом режиме длительно, ***прогестагены*** (дюфастон, утрожестан, норколут) в пролонгированном режиме (с 5-го по 25-й дни цикла) или ***агонисты ГнРГ*** (бусерелин-лонг, декапептил, люкрин-депо) в течение 6 мес. Гормональная терапия проводится на фоне коррекции метаболических нарушений (гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии). В противном случае закономерны рецидивы ГПЭ и маточных кровотечений, что связано с ролью жировой ткани в стероидогенезе, а также гиперинсулинемии, которая усугубляет имеющиеся эндокринные нарушения при СПКЯ.

Лечение андрогензависимых дерматопатий направлено на блокаду роста новых волос, но не стабилизирует их рост, поэтому оно наиболее эффективно, когда начинается в молодом возрасте и сочетается с косметическими методами (фотоэпиляция). Медикаментозное лечение проявлений гиперандрогении направлено на уменьшение продукции андрогенов, ускорение метаболизма тестостерона, блокаду андрогеновых рецепторов, подавление активности фермента 5α-редуктазы, вовлеченного в периферическую конверсию тестостерона в более активный дигидротестостерон.

С целью лечения гирсутизма и угревой сыпи наиболее часто используются ***КОК с антиандрогенным эффектом,*** подавляющие синтез ЛГ в гипофизе и, соответственно, андрогенов в яичниках и блокирующие рецепторы к тестостерону в волосяных фолликулах и сальных железах (ярина, мидиана, диане-35, джес). КОК назначаются в циклическом режиме:

– 21/7 – 21 день приема по 1 таблетке в сутки, затем 7-дневный перерыв (диане-35, ярина, мидиана);

– 24/4 – 24 дня приема гормональноактивных таблеток с последующим 4-дневным приемом таблеток плацебо (джес).

Возможно назначение КОК и в пролонгированном режиме – 3-4 блистера подряд без перерывов (63-84 таблетки) либо джесфлэкс без перерывов до 120 дней, затем перерыв от 4 до 7 дней, затем курс повторяют.

При наличии противопоказаний или плохой переносимости КОК рекомендуются ***антиандрогенные препараты:*** спиронолактон 50-100 мг в день, ципротерона ацетат50-100 мг в день в циклическом или непрерывном режиме.

Выраженным антиандрогенным действием обладают ***агонисты ГнРГ*** (люкрин-депо, золадекс, бусерелин-депо и др.), благодаря способности оказывать антигонадотропный эффект и подавлять ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках. Эти препараты наиболее эффективны у пациенток с метаболическими нарушениями, а также при наличии сопутствующих гинекологических заболеваний (менометроррагии, эндометриоз, миома матки, ГПЭ). Высокая стоимость этих препаратов и побочные эффекты, вызванные эстрогенным дефицитом (приливы жара, сухость слизистых мочеполовой системы, снижение минеральной плотности костной ткани), ограничивают их широкое применение.

Синдром резистентных яичников. В редких случаях недостаточность яичников может быть обусловлена синдромом резистентных яичников (СРЯ; синдром Сэвиджа). У женщин моложе 35 лет отмечаются аме-

норея, бесплодие, микро- и макроскопически неизмененные яичники при высоком уровне гонадотропинов. Вторичные половые признаки развиты нормально.

Причины возникновения СРЯ не изучены; предполагается аутоиммунная природа данной патологии. Известно, что гипергонадотропная аменорея может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями: болезнью Хашимото, миастенией, алопецией, тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемией. Резистентность яичников к высокому уровню гонадотропинов, возможно, связана с аномальностью молекулы ФСГ или отсутствием у гормона биологической активности. Большая роль отводится внутрияичниковым факторам, участвующим в регуляции функции яичников. Есть данные о влиянии ятрогенных факторов – радиорентгенотерапии, цитотоксичных препаратов, иммунодепрессантов, оперативных вмешательств на яичниках. Развитию резистентных яичников может способствовать поражение ткани яичника при туберкулезе, паротите, саркоидозе.

Клиническая симптоматика и диагностика. Начало заболевания большинство больных связывают со стрессом, тяжелыми вирусными инфекциями. Первая менструация, как правило, наступает своевременно, а через 5-10 лет развивается аменорея, но у 84% больных в последующем эпизодически бывают менструации. Беременности и роды отмечаются у 5% больных. Больные с СРЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания, с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. Периодически они ощущают приливы жара к голове.

При обследовании по тестам функциональной диагностики у них выявляются признаки гипофункции яичников: истончение слизистых оболочек вульвы и влагалища, слабоположительный феномен «зрачка», низкие показатели КПИ (от 0 до 25%). При гинекологическом исследовании, эхографии, лапароскопии матка и яичники несколько уменьшены. Большинство авторов считают, что диагноз СРЯ можно поставить только после лапароскопии и биопсии яичников с последующим гистологическим исследованием, при котором обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы. При лапароскопии в яичниках видны просвечивающие фолликулы. Гормональные исследования свидетельствуют о высоком уровне ФСГ и ЛГ в плазме крови. Уровень пролактина соответствует норме. Большую диагностическую ценность имеют гормональные пробы. Снижение уровня ФСГ при введении эстрогенов и повышение уровня ФСГ

и ЛГ в ответ на введение люлиберина свидетельствуют о сохранности механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами.

Лечение СРЯ представляет большие трудности. При лечении гонадотропинами получены противоречивые данные. Одни авторы отмечали увеличение фолликулов и менструальноподобные выделения на фоне введения ФСГ и ЛГ, другие – лишь рост фолликулов (пустые фолликулы) без повышения уровня эстрогенов крови. Назначение эстрогенов основано на блокаде эндогенных гонадотропинов и последующем ребаунд-эффекте (эффект отражения). Кроме того, эстрогены увеличивают количество гонадотропных рецепторов в яичниках и, возможно, таким образом усиливают реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины. Восстановление генеративной функции возможно лишь с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО донорской яйцеклетки).

Синдром истощения яичников (СИЯ) – патологический симптомокомплекс, включающий вторичную аменорею, бесплодие, вегетососудистые нарушения у женщин моложе 38 лет с нормальной в прошлом менструальной и репродуктивной функцией.

Этиология и патогенез. Ведущей причиной считают хромосомные аномалии и аутоиммунные расстройства, выражающиеся в малых врожденных яичниках с дефицитом фолликулярного аппарата, пре- и постпубертатной деструкции зародышевых клеток, первичном поражении ЦНС и гипоталамической области. СИЯ – генерализованный аутоиммунный диатез. В возникновении СИЯ играет роль множество факторов, в анте- и постнатальном периоде приводящих к повреждению и замещению гонад соединительной тканью. Видимо, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (радиация, различные лекарственные препараты, голодание, гипо- и авитаминоз, вирус гриппа и краснухи) могут способствовать развитию СИЯ. У большинства больных неблагоприятные факторы действовали в период внутриутробного развития (гестоз, экстрагенитальная патология у матери). Начало заболевания часто связано с тяжелыми стрессовыми ситуациями, инфекционными заболеваниями. СИЯ может иметь наследственный характер: у 46% больных родственницы отмечали нарушение менструальной функции – олигоменорею, ранний климакс.

Клиническая картина. Началом заболевания считается аменорея или гипо-, опсо-, олигоменорея с последующей стойкой аменореей, которая сопровождается типичными для постменопаузы вегетативно-сосудис-

тыми проявлениями – приливами, потливостью, слабостью, головной болью, нарушением трудоспособности. На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в молочных железах и половых органах. Больные с СИЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания. Ожирение не характерно.

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картине. Менархе своевременное, менструальная и репродуктивная функции не нарушаются в течение 10-20 лет. Пониженная функция яичников обусловливает выраженную стойкую гипоэстрогению: отрицательный симптом «зрачка», монофазную базальную температуру, низкие показатели КПИ (0-10%). Гормональные исследования также свидетельствуют о резком снижении функции яичников: уровень эстрадиола практически соответствует таковому у молодых женщин после овариоэктомии. Уровень гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) резко повышен. Активность пролактина в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин.

Гинекологическое и дополнительные методы исследования обнаруживают уменьшение матки и яичников. При УЗИ, помимо уменьшения матки, отмечается резкое истончение ее слизистой оболочки матки при измерении М-Эхо. При лапароскопии также обнаруживаются маленькие, «морщинистые» яичники желтоватого цвета; желтое тело отсутствует, фолликулы не просвечивают. Ценный диагностический признак – отсутствие фолликулярного аппарата, подтвержденное гистологическим исследованием биоптатов яичников.

Для углубленного изучения функционального состояния яичников используют гормональные пробы. Проба с циклическим назначением эстрогенов (I фаза) и гестагенов (II фаза) сопровождается менструальноподобной реакцией через 3-5 дней после завершения пробы и значительным улучшением общего состояния. Признаков органического поражения ЦНС нет.

Лечение больных с СИЯ направлено на профилактику и терапию эстрогендефицитных состояний – назначаются препараты для заместительной гормональной терапии (фемостон 2/10, климонорм, климен и др.). При бесплодии возможно только применение вспомогательной репродуктивной технологии – ЭКО с донорской яйцеклеткой. Стимуляция истощенного фолликулярного аппарата яичников нецелесообразна и небезразлична для здоровья женщины. Больным с СИЯ показана заместительная гормонотерапия до возраста естественной менопаузы.

Надпочечниковые формы аменореи

Нарушения функции надпочечников, приводящие к изменениям менструальной функции, могут быть функциональными, анатомическими и врожденными. Больные с опухолью надпочечников лечатся у эндокринологов.

Синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм) характеризуется избыточной выработкой гормонов надпочечниками – кортизола, андрогенов, что обусловливает характерную клиническую картину, напоминающую болезнь Иценко-Кушинга, и приводит к нарушению менструального цикла. Синдром может быть следствием функциональных, органических изменений коры надпочечников, избыточной продукции АКТГ гипофизом, реже он обусловлен гормонально-активными злокачественными новообразованиями других органов (легких, тимуса, щитовидной железы, поджелудочной железы и др.), способных секретировать АКТГ-подобное вещество. В основе синдрома лежит избыточная продукция глюкокортикостероидов, что приводит к нарушению углеводного обмена и усилению метаболизма белков, особенно в мышечной и костной ткани.

Основные ***клинические проявления*** и их выраженность зависят от вида и гормональной активности опухоли надпочечника. Наиболее выражены ранние симптомы вирилизации и аменорея при глюкоандростероме. Обращает на себя внимание внешний вид больной: «лунообразное» лицо багрово-красного цвета, отложения жира в подкожной клетчатке в области шеи и плечевого пояса наряду с атрофией мускулатуры конечностей и мышц передней брюшной стенки. Кожа сухая, со склонностью к гиперкератозу, на коже живота, груди и бедер стрии багрово-цианотичного цвета, гиперпигментация кожи локтей и кожных складок. Резко выражена АГ, отмечается диффузный или системный остеопороз, приводящий к деформации и переломам костей, кифосколиозу и сколиозу, более выраженных в поясничном и грудном отделах позвоночника. За счет компрессии позвонков пациенты становятся сутулыми и меньше ростом. У детей с синдромом Иценко-Кушинга наблюдается отставание в росте, вызванное замедлением развития эпифизарных хрящей. Гиперандрогения у женщин, сопровождающая синдром Иценко-Кушинга, вызывает развитие вирилизации, гирсутизма, нарушений менструального цикла, аменореи, бесплодия.

Диагностика основана на определении экскреции кортизола в суточной моче: повышение кортизола в 3-4 раза и более свидетельствует о достоверности диагноза синдрома или болезни Иценко–Кушинга. Прово-

дят малую дексаметазоновую пробу: в норме прием дексаметазона снижает уровень кортизола более чем в половину, а при синдроме Иценко-Кушинга снижения не происходит. Дифференциальную диагностику между болезнью и синдромом Иценко-Кушинга позволяет провести большая дексаметазоновая проба. При болезни Иценко-Кушинга прием дексаметазона приводит к снижению концентрации кортизола более чем в 2 раза от исходного; при синдроме снижения кортизола не происходит.

В моче повышено содержание 11-ОКС (11-оксикетостероидов) и снижено количество 17-КС. В крови гипокалиемия, увеличение количества гемоглобина, эритроцитов и холестерина. Для определения источника гиперкортицизма (двусторонняя гиперплазия надпочечников, аденома гипофиза, кортикостерома) проводится МРТ или КТ надпочечников и гипофиза, сцинтиграфия надпочечников. С целью диагностики осложнений синдрома Иценко-Кушинга (остеопороза, компрессионных переломов позвонков, перелома ребер) проводится рентгенография и КТ позвоночника, грудной клетки. Биохимическое исследование показателей крови диагностирует электролитные нарушения, стероидный сахарный диабет и др.

Лечение больных синдромом Иценко-Кушинга проводится в эндокринологическом стационаре. При этом заболевании клинические проявления гиперандрогении, нарушения менструального цикла и бесплодие отодвигаются на второй план гипергликемией, гипертензией, атрофией мышц, остеопопрозом и другими тяжелыми симптомами основного заболевания.

При ятрогенной (лекарственной) природе синдрома Иценко-Кушинга необходима постепенная отмена глюкокортикоидов и замена их на другие иммунодепрессанты. При эндогенной природе гиперкортицизма назначаются препараты, подавляющие стероидогенез (аминоглютетимид, митотан).

При наличии опухолевого поражения надпочечников, гипофиза, легких проводится хирургическое удаление новообразований, а при невозможности – одно- или двусторонняя адреналэктомия (удаление надпочечника) или лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области. Лучевую терапию часто проводят в комбинации с хирургическим или медикаментозным лечением для усиления и закрепления эффекта.

Симптоматическое лечение при синдроме Иценко-Кушинга включает применение гипотензивных, мочегонных, сахароснижающих препаратов, сердечных гликозидов, биостимуляторов и иммуномодуляторов, антидепрессантов или седативных средств, витаминотерапию, лекарственную

терапию остеопороза. Проводится компенсация белкового, минерального и углеводного обмена. Послеоперационное лечение пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, перенесших адреналэктомию, состоит в постоянной заместительной гормональной терапии.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) – вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, вызывающая ложный женский гермафродитизм; аутосомно-рецессивное заболевание, следствие ***врожденного дефицита фермента 21-гидроксилазы***, приводящего к нарушению синтеза стероидов в надпочечниках на этапе превращения 17-ОН-прогестерона в дезоксикортизол (рис. 3.3). При этом увеличивается синтез 17-ОН-прогестерона и андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-С, андростендиона, тестостерона). Избыточное выделение андрогенов надпочечниками тормозит выделение гонадотропинов, следствием чего является нарушение роста и созревания фолликулов в яичниках, со временем возможно формирование вторичных ПКЯ. Дефицит 21-гидроксилазы в большинстве случаев не полный (80%), а частичный, поэтому симптомов недостатка кортизола при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) не наблюдается.

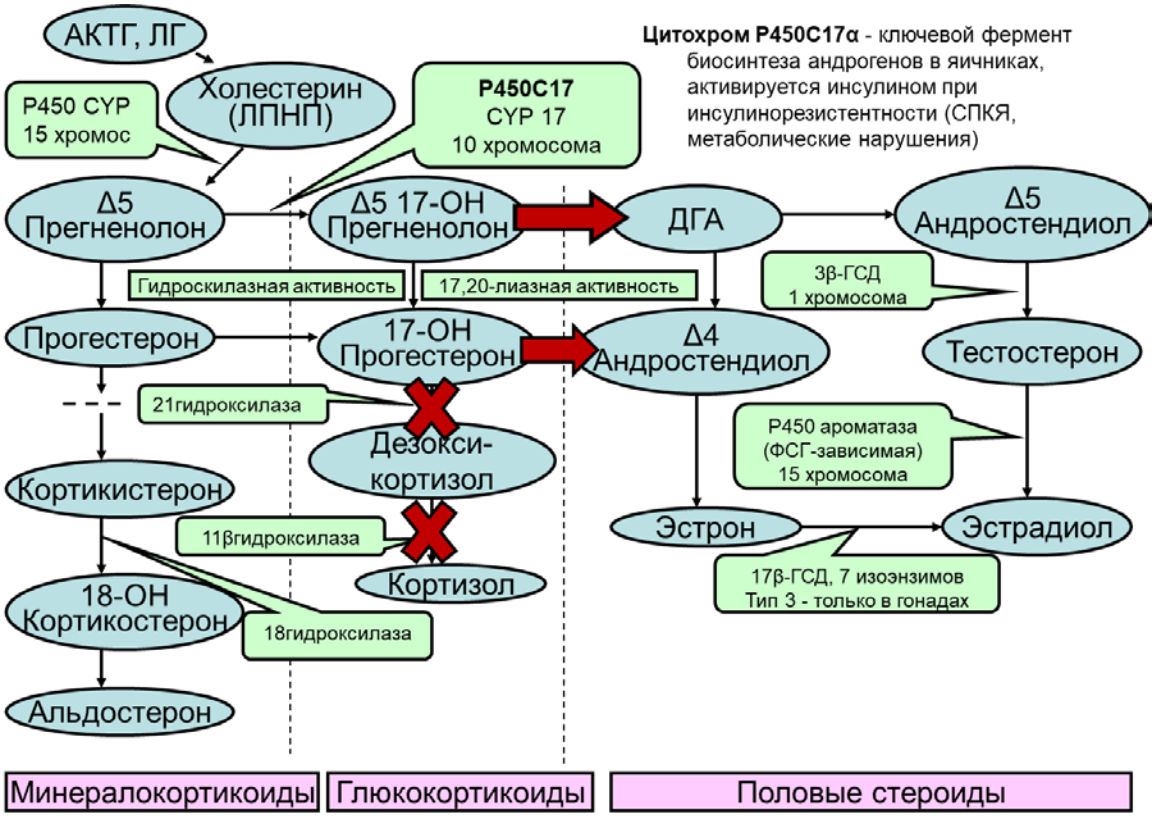


Рис. 3.3. Схема стероидогенеза в надпочечниках и яичниках и его нарушений при ВДКН

Формы ВДКН (АГС):

1. ***Классическая*** – дефицит фермента значительный и синтез андрогенов начинается с 9-10 недели внутриутробного развития плода (ложный женский гермафродитизм).

2. ***Неклассическая*** – дефицит фермента проявляется в пубертатном или постпубертатном периоде, как правило, после усиления гормональной функции надпочечников (адренархе, стресс, беременность, аборт). Частота неклассической формы ВДКН составляет от 0,3 до 3,7% в общей популяции.

Клиническая симптоматика. *Классическая форма* АГС сопровождается нарушением половой дифференцировки плода женского хромосомного пола. К 9-10 неделе эмбрионального развития гонады и внутренние половые органы уже имеют четкую дифференцировку по женскому типу, а наружные половые органы находятся в стадии формирования. Под влиянием избытка андрогенов происходит их чрезвычайно выраженная вирилизация: пенисообразный клитор, большие половые губы напоминают мошонку, урогенитальный синус не разделяется на уретру и влагалище, а персистирует и открывается под пенисообразным клитором (ложный женский гермафродитизм). При рождении иногда неправильно определяют пол ребенка. Гиперпродукция андрогенов во внутриутробном периоде вызывает гиперплазию коры надпочечников. Дети **с** врожденной формой ВДКН являются пациентами эндокринологов, при своевременной диагностике производится хирургическая коррекция пола и дальнейшее развитие направляется по женскому типу.

Неклассические формы ВДКН характеризуются «стертой» вирилизацией. При *пубертатной форме* дефицит 21-гидроксилазы проявляется в периоде полового созревания, во время физиологического усиления функции надпочечников – за 2-3 года до наступления менархе. Менархе наступает поздно – в 15-16 лет, в дальнейшем менструации нерегулярные, с тенденцией к олигоменорее. В этом периоде более выражен гирсутизм: рост волос по белой линии живота, на верхней губе, внутренней поверхности бедер, но маскулинизация выражена меньше, чем при классической форме АГС. Кожа жирная, пористая, с множественными акне, обширными пятнами гиперпигментации. Влияние андрогенов сказывается и на телосложении: нерезко выраженные мужские пропорции тела с широкими плечами и узким тазом, укорочение конечностей. После появления гирсутизма развивается гипоплазия молочных желез.

При *постпубертатной форме* заболевания клинические симптомы манифестируют в репродуктивном возрасте, часто после самопроизвольного выкидыша на раннем сроке беременности, неразвивающейся беременности или аборта. Женщины отмечают нарушения менструального цикла по типу удлинения межменструальных промежутков, тенденцию к задержкам менструаций, скудные менструации. Гирсутизм выражен незначительно, фенотип и развитие молочных желез по женскому типу. Часто возникает невынашивание беременности на ранних сроках.

Диагностика. Помимо фенотипических и анамнестических данных, решающее значение имеют гормональные исследования. Отмечается повышение в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона в несколько раз (более 2 нг/мл), а также андрогенов – ДГЭА, ДГЭА-С, тестостерона. Определение этих показателей проводят до и после пробы с дексаметазоном – снижение стероидов в крови и моче на 70-75% указывает на надпочечниковое происхождение гиперандрогении. Наиболее достоверной является проба с АКТГ (тетракозактид – синактен депо) – повышение 17-ОН-прогестерона после пробы в 5 раз и более указывает на дефицит 21-гидроксилазы. Генетические исследования на выявление мутаций гена CYP21 позволяют уточнить причину ВДКН.

При УЗИ гениталий определяются так называемые мультифолликулярные яичники, характеризующиеся наличием большого количества фолликулов различной степени зрелости, не достигающих преовуляторного размера, при этом размеры яичников могут быть несколько больше нормы, но, в отличие от СПКЯ, в них не увеличен объем стромы.

Дифференцировать неклассическую форму ВДКН необходимо с СПКЯ при нормальной массе тела, классическую – с гормонально-активными опухолями яичников и надпочечников, которые встречаются очень редко. Проводят УЗИ органов малого таза, МРТ или КТ брюшной полости (надпочечников) и малого таза (яичников). На наличие опухоли указывает отрицательная проба с дексаметазоном – уровень андрогенов в крови не изменяется, что указывает на их автономную продукцию опухолевой тканью, независимой от стимуляции АКТГ.

Лечение направлено на подавление продукции надпочечниковых андрогенов и восстановление функции яичников. Для подавления АКТГ на первом этапе назначается дексаметазон в дозе 0,25-0,75 мг/сут. в зависимости от формы ВДКН на 4-6 мес под контролем за уровнем андрогенов в крови, УЗ признаками овуляции и характером менструального цикла.

При планировании беременности дополнительно назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут. или урожестан 200 мг/сут.) с 16-го по 25-й дни менструального цикла. При ановуляции рекомендуется кломифен по стандартной схеме на фоне продолжающегося приема глюкокортикоидов. При наступлении беременности во избежание ее прерывания терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон) и гестагенами продолжается до 16-18 недели.

Если пациентка не планирует беременность, то вторым этапом терапии является лечение андроген зависимых дерматопатий и нормализация менструального цикла, с этой целью назначаются КОК с антиандрогенным эффектом (диане-35, ярина, мидиана, джес, димиа).

При постпубертатной форме АГС, нерезко выраженных проявлениях гиперандрогении, при неустойчивом цикле и отсутствии репродуктивного интереса гормональная терапия не показана.

Аменорея, обусловленная патологией щитовидной железы

Аменорея тиреоидного генеза чаще обусловлена первичным или вторичным гипотиреозом. В условиях дефицита тиреоидных гормонов усиливается рост тиреотрофов, продуцирующих повышенное количество ТТГ, подавляется функция клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ, увеличивается соотношение ФСГ/ЛГ. Дальнейшее снижение уровня тиреоидных гормонов ведет к угнетению деятельности яичников, нарастанию дегенеративных изменений в них.

При субклинических и легких формах *гипотиреоза* наблюдается недостаточность лютеиновой фазы, при среднетяжелом и тяжелом гипотиреозе – аменорея. При гипотиреозе у детей возможны как преждевременное половое развитие, гак и его задержка.

Гипертиреоз может приводить к возрастанию базального уровня ЛГ, подавлению овуляторного пика гормонов, повышению реактивности гонад в ответ на действие ЛГ и ФСГ. Все эти факторы способствуют ановуляции и аменорее. В органах-мишенях при длительном гипертиреозе под влиянием избытка тиреоидных гормонов происходят изменения (фиброзная мастопатия, уменьшение матки, дегенеративные изменения гранулезного слоя в яичниках).

Симптомы легких форм гипо- и гипертиреоза неспецифичны. Больные могут долго и безуспешно лечиться у разных специалистов по поводу вегето-сосудистой дистонии, нейрообменно-эндокринного синдрома, аменореи неясного генеза.

Маточная форма аменореи

Маточная форма аменореи наблюдается при воздействии повреждающих факторов на матку либо при врожденных пороках внутренних половых органов. Функциональные причины, приводящие к аменорее, связаны с травматическими повреждениями базального слоя эндометрия при частых и грубых выскабливаниях слизистой оболочки матки. В результате удаления базального слоя эндометрия возможно возникновение внутриматочных спаек – ***синдром Ашермана***. Одной из причин внутриматочных спаек (синехий) является генитальный туберкулез. Синехии могут привести к частичному или полному заращению полости матки. При полном заращении полости матки наступает вторичная аменорея. Заращение полости матки в нижней трети или в области цервикального канала (***атрезия цервикального канала***) при нормальном функционировании эндометрия в верхних отделах приводит к развитию *ложной аменореи*, возникновению гематометры. Обширные и плотные сращения становятся причиной вторичной аменореи и вторичного бесплодия в результате окклюзии устьев маточных труб, препятствующей процессу оплодотворения. Присоединение инфекции при травмировании слизистой оболочки матки во время выскабливания также способствует образованию внутриматочных синехий. Спаечный процесс в полости матки может возникнуть после миомэктомии, метропластики, диагностических выскабливаний, электроконизации шейки матки, эндометрита, введения ВМК. Образование внутриматочных синехий в постменопаузе – физиологический процесс. Трофические нарушения травмированного эндометрия и вторичное выключение гипоталамической регуляции менструального цикла могут привести к раннему климаксу.

Согласно международной европейской классификации Ассоциации гинекологов-эндоскопистов выделяется пять степеней синдрома. *Первая степень* синдрома Ашермана характеризуется наличием тонких и нежных внутриматочных синехий, которые легко разрушаются при контакте, свободными устьями фаллопиевых труб. При *второй степени* синдрома Ашермана выявляется плотная одиночная спайка, соединяющая изолированные части полости матки. Синехия не разрушается при контакте с концом гистероскопа; устья маточных труб просматриваются. Возможен вариант локализации синехий в зоне внутреннего маточного зева при неизменных верхних отделах полости матки. *Третьей степени* соответствует наличие плотных множественных синехий, соединяющих отдельные части полости матки, и односторонняя облитерация устья маточной трубы. При

четвертой степени выявляются плотные обширные внутриматочные синехии, частичная окклюзия полости матки и устьев обеих труб. *Пятая степень* сочетает в себе обширные процессы фиброзирования и рубцевания эндометрия с явлениями I или II, III или IV степени синдрома Ашермана вплоть до полной облитерации полости матки.

Клиническая картина. При *атрезии цервикального канала* отмечается прекращение менструаций после аборта, диагностического выскабливания или других манипуляций. Формируется гематометра (скопление менструальных выделений в полости матки вследствие нарушения их оттока), сопровождающаяся циклическими болями, выраженность которых нарастает с течением времени. При забросе менструальной крови из полости матки через трубы в брюшную полость возрастает риск развития эндометриоза.

При *внутриматочных синехиях*, в отличие от атрезии цервикального канала, циклических болей пациентки не отмечают, в зависимости от выраженности поражения развивается гипоменструальный синдром или вторичная аменорея. При облитерации нижних отделов матки при функциональной сохранности эндометрия в ее верхних отделах, может отмечаться формирование гематометры. Значительно выраженные внутриматочные спайки при недостатке функционирующего эндометрия препятствуют имплантации плодного яйца; облитерация труб делает невозможным процесс оплодотворения. Поэтому внутриматочные синехии часто сопровождаются невынашиванием беременности или бесплодием. Кроме того, даже наличие слабо выраженных внутриматочных синехий нередко становится причиной неэффективности экстракорпорального оплодотворения.

Диагностика. У большинства женщин с синдромом Ашермана нарушению менструальной и репродуктивной функций предшествуют аборты, выскабливания эндометрия, другие внутриматочные манипуляции, перенесенный эндометрит. Данные гинекологического исследования при внутриматочных синехиях неспецифичны.

УЗИ малого таза при синдроме Ашермана малоинформативно; эхоскопическая картина может быть представлена нечеткими контурами эндометрия, в случае гематометры – ан- или гипоэхогенным образованием в полости матки.

Гистеросальпингография выявляет одиночные либо множественные дефекты наполнения, имеющие лакунообразную форму и различные размеры. При плотных множественных внутриматочных синехиях полость

матки на рентгенограмме выглядит многокамерной, с мелкими, соединяющими отдельные камеры протоками. Однако нередко гистеросальпингография сопровождается ложноположительными результатами из-за наличия в матке слизи, искривлений, обрывков эндометрия.

При эндоскопической гистероскопии внутриматочные синехии определяются как белесоватые бессосудистые тяжи разной плотности и длины, соединяющие стенки матки, обнаруживается облитерация или деформация полости матки.

Важное диагностическое значение имеет отрицательная проба с эстрогенами и гестагенами (отсутствие менструальноподобной реакции после приема эстрогенов, затем гестагенов), свидетельствующая о резистентности рецепторного аппарата эндометрия к действию половых гормонов.

Лечение хирургическое и заключается в рассечении спаек при гистероскопии. При подозрении на инфекционный генез синдрома Ашермана производится выскабливание с последующим бактериологическим исследованием соскоба эндометрия. После рассечения синехий рекомендуется вводить в полость матки противоспаечные барьеры (гель с гиалуронидазой – антиадгезин), в послеоперационном периоде при инфекционном генезе заболевания назначается антибактериальная терапия, а также циклическая гормональная терапияна 3-4 мес.: эстрогены (эстрофем, прогинова, дивигель) с 5-го по 15-й дни цикла, гестагены (дюфастон, утрожестан) с 16-го по 26-й дни цикла либо комбинированные двухфазные эстроген-гестагенные препараты (фемостон 2/10, климонорм). КОК применять не следует, т.к. они препятствуют пролиферации эндометрия.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. К патологической аменорее не относится:

A. Психогенная аменорея
B. Аменорея при синдроме Шихана
C. Аменорея детского возраста
D. Аменорея при синдроме Каллмана
E. Аменорея при дисгенезии гонад

2. Гипоменструальный синдром – это нарушение менструального цикла, характеризующееся:

A. Гиперполименореей

B. Олигоменореей
C. Гипер- и олигоменореей
D. Гипо- и олигоменореей
E. Опсоменореей

3. Ятрогенная аменорея может быть вызвана всем, кроме:
A. Приема ингибиторов МАО
B. Двусторонней овариоэктомии
C. Каутеризации яичников
D. Тотальной гистерэктомии
E. Приема агонистов ГнРГ

4. Первичная аменорея с задержкой полового развития обусловлена:
A. Синдромом гиперпролактинемии
B. Синдромом Шерешевского-Тернера
C. Синдромом Шихана
D. СПКЯ
E. Неклассической формой ВДКН

5. Ложным мужским гермафродитизмом называют:
A. Синдром Каллмана
B. Синдром Шерешевского-Тернера
C. Синдром Шихана
D. Синдром тестикулярной феминизации
E. Классическую форму ВДКН

6. Ложным женским гермафродитизмом называют:
A. Синдром Каллмана
B. Синдром Шерешевского-Тернера
C. Синдром Шихана
D. Синдром тестикулярной феминизации
E. Классическую форму ВДКН

7. Ложная аменорея обусловлена:
A. Аплазией матки
B. Гинатрезией

C. Синдромом гиперпролактинемии
D. СПКЯ
E. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников

8. Истинная первичная маточная аменорея обусловлена:
A. Аплазией матки
B. Гинатрезией
C. Синдромом Ашермана
D. СПКЯ
E. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников

9. К причинам вторичной аменореи центрального генеза относят все, кроме:
A. Синдрома Каллмана
B. Синдрома гиперпролактинемии
C. Синдрома Шихана
D. Аменореи на фоне потери массы тела
E. Психогенной аменореи

10. Послеродовый гипопитуитаризм необходимо дифференцировать со всем, кроме:
A. Синдрома «пустого турецкого седла»
B. Опухоли гипофиза
C. Гипотиреоза
D. Аплазии матки
E. Психогенной аменореи

11. Возможные причины гиперпролактинемии – все, кроме:
A. Приема ингибиторов дофамина
B. Аденомы гипофиза
C. Гипотиреоза
D. Овариоэктомии
E. Беременности

12. Препарат первой линии терапии при пролактиноме гипофиза:
A. Каберголин
B. Бромокриптин

C. Хинаголид
D. Эстрадиол
E. Кломифен

13. Основные диагностические критерии СПКЯ:
A. Ожирение, олиго-/ановуляция, гиперпролактинемия
B. Ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность
C. Высокий ЛГ, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ
D. Гиперандрогения, олиго-/ановуляция, УЗ-признаки ПКЯ
E. Соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ

14. Ультразвуковые признаки СПКЯ:
A. Объем яичников более 10 $см^3$, наличие 12 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы
B. Объем яичников более 12 $см^3$, наличие 10 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы
C. Объем яичников более 10 $см^3$, наличие 12 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение толщины капсулы яичников
D. Объем яичников более 10 $см^3$, наличие 10 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение интенсивности кровотока при допплеровском исследовании
E. Объем яичников более 10 $см^3$, наличие множественных кист различного диаметра, увеличение площади гиперэхогенной стромы

15. СПКЯ необходимо дифференцировать со всем, кроме:
A. Акромегалии
B. Неклассической формы ВДКН
C. Болезни (синдрома) Иценко-Кушинга
D. Андрогенпродуцирующей опухоли
E. Синдрома Ашермана

16. К методам стимуляции овуляции при СПКЯ относят все, кроме использования:
A. Кломифена
B. Гестагенов
C. Гонадотропинов
D. Клиновидной резекции яичников
E. Каутеризации яичников

17. Антиандрогенным эффектом обладают все препараты, кроме:

A. Верошпирона
B. Диане-35
C. Ярины
D. Ципротерона ацетата
E. Дюфастона

18. Метод лечения синдрома истощения яичников:

A. Назначение ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами
B. Назначение ЗГТ глюкокортикоидами
C. Стимуляция овуляции
D. Удаление яичников
E. Назначение агонистов ГнРГ

19. Этиология ВДКН:

A. Дефицит фермента Р450-ароматазы
B. Опухоль гипофиза
C. Дефицит фермента 21-гидроксилазы
D. Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников
E. Дефицит фермента 5α-редуктазы

20. Наиболее информативным методом диагностики внутриматочных синехий является:

A. Ультразвуковое исследование
B. Гистеросальпингография
C. Гистероскопия
D. Лапароскопия
E. Эстроген-гестагеновая проба

Эталоны ответов: **1C, 2D, 3C, 4B, 5D, 6E, 7B, 8A, 9A, 10D, 11D, 12A, 13D, 14A, 15E, 16B, 17E, 18A, 19C, 20C.**

Литература

1. Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.

2. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. –

3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

3. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов. – М., 2013. – 19 с.

4. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.

5. Практическая гинекология / под ред. акад. РАМН В.Н. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. – М.: Медпресс-Информ, 2001.

6. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. – М., 2015. – 22 с.

4. Аномальные маточные кровотечения

Цель занятия: Познакомиться с современной классификацией маточных кровотечений, понятием «аномальные маточные кровотечения», новыми методами диагностики и лечения маточных кровотечений различного патогенеза.

Место проведения: учебная комната, гинекологическое отделение.

Наглядные пособия и инструменты: электронные слайды и плакаты, гинекологические инструменты, пациенты гинекологического отделения.

Содержание занятия:

Нарушение менструальной функции отличаются большим разнообразием и в зависимости от клинических проявлений выделяются следующие группы:

I. Аменорея – отсутствие менструации более 6 месяцев.

II. Циклические нарушения – менструальные циклы существуют, но они нарушены и касаются в основном характера менструаций:

1. Изменения количества крови, выделяющейся во время менструации:

– гиперменорея – увеличение количества теряемой крови (обильные);

– гипоменорея – уменьшение количества теряемой крови (скудные).

2. Нарушение продолжительности менструаций:

– полименорея – в сторону увеличения количества дней (затяжные);

– олигоменорея – в сторону уменьшения дней менструации (короткие).

3. Нарушение ритма менструации:

– пройоменорея – частые;

– опсоменорея – редкие.

4. Циклические расстройства, характеризующиеся увеличением кровопотери (гиперменорея) и продолжительности менструаций (полименорея), носят название меноррагии (menorrhagia).

III. Ановуляторные (однофазные) маточные кровотечения (дисфункциональные маточные кровотечения, геморрагическая метропатия).

IV. Болезненные менструации – альгоменорея (дисменорея).

V. Ациклические (не связанные с менструальным циклом) маточные кровотечения – метроррагия (metrorrhagia) – не имеют прямого отношения к нарушениям менструальной функции.

Кровотечения, обусловленные нарушением циклической продукции гормонов яичников, не связанные с органическим заболеванием репродуктивной и других систем организма называются дисфункциональными.

Механизм развития АМК разнообразен и зависит от функции сложной системы регуляции менструального цикла в различные возрастные периоды женщин, а также наличие или отсутствия органических изменений в матке и яичниках.

АМК встречаются у женщин в различные возрастные периоды от менархе до менопаузы, но чаще в период полового созревания и в климактерическом возрасте.

В возрастном аспекте АМК делят на 3 большие группы:

1. Ювенильные (синонимы: вирильные, юношеские, пубертатная метропатия) маточные кровотечения, обусловленные нарушением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у девочек в период полового созревания до 20 лет.
2. Кровотечения в период половой зрелости (от 20 до 45 лет).
3. Кровотечения климактерического возраста (старше 45 лет до менопаузы).

Ановуляторные маточные кровотечения обусловлены:

- кратковременной персистенцией фолликула;
- длительной персистенцией фолликула;
- атрезией или персистенцией незрелого фолликула;

К овуляторным маточным кровотечениям относятся:

- двухфазный укороченный менструальный цикл;
- гиполютеинизм – неполноценное желтое тело;
- гиперлютеинизм – персистенция желтого тела.

Аномальные маточные кровотечения (АМК, N92.0-N92.6 по МКБ-10) – это любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации репродуктивного возраста (беременность и патология шейки матки исключены).

АМК – это чрезмерные по длительности, объему кровопотери и частоте кровотечения, возникающие у женщин вне беременности.

Частота АМК в общей структуре гинекологических заболеваний: в подростковом возрасте – 10%, в активном репродуктивном периоде – 25-30%, в позднем репродуктивном возрасте – 35-55 %, в перименопаузе – 55-60%.

АМК занимают 2 место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары, являются наиболее частым показанием для гистерэктомий и абляций эндометрия. АМК приводят к снижению качества жизни женщин (физическое, эмоциональное, материальное состояние), к экономическим последствиям, связанным с временной нетрудоспособностью и высокой стоимостью лечения.

В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) была создана новая система номенклатуры и классификация причин АМК, которая используется во многих европейских странах и США (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Классификационная система причин АМК в репродуктивном возрасте (PALM–COEIN)

Согласно данной классификации выделяют 2 группы причин АМК.

Первые 4 категории, объединенные в группу PALM, отражают органические или структурные изменения, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и/или гистологического исследования.

Как видно из таблицы в группу PALM входят полипы, эндометриоз, миомы матки и доброкачественные и злокачественные гиперилазии эндометрия, которые сопровождаются маточными кровотечениями.

Категория **лейомиомы (L)** подразделена на две – субмукозная миома и другие формы миомы, не деформирующие полость матки. Другие возможные этиологические факторы включены в группу COEIN. Она состоит

из 4 категорий неорганических причин маточных кровотечений, не поддающихся объективизации, и одной категории, характеризующей редко встречающиеся и пока не классифицированные нарушения.

Термин **«коагулопатия»** охватывает широкий спектр врожденных или приобретенных нарушений гемостаза. Приблизительно 20% подростков и 10% женщин репродуктивного возраста с обильными менструальными кровотечениями имеют коагулопатии, чаще – болезнь Виллебранда, тромбоцитопению, реже – острую лейкемию, заболевания печени.

Оценку состояния свертывающей системы следует проводить женщинам, имеющим АМК с менархе, при наличии неблагоприятного личного или семейного анамнеза. Часто врачи не рассматривают нарушения системы гемостаза в качестве возможных причин маточного кровотечения. Следует учитывать также, что некоторые женщины могут проводить терапию антикоагулянтами, следствием которой могут быть АМК. Такие кровотечения можно считать ятрогенными. Однако группа экспертов предлагает их классифицировать как коагулопатические, поскольку эта терапия часто назначается по поводу каких-либо нарушений системы гемостаза.

Овуляторная дисфункция может быть связана с нарушением функции желтого тела. Частые причины АМК – эндокринопатии и нарушения

ЦНС (например, синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия, нервно-психическое напряжение, ожирение, анорексия, резкая потеря массы тела или экстремальные спортивные тренировки).

Незрелость репродуктивной системы в периоде полового созревания и постепенное угасание ее функций в перименопаузе обусловливают максимальную распространенность нарушений менструального ритма именно в этих возрастных периодах. Фактически в начале пубертата и перименопаузе АМК, подобно олигоменорее, можно было бы признать вариантом нормы, если бы само кровотечение не несло в себе угрозы здоровью ввиду развития сидеропении и не снижало существенно качество жизни. Кроме того, АМК не только отражают дисфункцию яичников, но и выступают предиктором заболеваний эндометрия, поэтому повышенное внимание к ним и выделение в ряду патологических процессов, обусловленных гипоталамической дисфункцией, совершенно обоснованно. Механизм дисфункции предполагает выделять овуляторные и ановуляторные расстройства.

Нарушения ритма менструаций реализуются через дисфункцию яичников – ановуляцию или гиполютеинизм. При ановуляции по типу перси-

стенции доминантного фолликула у больных формируется абсолютный гиперэстрогенизм (доминантный фолликул – главный источник синтеза эстрадиола в организме). Если персистирующий фолликул сохраняет свою активность более 2-х недель, менструация задерживается. Эстрогеновые влияния не уравновешиваются прогестероном, поскольку в отсутствие овуляции желтое тело (основной источник прогестерона) не образуется. В таких условиях функциональный слой эндометрия интенсивно пролиферирует, чрезмерно разрастается и отторгается, провоцируя кровотечение, обычно обильное, после задержки менструации. Его развитие связывают с нарушением баланса ангиогенных факторов и вазодилятацией.

Другой сценарий (отрезии фоллилулов) предполагает отсутствие выделения доминантного фолликула. Секреция эстрогенов сохраняется на уровне ранней фолликулярной фазы, но прогестерон, как и предыдущем случае, не образуется, в результате чего на фоне нормальной секреции эстрадиола возникает относительный гиперэстрогенизм. Эндометрий реагирует на него так же, как и на абсолютный избыток эстрадиола, но с одним отличием: кровотечение развивается вследствие падения продукции эстрогенов при атрезии фолликулов (кровотечение «отмены эстрогенов»). Пусковыми механизмами при этом служат дестабилизация мембран лизосом и вазоконстрикция. Клинически данный вариант ановуляции может проявляться в виде олигоменореи или непредсказуемых (ациклических) АМК.

Еще одна форма ановуляторных нарушений представлена истинным гипоэстрогенизмом, обусловленным прекращением фолликулогенеза на его ранних стадиях. Синтез эстрогенов снижается до уровней, свойственных нефертильным периодам жизни (препубертат и постменопуаза), эндометрий не растет. Клинически это выражается первичной или вторичной аменореей, редко – олигоменореей.

Пациентки с ановуляторными АМК, как правило, не испытывают циклического дискомфорта в молочных железах, увеличения слизистых выделений из влагалища, предменструальных болей или вздутия живота в отличие от женщин с овуляторными АМК.

Нарушение ритма менструаций могут быть обусловлены дефектом лютеиновой фазы, связанным либо с недостаточностью желтого тела (чаще), либо с его длительной персистенцией (реже). В первом случае эта временная эндокринная железа функционирует непродолжительный период или вырабатывает мало прогестерона. Овуляторное АМК происходит ежемесячно с нормальными интервалами. Укорочение лютеиновой фазы

при своевременной овуляции проявляется полименореей, при запоздалой овуляции – олигоменореей. Поскольку эндометрий, не подвергшийся полноценной секреторной трансформации, может отторгаться длительно, несвоевременные менструации иногда приобретают характер непредсказуемых АМК. Длительная персистенция желтого тела ассоциирована с задержкой менструации, которую сменяет обильное и продолжительное кровотечение.

Длительность менструального цикла более 35 дней позволяет диагностировать олигоменорею, в большинстве случаев ассоциированную с хронической ановуляцией. В случае длительности менструальных циклов до 35 дней требуется диагностика наличия ановуляции.

Оценка уровня прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы цикла (20-24 день) является информативным методом выявления ановуляции в независимо от ее причин. Прогестерон выделяется в импульсном режиме соответственно выделению лютеинизирующего гормона (1 импульс в 60-90 мин). В связи с колебаниями уровня прогестерона его определение следует проводить в трех последовательных циклах или в двух измерениях, произведенных с интервалом в 1 час. Максимальная концентрация прогестерона отмечается в утренние часы, которые являются лучшим временем для анализа. О наличии хронической ановуляции свидетельствует ее отсутствие в двух или трех последовательных циклов.

К сожалению, примерно у 1/2 женщин с овуляторными АМК причина их возникновения так и остается невыясненной.

Согласно новой терминологии диагноз **«Дисфункциональное маточное кровотечение»**, ранее использовавшийся как синоним АМК или в случаях, когда не было выявлено органической или системной патологии, не используется.

В случае обильных менструальных кровотечений его причиной может быть непосредственное базовое расстройство регуляции механизмов гемостаза в эндометрии на локальном уровне. Действительно в исследованиях с высоким качеством доказательности продемонстрировано чрезмерное усиление локального образования вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и простагландин F2α, и/или ускоренный распад образующихся во время менструации сгустков крови в эндометрии из-за избыточной продукции активатора плазминогена, в дополнение к увеличению локального образования сосудорасширяющих веществ, таких как простагландин Е2 и простациклин.

К **ятрогенным причинам (АМК-1)** аномальных маточных кровотечений относятся все случаи, когда появление АМК отчетливо связано с применением лекарственных средств (гормональных препаратов, антикоагулянтов, антибиотиков или противоопухолевых химиопрепаратов), а также внутриматочных средств. При коррекции тактики лечения следует учитывать все аспекты качества жизни, так как отмена проводимого лечения может иметь более серьезные негативные последствия, чем возникшее осложнение – например, в виде незначительных кровянистых выделений.

Категория «Неклассифицированное аномальное маточное кровотечение (АМК-М)» означает, что в настоящее время стандартные методы исследования не дают возможности отнести АМК к перечисленным выше категориям. По мере получения новых данных за счет специфических биохимических или молекулярно-генетических исследований могут быть установлены дополнительные категории АМК и предложены методы их патогенетической терапии. В настоящее время, после исключения органических причин АМК, назначается медикаментозное лечение. Для женщин репродуктивного возраста целью терапии является не только уменьшение кровопотери при менструациях, но и регуляция менструального цикла и восстановление репродуктивной функции.

Таблица 4.2

Номенклатурная система для описания симптомов АМК

Традиционные термины	Термины, предложенные FIGO
Дисфункциональное маточное кровотечение	АМК (овуляторные, эндометриальные, коагулопатические и др.) – abnormal uterine bleeding
Меноррагии	Обильное менструальное кровотечение (ОМК) – heavy menstrual bleeding
Метроррагии/меноррагии	Межменструльное маточное кровотечение (ММК) – intermenstrual bleeding
Менометроррагии	Нерегулярные длительные и (или) обильные кровянистые выделения, чаще возникающие после задержек менструаций – prolonged menstrual bleeding

В новой номенклатуре АМК предложено выделять хроническое и острое кровотечение.

Хроническое кровотечение – это маточное кровотечение, аномальное по объему, регулярности и (или) частоте, наблюдающееся в течение

6 месяцев и более, не требующее незамедлительного врачебного вмешательства.

Острое кровотечение – эпизод обильного кровотечения, требующий срочного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое АМК может возникнуть впервые или на фоне уже существующего хронического аномального маточного кровотечения.

Аномальные маточные кровотечения, возникающие вне беременности, могут иметь различный генез, определяющий тактику ведения.

Клиническая картина

АМК могут манифестироваться регулярными, обильными (более 80 мл) и длительными (более 7 дней) менструациями. Этот тип кровотечений до введения новой классификационной системы обозначался как меноррагии, в настоящее время как обильные менструальные кровотечения (heavy menstrual bleeding). Частые причины этих кровотечений аденомиоз, субмукозная миома матки, коагулопатии, функциональные нарушения эндометрия.

АМК могут проявляться в виде межменструальных выделений (ранее называемых метроррагиями) на фоне регулярного цикла. Это более характерно для полипов эндометрия, хронического эндометрита, овуляторной дисфункции.

АМК клинически также проявляются нерегулярными длительными и (или) обильными кровянистыми выделениями (менометроррагиями), чаще возникающими после задержек менструаций. Этот тип нарушений менструального цикла более характерен для гиперплазии, предрака и рака эндометрия.

Маточные кровотечения – одна из основных причин возникновения железодефицитных анемий. Увеличение объема кровопотери можно заподозрить при сочетании трех признаков: снижение уровня ферритина в сыворотке крови, появление сгустков крови и необходимость в частой смене санитарных средств защиты в течение дня. Известно, что ферритин играет важную роль в механизмах гомеостаза внутриклеточного железа и создания его депо, поэтому снижение уровня расценивается как индикатор дефицита железа в организме. Нормальный диапазон уровня ферритина у женщин составляет 18-160 нг/мл, при этом желательным является показатель более 50 нг/мл. Снижение содержания ферритина и наличие железодефицитной анемии коррелирует с объективно подтвержденным АМК, од-

нако отсутствие этих признаков его не исключает. Учитывая трудности в оценке ежемесячной кровопотери, выбор тактики ведения определяет не результат измерения кровопотери, а самоощущение пациентки (дистресс, нарушение работоспособности, сексуальной активности и качества жизни в целом).

Дифференциальный диагноз осуществляется со следующей патологией:

- заболевания крови;
- полип шейки матки;
- заболевания печени;
- воспалительные заболевания;
- пузырный занос;
- эрозия шейки матки;
- наружный генитальный эндометриоз;
- рак матки;
- прервавшаяся беременность;
- опухоли яичников.

Диагностика

Для выбора рациональной тактики ведения необходимо установить причину АМК и отнести его к одной из указанных выше категорий.

Обследование пациентки с маточным кровотечением начинают со сбора анамнеза, клинического и гинекологического исследований. Уточняют характер менструального цикла, его становление, наличие гинекологических заболеваний, факторов риска гипотиреоза, нарушений свертывавшей системы крови (по специальному опроснику скрининга патологии гемостаза), получают сведения о приеме лекарственных препаратов (КОК, прогестагенов, НПВС, антикоагулянтов и др.), использовании внутриматочных контрацептивов.

Лабораторная диагностика включает:

- исключение возможной беременности (определение уровня β-ХГЧ в сыворотке крови);
- обследование на наличие анемии (клинический анализ крови, включая тромбоциты);
- исключение нарушений свертывающей системы крови;
- при положительных результатах скрининга – коагулограмма;

– при подозрении на патологию гемостаза – консультация гематолога и специальное обследование (при болезни Виллебранда – определение фактора VIII, кофактора ристоцетина, антигена фактора Виллебранда);

– гормональное обследование проводится при нерегулярном ритме менструаций и риске гипотиреоза (определение уровня ТТГ, прогестерона);

– исследование на хламидийную инфекцию (при высоком инфекционном риске);

– исключение патологии шейки матки (ПАП-тест).

Диагностика с использованием методов визуализации:

– УЗИ органов малого таза (трансвагинальное и (или) абдоминальное) рассматривается как диагностическая процедура 1-й линии для оценки состояния эндо- и миометрия. Убедительных данных о преимуществах 3D-УЗИ при выявлении причин АМК нет;

– допплерометрия дает дополнительную информацию о характере патологии эндометрия и миометрия;

– гистерография проводится в неясных случаях, при недостаточной информативности трансвагинального УЗИ (не обладает 100% чувствительностью) и необходимости уточнения очаговой внутриматочной патологии, локализации и размеров поражений;

– МРТ не рекомендуется в качестве диагностической процедуры 1-й линии при АМК (следует взвешивать пользу и стоимость процедуры).

МРТ целесообразно проводить:

– при наличии множественной миомы матки для уточнения топографии узлов перед планируемой миомэктомией;

– перед эмболизацией маточных артерий;

– перед абляцией эндометрия;

– при подозрении на аденомиоз;

– в случаях плохой визуализации полости матки для оценки состояния эндометрия;

– диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия – **золотой стандарт** диагностики внутриматочной патологии, проводится в первую очередь для исключения предраковых поражений и рака эндометрия. Рекомендуется при подозрении на патологию эндометрия, наличии факторов риска рака тела матки и у всех пациенток с АМК после 45 лет. Целесообразно проведение биопсии эндометрия у женщин с хронической ановуляцией в возрасте менее 35 лет, имеющих один и более из следующих факторов риска (сахарный диабет, семейный анамнез рака кишечника, беспло-

дие, отсутствие родов и ожирение) для исключения пролиферативных процессов в эндометрии.

Для диагностики причин АМК отдают предпочтение офисной гистероскопии и аспирационной биопсии, как менее травматичным процедурам. Биопсия эндометрия информативна при диффузных поражениях и адекватном заборе материала.

В зависимости от выявленной причины АМК относят к той или иной категории в соответствии с классификационной системой PALM-COEIN.

Таблица 4.3

Методики диагностики патологии матки в категории PALM

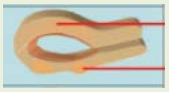
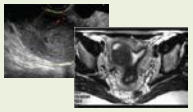
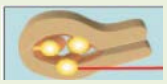
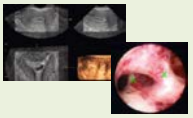
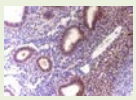
P Полип		**УЗИ, гистероскопия**
A Аденомиоз		**Трансвагинальное УЗИ, гистероскопия МРТ** 
L Лейомиома		**гистерография Гистероскопия** 
M Малигнизация или гиперплазия		**Биопсия эндометрия, D&C** 

Таблица 4.4

Принципы диагностики в категории COEIN

C	**Коагулопатия**	**Тщательно собранный анамнез**	**Лабораторные анализы: система гемостаза,**
O	**Овуляторные нарушения**	**Тщательно собранный анамнез**	**Гормональное обследование**
E	**Эндометриальная дисфункция**	**Анамнез + исключение**	**Нет специализированных тестов**
I	**Ятрогенные**	**Анамнез + исключение**	
N	**Не классифицированные (пока)**		

Несмотря на полученные доказательства, некоторые из которых доступны на протяжении более 20 лет, в настоящий момент не существует общепринятых тестов для оценки этих нарушений в клинической практике. Существует несколько механизмов, вследствие которых различные медицинские вмешательства (фармакологические средства или внутриматочные устройства) могут или вызывать, или способствовать АМК: прямое воздействие на эндометрий, влияние на процессы коагуляции или системное влияние на механизмы овуляции.

Лечение

Выбор метода лечения определяется тяжестью анемизации (бледность кожи, слизистых, тахикардия, головная боль, головокружение, слабость и сонливость при большой кровопотере).

1 ЭТАП – остановка кровотечения:

- негормональная гемостатическая терапия;
- гормональный гемостаз;
- хирургический гемостаз;
- утеротонические препараты;
- гемостазиокоррекция.

II ЭТАП – предупреждение рецидивов:

- устранение этиологических факторов;
- создание лечебно-охранительного режима;
- нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы негормональными препаратами;
- физиотерапевтическое лечение, рефлексотерапия;
- фитотерапия, витаминотерапия;
- корригирующая циклическая гормональная терапия.

Методы остановки кровотечения – используются соответственно возрастным периодам.

При МК ювенильного периода:

- маточные сокращающие средства;
- кровоостанавливающие средства;
- гормональный гемостаз (эстроген-гестагенный).

При МК репродуктивного периода

- раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) + гистероскопия;
- маточные сокращающие средства;

– кровоостанавливающие средства;
– гормональный гемостаз (эстроген-гестагенный).

При МК климактерического периода:

– раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) + гистероскопия;
– маточные сокращающие средства;
– кровоостанавливающие средства;
– гормональный гемостаз (гестагенами);
– аблация эндометрия.

Принципы ведения после остановки кровотечения.

В ювенильном периоде – устранение причин, препятствующих становлению процессов регуляции (нормализация образа жизни – режим труда и отдыха, коррекция массы тела при ее нарушениях, санация хронических очагов инфекции), гормонотерапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, если в течение 2-х лет с момента менархе не установился овуляторный менструальный цикл.

В репродуктивном периоде – гормонотерапия эстроген-гестагенами, чистыми гестагенами в непрерывном режиме, введение ЛНГ-ВМС.

В климактерическом периоде: комбинированные эстроген-гестагенные препараты с натуральными эстрогенами, ЛНГ-ВМС, гестагены в непрерывном режиме.

Антифибринолитики. Эффективность 33-55%. При профузном маточном кровотечении назначают Транексам по 1000-1500 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-4 дней. Специфически ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Применение НПВС патогенетически обусловлено тем, что в эндометрии женщин, страдающих АМК, значительно повышены уровни провоспалительных простагландинов. Систематический обзор 21 рандомизированного клинического исследования показал снижение менструальной кровопотери на 20-50% и уменьшение дисменореи на 70%. Несмотря на то, мефенамовая кислота и напроксен являются наиболее широко изученными препаратами, ибупрофен, диклофенак, индометацин и ацетилсалициловая кислота также показали свою эффективность при приеме во время менструации.

Терапию НПВП следует начинать за день до менструации и продолжать в течение от 3 до 5 дней или до прекращения кровотечения. Противопоказания к терапии НПВП включают гиперчувствительность к лекарству, ранее существовавший гастрит и язвенная болезнь. Побочные эффекты, такие как желудочно-кишечные расстройства, вряд ли будут значительными, чтобы из-за них прекращать терапию, так как лечение НПВП длится только в течение несколько дней каждый месяц.

Клинические исследования, сравнившие НПВП с другими лекарственными средствами, показали, что они менее эффективны в снижении менструальной кровопотери, чем транексамовая кислота, КОК, даназол и ЛНГ-ВМС. В табл. 4.5 приведены основные механизмы действия и клинические эффекты НПВС при АМК. Лечение НПВП и/или транексамовой кислотой при АМК может проводиться до тех пор пока оно эффективно и хорощо переносится. Однако его следует прекратить и назначить другую терапию при неэффективности лечения в течение трех менструальных циклов.

Таблица 4.5

Механизмы действия и клинические эффекты НПВС при АМК

Механизм действия	**Клинический эффект**
Ингибирование циклооксигеназы и простагландинсинтетазы	Снижение кровопотери на 20-40% (степень снижения выше при более высоких кровопотерях)
Снижение синтеза и изменение баланса ПГ в эндометрии.	Уменьшение длительности кровотечения
Ингибирование связывания ПГЕ с рецепторами	Купирование дисменореи, головных болей, связанных с менструацией, диареи
Усиление агрегации тромбоцитов	Снижение кровопотери

Дозы НПВС для эффективного гемостаза:

– напроксен 500–1000 мг/сут.,

– ибупрофен 600–1200 мг/сут.,

– мефенамовая кислота 500 мг/сут. в течение 5 дней или до прекращения менструации.

Комбинированные оральные контрацептивы

При неэффективности негормонального гемостаза самым эффективным среди консервативных методов купирования кровотечения является гормональный гемостаз монофазными пероральными контрацептивами,

содержащими 0,03 мг этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов, обладающими выраженным супрессивным эффектом на эндометрий.

Гормональный гемостаз проводится низкодозированными монофазными КОК с современными прогестагенами (дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг, диеногест 200 мкг). Этинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает гемостатический эффект (вызывает регенерацию эндометрия), прогестагены – стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Эффективность КОК при АМК составляет 40-50%.

Таблица 4.6

Механизмы действия и клинические эффекты КОК при АМК

Механизм действия	**Клинический эффект**
Подавление гонадотропинов и овуляции	Снижение кровопотери на 35-50%
Ингибирование роста железистого эпителия эндометрия	Регуляция ритма менструации Контрацептивный эффект Купирование симптомов дисменореи Уменьшение симптомов ПМС

Схема гемостаза:

- КОК по 1 табл. через каждые 3-4 ч до наступления полного гемостаза. Суммарная гемостатическая доза ЕЕ от 60 до 90 мкг. В последующем при уменьшении или прекращении кровотечения суточную дозу КОК снижают по 1 табл. ежедневно до 1 табл. в сутки. Продолжают прием КОК по 1 табл. ежедневно в течение 21 дня с начала лечения (рекомендации ВОЗ). В настоящее время накоплен богатый клинический опыт применения низкодозированных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, дезогестрел и гестоден для гемостаза при маточных кровотечениях (однако следует учитывать, что данное показание не зарегистрировано), и затем для профилактики рецидива АМК (в течение 6 месяцев по контрацептивной схеме). Прогестероновый компонент препаратов обеспечивает подавление овуляции и угнетает стероидогенез в яичниках, вызывая атрофию эндометрия, в то время как эстрогенный компонент поддерживает эндометрий, что уменьшает вероятность развития кровотечения прорыва.

- У пациенток старшего репродуктивного возраста и в пременопаузальном периоде, у молодых пациенток при наличии геморрагического шока, ДВС, анемии тяжелой степени (Hb < 70 г/л, Ht < 0,25), при неэффек-

тивности медикаментозного гемостаза проводится хирургический гемостаз путем раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием материала.

Противорецидивное лечение АМК определяется клинической ситуацией (интенсивность АМК, острое или хроническое), этиологией кровотечения, желанием женщины сохранить репродуктивную функцию, необходимостью контрацепции, наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии. Терапия маточных кровотечений должна воздействовать на патогенетическое звено. При подборе терапии следует учитывать ее эффективность, безопасность, побочные эффекты, уровень доказательности, регистрацию показаний.

Проведение общеукрепляющих мероприятий:

– регуляция режима сна, труда и отдыха, рациональное питание, выполнение правил психологической гигиены;

– средства, стабилизирующие функцию ЦНС, включающие медикаментозную и немедикаментозную терапию;

– витаминотерапия – комплексные препараты, содержащие цинк;

– лечение анемии (препараты железа, поливитаминные и минеральные средства, в тяжелых случаях кровезаменители и препараты крови);

– негормональная гемостатическая терапия (антифибринолитики, НПВС) во время менструации.

При АМК, не связанных с органической патологией, в качестве терапии 1-й линии рассматривается медикаментозное лечение, позволяющее женщинам сохранить репродуктивную функцию.

Нерегулярны или продолжительны АМК наиболее эффективно поддаются гормональному лечению, которое позволяет осуществить контроль цикла, снизить вероятность появления незапланированных и потенциально тяжелых эпизодов кровотечения и уменьшить объем кровопотери в целом. КОК, ЛНГ-ВМС, депо-медроксипрогестеронацетат – эффективный метод терапии для пациенток, нуждающихся в контрацепции.

В нашей стране представлены два гормональных лекарственных препарата, одобренных для лечения АМК без органической патологии: ЛНГ-ВМС Мирена и КОК с динамическим режимом дозирования эстрадиола валериат/диеногест = Э2В/диеногест (Клайра), их можно отнести к препаратам первого выбора. Эффективность препарата Клайра достигает 70-80%. Обеспечивает хороший контроль цикла и переносимость.

ЛНГ-ВМС имеет эффективность, схожую с аблацией эндометрия при лечении тяжелых ежемесячных кровотечений. Снижение менструальной кровопотери на фоне ЛНГ-ВМС к 3-му месяцу достигает 86%, к 12-му – 97%. У женщин с анемией это сопровождается значительным повышением концентрации ферритина в сыворотке крови и показателей гемоглобина. Частота возникновения аменореи на фоне воздействия ЛНГ-ВМС варьирует от 20 до 80%.

Комбинированные гормональные контрацептивы, в том числе КОК, контрацептивные пластыри и вагинальные кольца, обеспечивают отличный контроль менструального цикла, значительно уменьшая менструальные кровопотери, дисменорею, обеспечивают профилактику гиперпластических процессов эндометрия. Несмотря на широкое использование в клинической практике для лечения тяжелых менструальных кровотечений КОК, содержащих этинилэстрадиол, данных рандомизированных исследований об их эффективности для этой цели недостаточно.

Таким образом, адекватные диагностические исследования и этапность проведения лечебных мероприятий в соответствии с возрастным периодом позволит предупредить развитие маточных кровотечений с тяжелой анемизацией организма женщины.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Первая менструация называется:

1) менопауза
2) дисменорея
3) аменорея
4) менархе
5) менструация

Эталон ответа: 4

2. Продолжительность нормальной менструации:

1) 1-2 дня
2) 3-7 дней
3) 8-10 дней
4) 10-14 дней
5) 14 дней и более

Эталон ответа: 2

3. Продукция прогестерона возрастает в:

1) фолликулярной фазе
2) лютеиновой фазе
3) фазе регенерации
4) фазе десквамации
5) фазе пролиферации

Эталон ответа: 2

4. Пролиферация клеток влагалищного эпителия происходит под влиянием:

1) эстрогенов
2) ФСГ
3) андрогенов
4) ЛГ
5) пролактина

Эталон ответа: 1

5. Гонадотропные гормоны вырабатываются:

1) надпочечниками
2) яичниками
3) щитовидной железой
4) гипоталямусом
5) гипофизом

Эталон ответа: 5

6. Зрелый фолликул называется:

1) антральным
2) доминантным
3) цирхоральным
4) тоническим
5) примордиальным

Эталон ответа: 2

7. Для коррегирующей терапии у больных с АМК(О) климактерического периода применяются:

1) эстроген-гестагены
2) гестагены
3) андрогены

4) эстрогены

Эталон ответа: 1, 2

8. Методы исследования, используемые обычно при АМК (О):

1) ТФД
2) гистероскопия
3) диагностическое выскабливание матки
4) лапароскопия

Эталон ответа: 1, 2, 3

9. Какие КОК желательно рекомендовать женщинам в перименопаузе?

1) линдинет
2) мидиана
3) клайра
4) белара

Эталон ответа: 3

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация АМК.
2. Влияние различных причин на развитие АМК.
3. Методы диагностики и дифференциальная диагностика с заболеваниями других органов и систем.
4. Терминология, употребляемая при маточных кровотечениях.
5. Полипы: клиника, диагностика, лечение.
6. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика, осложнения, лечение.
7. Коагулопатия – при нарушениях системы гемостаза, как причинаматочных кровотечений, осложнения, принципы лечения.
8. Овуляторная дисфункция: клинические симптомы при нарушении функции желтого тела, диагностика, гормональные и негормональные методы лечения.
9. Воспалительные заболевания– причина нарушения функции эндометрия, нарушения менструального цикла и АМК.
10. Лечение АМК: выбор тактики, методы остановки кровотечения.
11. Методы предупреждения рецидива маточного кровотечения.
12. Гормональная терапия после АМК в разных возрастных периодах женщин.

Литература

1. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.

2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.: ил.

3. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

4. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение // Гинекология. – 2018. – № 4.

Электронные ресурсы

1. Сайт ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (http://www.ncagip.ru/nmo/elib/clinicprot.php).

2. Федеральная электронная медицинская библиотека (http://www.femb.ru/feml).

5. Нейро-эндокринные синдромы

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику и методы лечения различных нейро-эндокринных синдромов.

Место проведения: учебная комната.

Наглядные пособия и инструменты: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Тесты функциональной диагностики», «Гормональная терапия», «Гормональная контрацепция».

Содержание занятия

Нейроэндокринные синдромы – клинические симптомокомплексы, при которых изменения функционального состояния половой системы сочетаются с признаками нарушений со стороны других органов и систем, также регулируемых гипоталамо- гипофизарной системой.

К нейро-эндокринным синдромам относятся:

1. Синдром предменструального напряжения.
2. Перименопаузальный (климактерический) синдром.
3. Посткастрационный (постовариэктомический) синдром.
4. Синдром поликистозных яичников.
5. Адреногенитальный синдром (ВДКН).
6. Синдром гиперпролактинемии (галактореи-аменореи).
7. Синдром послеродового ожирения.
8. Послеродовый гипопитуитаризм (с-м Шихана).

Некоторые из этих синдромов подробно изложены в разделе «Аменорея».

Синдром предменструального напряжения или предменструальный синдром (ПМС) – комплекс эмоционально-психических, поведенческих и соматических нарушений, развивающихся во второй половине менструального цикла (чаще за 2-7 дней до менструации), чередующихся с периодом ремиссии, возникающим с началом менструации, и нарушающих привычный образ жизни и работоспособность женщины. Впервые был описан американским неврологом Робертом Франком в 1931 г., который ввел термин «предменструальное напряжение». Предменструальный синдром в основном проявляется изменениями функции ЦНС, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

Этиология и патогенез до конца не выявлены. С момента первого описания этого синдрома и до настоящего времени дискутируется вопрос –

относится ли ПМС к разряду психо-эмоциональных, особенно в случае преобладания аффективных расстройств, или эндокринных нарушений. Существует множество теорий, объясняющих сложный патогенез предменструального синдрома. *Гормональная теория* предполагает, что его развитие связано с избытком эстрогенов и недостатком прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла. *Теория «водной интоксикации»* объясняет причину предменструального синдрома изменениями в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и высоким уровнем серотонина. Активизация ренин-ангиотензиновой системы повышает уровень серотонина и мелатонина. В свою очередь, серотонин и мелатонин взаимодействуют с ангиотензиновой системой по принципу обратной связи. Вызвать задержку натрия и жидкости в организме путем повышения продукции альдостерона могут и эстрогены. Теория *простагландиновых нарушений* объясняет множество различных симптомов предменструального синдрома изменением баланса простагландина E_2.

Современные представления о патогенезе. Гипотеза, согласно которой ПМС – это проявление нарушения содержания/баланса половых гормонов (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы) в настоящее время не находит поддержки у большинства исследователей. Наоборот, ПМС наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом и формирование полноценного желтого тела является одним из важнейших условий его развития. В большинстве случаев пик прогестерона в середине лютеиновой фазы является как бы провоцирующим фактором, влияющим на обмен нейропептидов (серотонина, дофамина, опиоидов, норадреналина и др.) в ЦНС и связанные с ним периферические нейроэндокринные процессы. Решающим в генезе ПМС является *не уровень половых гормонов*, который не отличается от такового у здоровых женщин, а ***колебания их содержания в течение менструального цикла.*** Доказано, что эстрогены и прогестерон оказывают значительное модулирующее воздействие на ЦНС. Эстрогены, потенцируя серотонинергическую, норадренергическую и опиатергическую активность, оказывают «возбуждающее» действие и в большинстве случаев положительно влияют на настроение (тонический ментальный эффект), хотя в определенных случаях могут способствовать появлению тревожных нарушений. Прогестерон, а точнее его активные метаболиты (прегненалон и аллопрегненалон), воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают анксиолитическое действие, сходное с таковым бензодиазепиновых транквилизаторов, что у части женщин может

привести к чрезмерному седативному эффекту и даже депрессии. Колебание активности эндогенных опиоидных пептидов в динамике менструального цикла может обусловливать появление таких симптомов как депрессия, чувство голода, слабость, раздражительность, напряжение, тревога, враждебность и др.

В последние годы большое внимание уделяется пептидам интермедиальной доли гипофиза, в частности меланостимулирующему гормону. Этот гормон при взаимодействии с β-эндорфином может способствовать изменению настроения. Эндорфины повышают уровень пролактина, вазопрессина и ингибируют действие простагландина E_2 в кишечнике, в результате чего отмечаются нагрубание молочных желез, запор, вздутие живота.

Развитию предменструального синдрома способствуют стрессы, нейроинфекции, осложненные роды и аборты, особенно у женщин с врожденной или приобретенной неполноценностью гипоталамо-гипофизарной системы.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В средней лютеиновой фазе отмечается достаточно высокий уровень как эстрогенов, так и прогестерона. Известно, что эндогенные эстрогены стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего увеличивается уровень ангиотензина II, который, в свою очередь, стимулирует выработку альдостерона в коре надпочечников, а значит – реабсорбцию натрия в почках, потерю калия, и как следствие, задержку воды у предрасположенных к таким нарушениям женщин. У здоровых молодых женщин повышение концентрации ангиотензина II под влиянием эстрогенов ведет к уменьшению секреции ренина в почках благодаря отрицательному механизму обратной связи, в связи с чем отмечается только незначительное повышение ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, в норме эндогенный прогестерон действует как антагонист рецепторов альдостерона в почках и тем самым, нейтрализует минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов. Эти механизмы обратной связи нарушены у пациенток с ПМС, у которых в середине лютеиновой фазы может наблюдаться ряд симптомов, обусловленных задержкой жидкости.

Клиническая картина ПМС включает раздражительность, депрессию, плаксивость, агрессивность, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боли в области сердца, тахикардию, нагрубание молочных желез, отеки, метеоризм, жажду, одышку, повышение температуры тела.

Нейропсихические проявления предменструального синдрома отражаются не только в жалобах, но и в неадекватном поведении больных.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют ***нервно-психическую, отечную, цефалгическую и кризовую формы*** ПМС. В клинической картине ***нервно-психической формы*** предменструального синдрома преобладают раздражительность или депрессия (у молодых женщин чаще преобладает депрессия, а в переходном возрасте отмечается агрессивность), а также слабость, плаксивость. ***Отечная форма*** синдрома проявляется выраженным нагрубанием и болезненностью молочных желез, отечностью лица, голеней, пальцев рук, вздутием живота. У многих женщин с отечной формой возникают потливость, повышенная чувствительность к запахам. ***Цефалгическая форма*** клинически проявляется интенсивной пульсирующей головной болью, иррадирующей в глазное яблоко. Головная боль сопровождается тошнотой, рвотой; АД не изменяется. У 1/3 больных с цефалгической формой предменструального синдрома наблюдаются депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук. ***Кризовой форме*** предменструального синдрома присущи симпатико-адреналовые кризы. Криз начинается с повышения АД, появляются ощущение сдавления за грудиной, страх смерти, усиленное сердцебиение. Обычно кризы возникают вечером или ночью и могут быть спровоцированы стрессом, усталостью, инфекционным заболеванием. Кризы часто заканчиваются обильным мочеотделением.

В зависимости от количества, длительности и интенсивности симптомов выделяют ***легкий и тяжелый предменструальный синдром.*** При ***легком ПМС*** наблюдается 3-4 симптома, значительно выражены 1-2 из них. Симптомы появляются за 2-10 дней до начала менструации. При ***тяжелом ПМС*** возникает 5-12 симптомов за 3-14 дней до менструации, причем 2-5 из них резко выражены.

Диагностика. Прежде всего, при обследовании пациенток с ПМС нужно помнить, что некоторые *соматические* и *психические* заболевания обостряются в предменструальные дни, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику со многими из них. Клинические проявления эндогенной депрессии, панических и других тревожных расстройств, например, агорафобии («страх открытых пространств»), шизофрении могут напоминать таковые ПМС за исключением ***цикличности симптомов***. В таких случаях может помочь тщательный сбор анамнеза (личного и семейного) и анализ заполненных пациенткой специальных ***менструальных***

карт в течение 2-3 месяцев, чтобы убедиться, что указанные симптомы исчезают в остальные дни месяца. В неясных случаях и при тяжелых проявлениях заболевания проводится консультация психиатром.

Кроме того, необходимо исключить хронические заболевания почек, опухоли головного мозга, арахноидит, пролактин-секретирующую аденому гипофиза, гипотиреоз, кризовую форму гипертонической болезни, менструальную мигрень и феохромоцитому. Такие нарушения, как анемия, гипогликемия, гиповолемия, а также ряд гинекологических заболеваний (инфекции, эндометриоз, синдром поликистозных яичников и др.) могут сопровождаться сходными симптомами.

При сборе анамнеза очень важно уточнить время начала заболевания (становление регулярного овуляторного цикла в пубертатный период или после родов, прекращение использования гормональной контрацепции, гинекологические оперативные вмешательства и т.д.), чтобы установить возможную связь с нейроэндокринными сдвигами в организме.

Диагностика ПМС прежде всего включает ежедневную регистрацию симптомов как минимум в течение двух последовательных менструальных циклов. Это позволяет не только выявить взаимосвязь симптомов с динамикой менструального цикла, что важно для уточнения диагноза, но и определить какие из них являются субъективно наиболее тяжелыми для пациентки.

Лабораторные и инструментальные методы исследования, как правило, не используются для диагностики ПМС, но они важны при проведении *дифференциальной диагностики* с различными психическими и соматическими заболеваниями. В зависимости от клинической картины заболевания обследование может включать:

– измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3-4 дней в обе фазы цикла;

– маммографию и/или УЗИ молочных желез в I фазу менструального цикла (до 8-10-го дня);

– оценку выделительной функции почек (определение уровня в сыворотке крови азота, мочевины, креатинина и др.);

– эхоэнцефалографию, реоэнцефалографию, МРТ или КТ головного мозга;

– оценку состояния глазного дна и периферических полей зрения;

– рентгенографию черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;

– консультацию невропатологом, психиатром, окулистом;

– определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;

– измерение уровня артериального давления;

– исследование функции щитовидной железы;

– определение содержания катехоламинов в крови или моче, а также УЗИ или МРТ надпочечников с целью исключения феохромоцитомы.

Лечение. Начальным этапом лечения является психотерапия, включающая доверительную беседу, аутогенную тренировку. В легких случаях изменение стиля жизни, а именно сбалансированное питание, режим труда и отдыха, умеренные регулярные физические упражнения, умение адекватно справляться со стрессовыми воздействиями могут помочь купировать неприятные симптомы. Рекомендуют также общий массаж и массаж воротниковой зоны. *Медикаментозную терапию* проводят с учетом длительности и тяжести заболевания, клинической формы предменструального синдрома, возраста больной и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

В случае *нейропсихических проявлений* при любой форме предменструального синдрома рекомендуются седативные и психотропные препараты: оксазепам, медазепам, диазепам (седуксен) за 2-3 дня до проявления симптомов. При *отечной форме* ПМС во 2-ю фазу менструального цикла эффективны антигистаминные препараты – клемастин, мебгидролин (диазолин), а также спиронолактон (верошпирон) – 25 мг 2-3 раза в день за 3-4 дня до проявления клинической симптоматики. Для улучшения кровоснабжения мозга целесообразно применение пирацетама (ноотропил) – по 400 мг 3-4 раза в день или γ-аминооксимасляной кислоты (аминалон) – по 0,25 г с 1-го дня менструального цикла в течение 2-3 нед. (на протяжении 2-3 менструальных циклов). С целью снижения уровня пролактина применяют бромокриптин по 1,25 мг вдень во 2-ю фазу менструального цикла, в течение 8-9 дней.

Одним из наиболее распространенных методов лечения тяжелых проявлений ПМС является ***подавление циклических гормональных процессов*** (овуляции, формирования желтого тела) в организме женщины. Эффективная гормональная терапия ПМС включает агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ), эстрадиол, даназол и комбинированные оральные контрацептивы, которые имеют свои преимущества и недостатки. Так, женщины не могут продолжать длительно терапию аГнРГ, из-за

побочных эффектов, сходных с менопаузальными симптомами, а также снижения костной массы. Наиболее часто применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), среди препаратов последнего поколения наибольшей эффективностью обладают *КОК с антиминералокортикоидным эффектом* за счет содержания в них дроспиренона. *Дроспиренон* является производным 17α-спиронолактона и антагонистом альдостероновых рецепторов с выраженной антиминералокортикоидной активностью, превышающей таковую спиронолактона в 8 раз, а также умеренным антиандрогенным влиянием, благодаря способности конкурентно связываться с андрогенными рецепторами. При использовании КОК с дроспиреноном (ярина, джес, мидиана, димиа и др.) выявлено значительное снижение выраженности таких симптомов ПМС, как задержка жидкости, мастодиния и масталгия. Благоприятное влияние на такие симптомы, как лабильность настроения, раздражительность и агрессивность, по-видимому, обусловлены антиандрогенным влиянием дроспиренона, так и купирование циклического появления акне у некоторых женщин.

Одним из современных перспективных методов лечения, особенно, если женщине необходима контрацепция, является введение *внутриматочной гормональной рилизинг-системы Мирена,* выделяющей 20 мкг левоноргестрела в сутки непосредственно в матку (локальная терапия). Мирена разрабатывалась как метод контрацепции, не содержит эстрогенов. Но вскоре было отмечено, что Мирена обладает лечебным воздействием при ряде гинекологических заболеваний, в том числе ПМС. Так как доза левоноргестрела в крови гораздо ниже, чем при оральном использовании прогестагенов, и выделение его равномерное (без пиков и снижений), то вероятность появления симптомов ПМС или их выраженность значительно снижается. Мирена особенно показана тем женщинам, у которых ПМС сочетается с дисменореей и/или меноррагией. Примерно у 20% женщин через год после введения Мирены наступает обратимая аменорея.

В последние годы широкое применение для лечения ПМС получили современные антидепрессанты – *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС), сочетающие мягкий тимоаналептический эффект (снятие тревоги, напряжения, улучшение настроения и общего психического самочувствия) с хорошей переносимостью.Эти препараты (флуоксетин, сертралин, циталопрам, венлафаксин) назначаются за 7-14 дней до предполагаемой менструации, день начала приема подбирается индивидуально (обычно за 2-3 дня до начала симптомов ПМС).

К дополнительным методам терапии можно отнести назначение витамина B_6 (пиридоксина) в дозе от 20 до 40 мг в сутки, который используется в течение длительного времени, а также ежедневный прием магния в дозе 200 мг. Удобно применение комплексного препарата *Магне-B_6* (до 6 таблеток в сутки в 2-3 приема).

Перименопаузальный (климактерический) синдром

Климактерий (от греческого *climacter* – ступень лестницы) – это физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений в организме доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. Сначала прекращается генеративная, а затем и менструальная функция. Этот период также называют ***переходным (перименопаузальным)***.

Основным событием переходного периода, знаменующим прекращение менструальной и репродуктивной функции женщины, является ***менопауза*** – последняя самостоятельная менструация, связанная с гормональной продукцией яичников. Средний возраст, в котором прекращаются менструации у современной здоровой женщины – 50-52 года, однако для каждой женщины возраст менопаузы индивидуален.

Различаю менопаузу ***естественную*** – менструации прекращаются самостоятельно (51-52 года); ***искусственную*** – менструации прекращаются после хирургического удаления яичников с/без гистерэктомии или под воздействием облучения или химиотерапии, ***преждевременную*** – прекращение менструаций до 40 лет (36-39 лет), ***раннюю*** – прекращение менструаций в 40-44 года.

В переходном периоде, помимо менопаузы, выделяют также:

- ***пременопаузу*** – период жизни женщины старше 45 лет, когда возможно появление нарушений менструального цикла (укорочение или удлинение цикла, задержки менструаций от нескольких дней до нескольких месяцев, аномальные маточные кровотечения), до полного прекращения менструаций. Нередко в пременопаузе появляются первые климактерические симптомы (нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные);
- ***постменопаузу*** – отсутствие менструаций в течение 12 мес. и более. Выделяют *раннюю постменопаузу* (первые 2 года) и позднюю (продолжительность более 2 лет).

Дату последней менструации можно установить только *ретроспективно*, длительность названных выше периодов определяют, изучая анамнез.

Таким образом, ***перименопауза (перименопаузальный, переходный, климактерический, период)*** включает пременопаузу, менопаузу и первые 3-5 лет постменопаузы и может сопровождаться у ряда женщин *перименопаузальным синдромом,* т.е. патологическим течением этого периода.

В переходном периоде жизни женщины наибольшие изменения претерпевает гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система: повышается порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, утрачивается цирхоральный ритм выделения ГнРГ, увеличивается выработка ФСГ и ЛГ (соответственно в 14 и 3 раза), уменьшается синтез ингибина, формируется резистентность фолликулов к гонадотропинам. *В пременопаузе* постепенно возникает недостаточность желтого тела, прогрессирующе увеличивается число ановуляторных циклов, истощаются фолликулярные резервы. Прекращение циклической функции яичников совпадает с *менопаузой*. У женщин *в постменопаузе* не вырабатывается прогестерон и снижается секреция эстрогенов, меняется их соотношение, основным становится наименее активный эстроген – эстрон. Концентрация эстрона в плазме крови женщин в постменопаузе в 3-4 раза больше, чем эстрадиола. Эстрон в постменопаузе образуется в жировой и мышечной ткани из андростендиона, который в большей степени секретируется надпочечниками и в меньшей – яичниками.

Указанные нейроэндокринные изменения приводят к инволюционным процессам в органах репродукции. В пременопаузе существенных изменений размеров и структуры матки и яичников по сравнению с таковыми у женщин репродуктивною возраста не происходит. Матка, являясь органом-мишенью для стероидных половых гормонов, после менопаузы теряет в среднем 1/3 своего объема в результате атрофических процессов в миометрии, которые максимально интенсивны в первые 2-5 лет после менопаузы, после 20 лет постменопаузы размеры матки не изменяются. Эндометрий после менопаузы перестает претерпевать циклические изменения и подвергается атрофии. Продольный и поперечный размеры полости матки уменьшаются. При УЗИ переднее-задний размер М-эха уменьшен до 4-5 мм и менее, эхогенность повышена. Выраженная атрофия эндометрия при длительной постменопаузе может сопровождаться формированием синехий. В постменопаузе уменьшаются линейные размеры и объем яичников.

Дефицит эстрогенов как часть инволюционных процессов в организме женщины в пре- и постменопаузе можно расценивать как закономерный

физиологический процесс, хотя он играет патогенетическую роль для многих расстройств, в том числе климактерических.

Перименопаузальный (климактерический) синдром – это своеобразный симптомокомплекс, осложняющий естественное течение переходного периода. Многообразные проявления его выступают как следствие нервно-психических, вазомоторных и обменных нарушений, возникающих на фоне общей инволюции организма.

Различные симптомы, связанные с угасанием функции яичников, наблюдаются более чем у 70% женщин. Частота проявлений климактерического синдрома меняется с возрастом и длительностью постменопаузы. Если в пременопаузе она составляет 20-30%, то в постменопаузе – 35-50%. Продолжительность климактерического синдрома составляет в среднем 3-5 лет (от 1 года до 10-15 лет). Самыми частыми его проявлениями служат приливы, потливость, повышение или понижение АД, головная боль, нарушения сна, депрессия и раздражительность, астенические проявления, симпатико-адреналовые кризы. Симптомы возникают в определенной хронологической последовательности и значительно снижают качество жизни женщины в постменопаузе. Выделяют группы симптомов и последовательность их появления:

– ***ранние*** – нейровегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные проявления;

– с***редневременные*** – урогенитальные расстройства, атрофические изменения кожи, слизистых оболочек;

– ***поздние*** – остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, артрозы, артриты.

Клиническая картина **.**К ранним нейровегетативным (вазомоторным) симптомам относят приливы жара, гипергидроз, головные боли, гипотония или гипертензия, ознобы, сердцебиения. К психоэмоциональным проявлениям относятся: раздражительность, слабость, сонливость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

Вазомоторные симптомы в перименопаузе являются следствием не эстрогенного дефицита, как такового, а проявлением своеобразной «абстиненции» эстроген-чувствительных нейрональных систем, которые длительное время находились в условиях высокого содержания половых гормонов.

Наиболее типичным проявлением вазомоторных расстройств являются ***приливы жара*** к верхней части туловища – лицу, шее, области де-

кольте, возникающие вследствие внезапного резкого расширения поверхностных капилляров кожи и прилива крови.

К центрам терморегуляции относят медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса («центр теплоотдачи») и задний гипоталамус («центр теплопродукции»). Кроме того, к термочувствительным центрам, которые также реагируют на изменение температуры как периферической, так и центральной, относятся мезэнцефальная активирующая система, гиппокамп, амигдалярный комплекс и кора головного мозга. Развитие прилива связано с внезапным снижением так называемой температурной «установочной точки» (temperature setpoint), характеризующей оптимальный уровень температуры при котором активность терморегулирующих механизмов минимальна. Смещение «установочной точки» воспринимается вышеуказанными термочувствительными элементами, как повышение центральной температуры, что в свою очередь активирует мощные механизмы теплоотдачи. На периферии во время продромальной фазы прилива *повышается уровень адреналина* в крови, что приводит к повышению частоты сердечных сокращений (примерно на 20 ударов в минуту). Таким образом, приближающийся прилив женщина ощущает заранее и, если он происходит ночью, в этот момент просыпается. Примерно через полминуты начинается *снижение уровня норадреналина*, результатом чего является расширение кожных сосудов, в основном, лица и верхней половины туловища и повышение в них кровотока, что сопровождается покраснением кожи, повышением кожной температуры в этих областях, усилением потоотделения. Тяжелые приливы могут заканчиваться ознобом (включение механизмов теплопродукции).

Приливы – это проявление нарушения деятельности центров терморегуляции, и половые гормоны, вне сомнения, играют важнейшую роль в патофизиологических механизмах этих расстройств. Полагают, что внезапное *повышение центральной норадренергической активности* является триггерным механизмом снижения «установочной точки» и последующего «каскада» вазомоторных симптомов. Некоторые авторы подчеркивают анатомическую близость и наличие синаптических связей между нейронами, секретирующими гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ) в аркуатном ядре, и терморегулирующей области гипоталамуса.Высокий уровень эстрогенов в репродуктивном возрасте оказывает ингибирующее воздействие на центральные норадренергические механизмы, по-видимому, именно потеря этого модулирующего воздействия и играет основную роль в разви-

тии приливов. Однако нельзя исключить вовлечение в эти процессы других нейротрансмиттеров, например, *серотонина*, а также *эндогенных опиоидных пептидов*. Снижение уровня серотонина и активности серотониновых рецепторов в гипоталамусе в результате эстрогенного дефицита вносит определенный вклад в патогенез приливов. Есть данные о повышении уровня *кортикотропина, кортизола и гормона роста* перед началом прилива. Современные исследования доказывают роль дефицита *мелатонина* в развитии вазомоторных и психо-эмоциональных нарушений при климактерическом синдроме.

Наряду с другими вазомоторными нарушениями, приливы жара отмечаются по данным разных авторов, у 50-85% женщин в переходный период. Продолжительность субъективных ощущений прилива может быть самой разной – от нескольких минут до одного часа. Они могут быть нерегулярными и провоцироваться различными факторами (прием острой пищи, кофе, алкоголя, изменение внешней температуры и т.д.) или возникать несколько раз в час через четкие промежутки времени. Для оценки характера вегетативных симптомов и степени их выраженности существуют специальные опросники, из которых наиболее широкое распространение получил модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Купермана. Согласно упрощенной классификации по степени тяжести проявлений выделяют:

- легкую – до 10 приливов в сутки;
- среднюю – 10-20 приливов в сутки;
- тяжелую – более 20 приливов в сутки.

В большинстве случаев приливы исчезают через 1-5 лет вследствие компенсаторных изменений активности центральных нейротрансмиттерных систем, а также снижения числа эстрогеновых рецепторов в термочувствительных областях головного мозга, однако примерно у 10% могут длиться до 7-10 лет.

Помимо вазомоторных проявлений у 15-50% женщин в перименопаузе отмечаются те или иные ***эмоционально-аффективные расстройства,*** включающие различные формы депрессии, тревожные и панические расстройства, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства (психопатологические состояния с преобладанием навязчивых мыслей или действий) и др. Чаще всего гинекологам приходится иметь дело с депрессивными расстройствами меньшей глубины, сопровождающимися тревожным беспокойством. Проявлениями этого типа депрессии могут быть психове-

гетативные нарушения тревожно-фобического (внутреннее напряжение, неопределенное беспокойство, неуверенность в завтрашнем дне, нерешительность и др.) или астенического ряда (повышенная раздражительность, утомляемость, постоянное чувство усталости), а также когнитивные (познавательные) расстройства.

К важнейшим неблагоприятным ***метаболическим изменениям***, возникающим у женщин в переходный период, относится рост избыточного веса, развитие ожирения, часто сочетающегося с нарушением углеводного/липидного обмена и повышением уровня АД. Наличие *абдоминального ожирения* и 2-х из дополнительных критериев, к которым относятся: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/инсулинорезистентность (ИР), повышение уровня триглицеридов (ТГ), снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и артериальная гипертензия (АГ), является основанием для диагностирования метаболического синдрома (МС). МС – сочетание взаимозависимых метаболических факторов риска, непосредственно способствующих развитию атеросклероза, острых атеротромботических событий и сахарного диабета (СД), но при этом является *обратимым* состоянием, поэтому его своевременная диагностика и лечение служат первичной профилактикой этих заболеваний. Кроме повышения риска ССЗ метаболические расстройства создают угрозу для здоровья и жизни женщин и по другим причинам. Согласно многочисленным эпидемиологическим данным существует четкая взаимосвязь между МС и некоторыми формами рака, включая рак кишечника и молочных желез. Показано, что индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2 повышает риск рака молочных желез примерно в 2 раза.

Урогенитальные расстройства (генитоуринарный синдром) могут возникать еще в пременопаузе, но обычно появляются на 2-5-м году постменопаузы у 30-40% женщин. В пожилом возрасте их частота может достигать 70%. Возникновение урогенитальных расстройств обусловлено развитием на фоне дефицита половых гормонов атрофических и дистрофических процессов в эстрогенчувствительных структурах мочеполовой системы (уретра, мочевой пузырь, влагалище, связочный аппарат, мышечный и соединительнотканный компоненты тазового дна, сосудистые сплетения). Этим объясняется одновременное нарастание клинических симптомов атрофического вагинита, диспареунии, цистоуретрита, поллакиурии, недержания мочи. В постменопаузе нередко прогрессирует пролапс половых органов, в основе которого лежат нарушения биосинтеза и депо-

нирования коллагена в фибробластах на фоне гипоэстрогении, поскольку на фибробластах имеются рецепторы эстрогенов и андрогенов.

К ***возрастным изменениям кожи*** относятся: постепенное истончение, атрофия, повышение сухости, потеря эластичности и упругости, дряблость, появление морщин, диффузной пигментации, свисающих складок, связанных со снижением количества подкожного жира. Вследствие потери тонуса кожи изменяются естественные пропорции лица. Скулы становятся менее очерченными. наблюдается провисание кожи шеи, овал лица становится менее четким. Изменения состояния дериватов кожи проявляются в выпадение и поседении волос на голове, укорочении и истончение ресниц и бровей, слоистости ногтей и др. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о благоприятном влиянии ЗГТ на кожу, смягчающем ее возрастные изменения, благодаря наличию рецепторов к эстрогенам в эпидермисе, дерме и кровеносных сосудах, что подтверждает огромное значение половых гормонов для ее гармоничного функционирования.

Одним из последствий эстрогендефицитного состояния в пре- и постменопаузе становится увеличение частоты ***сердечно-сосудистой патологии***, обусловленной атеросклерозом (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, АГ). Для женщин в постменопаузе эти клинические проявления учащаются и нередко становятся катастрофичными. Если у женщин до 40 лет частота инфаркта миокарда в 10-20 раз ниже, чем у мужчин, то после угасания функции яичников соотношение постепенно меняется и составляет к 70 годам 1:1. Возникновение сердечно-сосудистой патологии патогенетически связано с изменением содержания липидов и показателей свертывающей системы крови при гипоэстрогении: повышение уровня холестерина, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, снижение уровня ЛПВП, увеличение свертываемости крови и снижение антикоагулянтного потенциала системы гемостаза. Считают, что длительный дефицит эстрогенов в пожилом возрасте может участвовать в патогенезе болезни Альцгеймера (поражение головного мозга). Отмечен профилактический эффект эстрогенов в отношении деменции у женщин в постменопаузе, но этот вопрос требует дальнейших исследований в рамках доказательной медицины.

Эстрогендефицитное состояние после менопаузы приводит к ***остеопорозу*** у 40% пациенток. Остеопороз и предшествующая ему остеопения имеют длительный латентный период. Снижение синтеза матрикса кости остеобластами и усиление процессов резорбции костной ткани остеокла-

стами начинаются уже после 35-40 лет. Потеря костной массы после прекращения менструаций резко ускоряется и достигает 1,1-3,5% в год. К 75-80 годам потеря костной плотности может приблизиться к 40% по сравнению с таковой в возрасте 30-40 лет. У 35,4% женщин, доживших до 65 лет, можно прогнозировать переломы костей. Остеопороз развивается постепенно и бессимптомно, а возникновение его клинических проявлений свидетельствует о значительной потере костной массы. Это – боли в костях, микро- и макропереломы при минимальной травматизации, искривление позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз), уменьшение роста. Поскольку в первые 5 лет после прекращения менструаций поражаются преимущественно кости с преобладанием трабекулярного, решетчатого строения (позже присоединяется поражение трубчатых костей), переломы позвоночника, лучевой кости в типичном месте возникают раньше, чем перелом шейки бедра. Рентгенологическое исследование не обеспечивает своевременную диагностику остеопороза. Она становится информативной, только когда потеря костной массы достигает 30% и более. Диагностика остеопороза, помимо клинических проявлений, основывается на показателях денситометрии.

Лечение. При легких формах КС используется *симптоматическое лечение*, направленное на нормализацию гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений. С этой целью рекомендуется модификация образа жизни: сбалансированное питание, режим труда и отдыха, умеренные физические нагрузки и др. Дополнительно рекомендуется физиотерапия: гальванические воротники, анодическая гальванизация, электросон, импульсные токи, термально-газорадиоактивные воды. Положительное влияние на симптомы оказывают нейролептики – этаперазин, резерпин, элениум, тазепам, седуксен, грандаксин (в течение 4-12 недель) или ингибиторы обратного захвата серотонина (прозак, золофт, феварин).

Основой ***патогенетического лечения*** перименопаузального синдрома является ***менопаузальная гормональная терапия*** (МГТ), средняя продолжительность которой составляет 4-5 лет. МГТ может преследовать как краткосрочные цели – купирование вазомоторных, эмоционально-аффективных, урогенитальных расстройств, так и долгосрочные – профилактика ССЗ и остеопороза.Для коррекции климактерического синдрома, урогенитальных расстройств используют краткосрочные курсы МГТ (в течение 1-3 лет). С целью профилактики и лечения остеопороза МГТ проводится на протяжении более 3 лет при необходимости в комбинации с бифосфонатами (Бонвива, Ферматрон, Фороза и т.д.).

Перед назначением МГТ следует определить показания и противопоказания, соотношение польза/риск индивидуально для каждой пациентки.

Показания для МГТ:

– ранняя (40-45 лет) и преждевременная (до 40 лет) менопауза;

– длительная олиго- и аменорея;

– первичная аменорея;

– искусственная менопауза (хирургическая, рентген-, радиотерапия);

– симптомы климактерического синдрома (приливы) в перименопаузе;

– генитоуринарные расстройства;

– наличие факторов риска остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера.

Абсолютные противопоказания для МГТ:

– рак молочной железы в анамнезе, в настоящее время или при подозрении на него;

– эстроген-зависимые злокачественные опухоли, например, рак эндометрия или при подозрении на эту патологию;

– артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт);

– венозная тромбоэмболия (острый тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия);

– кровотечения из половых путей неясной этиологии;

– нелеченная гиперплазия эндометрия;

– декомпенсированная артериальная гипертензия;

– заболевания печени в стадии обострения;

– аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;

– кожная порфирия.

Для МГТ используют натуральные эстрогены (эстрадиола валерат, 17β-эстрадиол, конъюгированные эстрогены, эстриол) в виде *монотерапии* или предпочтительно *в комбинации с гестагенами или андрогенами*. Возможно введение гормонов парентерально (в инъекциях, трансдермально, вагинально) и прием внутрь.

Монотерапия эстрогенами (прогинова, эстрофем, дивигель, эстрожель, овестин) проводится женщинам, перенесшим гистерэктомию, за исключением тех, у кого в анамнезе имелся эндометриоз или рак эндометрия

(этим пациенткам показана комбинированная терапия). При лечении генитоуринарного синдрома также назначают монотерапию препаратами эстриола (овестин, гинофлор Э), преимущественно в виде лекарственных форм для местного лечения (вагинальные суппозитории, крем).

При интактной матке с целью защиты эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов и профилактики гиперпластических процессов и рака эндометрия назначается ***комбинированная МГТ*** (эстроген+гестаген или эстроген+андроген). *В пременопаузе* целесообразно назначать *многофазные эстроген-гестагенные препараты* (фемостон, дивина, климен, климонорм, цикло-прогинова, три-секвенс), на фоне которых наблюдается регулярная менструальноподобная реакция. *В постменопаузе* более физиологично постоянное поступление гормонов в меньших дозах, поэтому используют *монофазные препараты* (фемостон конти, анжелик, клиогест, индивина, тиболон – ливиал). При необходимости долгосрочной терапии (более 3-5 лет) целесообразно постепенное снижение дозы половых гормонов, с этой целью рекомендуют переход на микродозированные препараты – анжелик микро, фемостон мини.

МГТ, начатая в позднем периоде жизни женщины (более 10 лет после менопаузы), может повышать риск рака молочной железы, частоту сердечно-сосудистых заболеваний: тромбозов, тромбоэмболии, инфарктов миокарда, инсультов.

Перед назначением МГТ важно изучить особенности анамнеза: наследственность, наличие вредных привычек (курение), состояние венозной системы ног. До начала и в процессе МГТ (не реже 1 раза в год) необходимо проводить физикальный осмотр, эхографию органов малого таза, маммографию, исследование показателей гемостаза, цитологическое исследование соскобов шейки матки.

Принципы назначения МГТ основаны на индивидуальной оценке ее пользы и риска, информировании пациентки о преимуществах и возможных осложнениях терапии. Осознанное решение о применении гормонов с заместительной целью принимает сама пациентка.

Посткастрационный (постовариэктомический) синдром (ПОЭС)

Гистерэктомия с удалением придатков матки является одной из наиболее часто выполняемых операций в гинекологии и сопряжена с развитием синдрома после тотальной овариэктомии. Около 20% женщин в течение жизни переносят гистерэктомию. Средний возраст пациенток к моменту операции составляет 43-45 лет. Наряду с лечебной эффективностью в от-

ношении основного заболевания гистерэктомия может отрицательно влиять на здоровье и качество жизни женщины. ПОЭС развивается после двустороннего удаления яичников (чаще) или резекции одного/обоих яичников и включает вегето-сосудистые, нейропсихичеекие и обменно-эндокринные нарушения, обусловленные гипоэстрогенией. ПОЭС называют также синдромом *хирургической (индуцированной) менопаузы* (на основании общности патогенетических механизмов). Частота ПОЭС варьирует от 55 до 100% в зависимости от возраста пациентки к моменту операции, преморбидного фона, функциональной активности надпочечников. В целом частота синдрома составляет 70-80%.

Патогенез постовариэктомического синдрома определяет функциональная целостность репродуктивной системы, регулируемой по принципу обратной связи. В ответ на выключение или резкое снижение эндокринной активности яичников, в тщетной попытке восстановить гормональное равновесие, в гипофизе увеличивается продукция гонадотропинов, преимущественно ФСГ. Нарушения в гипоталамо-гипофизарной области сопровождаются дезадаптацией подкорковых структур, регулирующих кардиальную, васкулярную и температурную реакции организма, поскольку при дефиците эстрогенов снижается синтез нейротрансмиттеров, ответственных за функционирование подкорковых структур. Дезорганизация адаптационных процессов может приводить к повышению уровня ТТГ и АКТГ. Длительный дефицит эстрогенов отражается на состоянии эстроген-рецептивных тканей, в том числе мочеполовой системы – нарастает атрофия мышечной и соединительной ткани со снижением количества коллагеновых волокон, снижается васкуляризапия органов, истончается эпителий. Недостаток половых гормонов приводит к постепенному прогрессированию остеопороза.

Несмотря на схожесть патогенеза изменений при хирургической менопаузе с патофизиологией естественной менопаузы, они имеют кардинальные различия. Естественное течение климактерия предусматривает наличие переходного периода, разделяющего репродуктивный период и менопаузу, продолжительность которого обычно составляет около 5 лет. За это время функция яичников снижается постепенно, соответственно синтез половых гормонов уменьшается поэтапно. Вначале нарушается циклическая секреция прогестерона с последующим развитием хронической ановуляции, затем уменьшается секреция эстрадиолаи эстриола. Выработка андрогенов – биохимических предшественников эстрогенов – так-

же снижается постепенно, параллельно этим изменениям. За столь длительный период времени организм большинства женщин, перешагнувших 45-50-летний рубеж, успевает изыскать какие-либо возможности адаптации к «жизни без эстрогенов», постепенно приучая гипоталамус к утрате влияния эстрадиола, структуры урогенитального тракта – к уходу эстриола, вовлекая в процесс компенсации снижающейся функции яичников эндокринную и иммунную системы организма. Гормоны и секреты щитовидной железы, надпочечников, жировой ткани начинают выполнять различные функциие строгенов или обеспечивать их внегонадную конверсию. В результате развитие дефицита половых стероидов прогрессирует относительно медленно.

Хирургическая менопауза возникает резко. Выключение функции яичников, обусловленное их удалением или ишемизацией, сопровождается одномоментным выключением секреции сразу всех яичниковых гормонов: прогестерона, эстрогенов и андрогенов, а также ингибина. В результате возникают симптомы тотального дефицита половых стероидов, которые плохо прогнозируемы и быстро прогрессируют. Поэтому искусственная, в том числе хирургическая, менопауза является медицинским показанием к применению заместительной гормонотерапии (ЗГТ).

Клиническая картина ПОЭС включает психоэмоциональные, нейровегетативные, а также обменно-эндокринные расстройства.

Психоэмоциональные расстройства могут возникать с первых дней послеоперационного периода. Наиболее выражены астенические (37,5%) и депрессивные (40%) проявления, реже встречаются фобические, параноидальные и истерические. В формировании психоэмоциональных расстройств играют роль как гормональные изменения, так и психотравмирующая ситуация в связи с восприятием гистерэктомии как калечащей операции. Вегето-невротические нарушения формируются с 3-4-х суток после овариэктомии и характеризуются смешанными симпатикотоническими и ваготоническими проявлениями с преобладанием первых. Терморегуляция нарушается у 88% больных и проявляется приливами жара, ознобом, ощущением ползания мурашек, возможна плохая переносимость жаркой погоды. У 45% больных нарушен сон, реже наблюдается боязнь замкнутых пространств. Кардиоваскулярные проявления в виде тахикардии, субъективных жалоб на сердцебиение, сжимающих болей в области сердца и повышения систолического АД выявляются у 40% больных. Обратное развитие клинических проявлений без коррекции в течение года

происходит у 25% больных, у пациенток репродуктивного возраста чаще (в 70% случаев), что объясняется инверсией основного источника половых гормонов, которым становятся надпочечники.

Удаление яичников при гистерэктомии вызывает обменно-эндокринные и урогенитальные расстройства, которые возникают после психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений – через 1 год и более после операции и наиболее свойственны пациенткам в пременопаузе. Постепенно нарастает частота ожирения, сахарного диабета, ИБС, тромбофилии, увеличивается индекс атерогенности.

Гистерэктомия является фактором риска ИБС, при этом чем раньше выполнена операция, тем выше риск возникновения ИБС в молодом возрасте, частота ее в 1,5-2 раза выше, чем у женщин пременопаузального возраста. Уже в первые месяцы после операции наблюдаются атерогенные сдвиги в крови: достоверно увеличивается содержание общего холестерина (на 20%), липопротеидов низкой плотности (на 35%). После удаления яичников риск развития инфаркта миокарда возрастает в 2- 3 раза, повышается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Удаление матки сопряжено с более высоким риском развития АГ в результате снижения уровня секретируемых маткой простациклинов как вазодилатирующих, гипотензивных агентов, эндогенных ингибиторов агрегации тромбоцитов. Гистерэктомия способствует возникновению урогенитальных расстройств (диспареуния, дизурические явления, кольпит, пролапс) как вследствие гипоэстрогенных обменно-трофических изменений в тканях, так и из-за нарушения архитектоники тазового дна. Через 3-5 лет после удаления матки урогенитальные расстройства той или иной выраженности наблюдаются у 20-50% пациенток.

Гистерэктомия с удалением придатков матки способствует ускорению и усилению процессов остеопороза, после удаления матки и яичников среднегодовая потеря минеральной плотности костной ткани выше, чем в естественной менопаузе. Частота остеопороза у пациенток с СПТО выше, чем у неоперированных ровесниц.

Диагностика. Выраженность психоэмоциональных и вегетоневротических проявлений у больных, перенесших гистерэктомию, оценивают по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) Купермана в модификации Е.В. Уваровой. Выделяют легкий, среднетяжелый и тяжелый патологический ПОЭС. При необходимости используют дополнительные

методы диагностики психоэмоциональных, урогенитальных нарушений и остеопороза.

Лечение. Основное лечение ПОЭС заключается в применении ЗГТ. Ее можно начинать на 2-4-е сутки после операции. Молодым пациенткам (до 40 лет) после удаления яичников без гистерэктомии, у которых предполагается длительное применение препаратов ЗГТ, лучше назначать комбинированные препараты (фемостон, дивина, климонорм, цикло-прогинова, климен). При необходимости возможен короткий курс монотерапии эстрогенами (эстрафем, прогинова и др.). Парентеральное введение лекарственных средств в виде гелей, пластырей, внутримышечных инъекций исключает первичный метаболизм гормонов в печени и поэтому более приемлемо при длительной ЗГТ. Возможна также замена одного препарата другим. После гистерэктомии рекомендуется монотерапия эстрогенами, за исключением случаев наличия в анамнезе эндометриоза или рака эндометрия.

Пациенткам с выраженными психоэмоциональными проявлениями дополнительно назначают транквилизаторы и антидепрессанты в обычных дозах.

Для профилактики метаболических нарушений наряду с эстрогенсодержащими препаратами ЗГТ следует рекомендовать курс витаминотерапии, прием микроэлементов. При выявлении остеопороза, помимо ЗГТ, назначают патогенетическую терапию (препараты кальция, бифосфонаты, кальцитонин и др.). В случае длительного приема препаратов ЗГТ у больных с СПТО необходимы профилактика тромботических осложнений и наблюдение маммолога – маммография 1 раз в 2 года, УЗИ молочных желез и пальпаторный осмотр каждые 6 мес.

При противопоказаниях к ЗГТ можно назначать седативные препараты (валериану, пустырник, ново-пассит и др.), транквилизаторы (феназепам, диазепам, лоразепам и др.), антидепрессанты – тианептин (коаксил), моклобемид (аурорикс), флуоксетин (прозак) и др., гомеопатические препараты (климактоплан, климадинон, менорил, эстровел и др.).

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Нейро-эндокринными синдромами являются все, кроме:

А. Предменструального

B. Гипоменструального
C. Климактерического
D. Послеродового нейрообменно-эндокринного
E. Постовариэктомического

2. Ведущая теория патогенеза предменструального синдрома:
A. Аллергическая
B. Водной интоксикации
C. Гормональная
D. Обменно-эндокринная
E. Ничего из перечисленного

3. Клиническими формами предменструального синдрома являются все, кроме:
A. Кризовой
B. Нервно-психической
C. Цефалгической
D. Артралгической
E. Отечной

4. Дифференциальную диагностику цефалгической формы предменструального синдрома следует проводить с:
A. Заболеваниями ЦНС
B. Заболеваниями почек
C. Сердечно-сосудистыми заболеваниями
D. Заболеваниями щитовидной железы
E. Заболеваниями ЖКТ

5. Дифференциальную диагностику отечной формы предменструального синдрома следует проводить с:
A. Заболеваниями ЦНС
B. Заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы
C. Психическими заболеваниями
D. Заболеваниями щитовидной железы
E. Заболеваниями ЖКТ

6. Дифференциальную диагностику нервно-психической формы предменструального синдрома следует проводить с:

A. Депрессивными расстройствами
B. Заболеваниями почек
C. Сердечно-сосудистыми заболеваниями
D. Метаболическим синдромом
E. Заболеваниями ЖКТ

7. Патогенетическая терапия предменструального синдрома:

A. Диуретики
B. Антидепрессанты
C. Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
D. Физиотерапия
E. Поливитамины

8. Симптоматическая терапия при отечной форме предменструального синдрома:

A. Диуретики
B. Антидепрессанты
C. Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
D. Физиотерапия
E. Поливитамины

9. Симптоматическая терапия при нервно-психической форме предменструального синдрома:

A. Диуретики
B. Поливитамины
C. Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
D. Ингибиторы обратного захвата серотонина
E. Антигистаминные препараты

10. Менопауза – это:

A. Первая в жизни менструация
B. Последняя в жизни менструация
C. Первые 12 мес. после прекращения менструаций
D. Первые 3-5 лет после прекращения менструаций
E. Ничего из перечисленного

11. Перименопаузальный период включает:

A. Менопаузу

B. Пременопаузу

C. Постменопаузу

D. Все перечисленное

E. Ничего из перечисленного

12. Климактерический синдром:

A. Это осложнение естественного течения переходного периода

B. Возникает только в постменопаузе

C. Возникает только в пременопаузе

D. Осложняет течение послеродового периода

E. Ничего из перечисленного

13. К ранним проявлениям перименопаузального синдрома относятся:

A. Вазомоторные симптомы

B. Эмоционально-аффективные расстройства

C. Прибавку массы тела и ожирение

D. Все перечисленное

E. Ничего из перечисленного

14. К средневременным симптомам перименопаузального синдрома не относятся:

A. Дизурические явления

B. Ломкость ногтей, волос

C. Появление глубоких морщин

D. Дисбиозы влагалища

E. Остеопороз

15. К поздним осложнениям перименопаузального синдрома относятся:

A. Вазомоторные симптомы

B. Эмоционально-аффективные расстройства

C. Генитоуринарный синдром

D. Атрофические изменения кожи и ее придатков

E. Остеопороз

16. Цели менопаузальной гормональной терапии:

A. Купирование вазомоторных и эмоционально-аффективных симптомов

B. Лечение генитоуринарного синдрома

C. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза

D. Все перечисленное

E. Ничего из перечисленного

17. Противопоказаниями для менопаузальной гормональной терапии не являются:

A. Сахарный диабет

B. Рак молочной железы

C. Инсульт, инфаркт миокарда

D. Маточное кровотечение

E. Кожная порфирия

18. Алгоритм обследования перед назначением МГТ:

A. УЗИ органов малого таза

B. Цитологическое исследование соскобов с шейки матки

C. Маммография

D. Все перечисленное

E. Ничего из перечисленного

19. В патогенезе постовариэктомического синдрома ведущую роль играет:

A. Дефицит гормонов щитовидной железы и надпочечников

B. Дефицит гонадотропинов

C. Снижение синтеза гонадотропин-рилизинг гормона

D. Дефицит половых гормонов

E. Повышение уровня пролактина

20. Патогенетическое лечение постовариэктомического синдрома:

A. Заместительная терапия половыми гормонами

B. Заместительная терапия тироксином

C. Заместительная терапия глюкокортикоидами

D. Все перечисленное

E. Ничего из перечисленного

Эталоны ответов: **1B, 2C, 3D, 4A, 5B, 6A, 7C, 8A, 9D, 10B, 11D, 12A, 13D, 14E, 15E, 16D, 17A, 18D, 19D, 20A.**

Литература

1. Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.
2. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
3. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов. – М., 2013. – 19 с.
4. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.
5. Практическая гинекология / под ред. акад. РАМН В.Н. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. – М.: Медпресс-Информ, 2001.
6. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2016. – 45 с.
7. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. – М., 2015. – 54 с.
8. Недержание мочи у женщин: клинические рекомендации Российского общества урологов. – М., 2016. – 36 с.

6. МИОМА МАТКИ

Цель занятия: Изучить теории патогенеза миомы матки, классификации, клиническую картину в зависимости от локализации миоматозных узлов, возможные осложнения. Методы диагностики, лечение. Показания к оперативному и консервативному лечению.

Место проведения: учебная комната, гинекологическое отделение.

Наглядные пособия и инструменты: таблицы, муляжи матки. Внутриматочная система Мирена, пациенты гинекологического отделения.

Содержание занятия

Миома матки – наиболее распространенная доброкачественная опухоль среди женщин большинства стран мира. Считают, миому матки диагностируют у 30-35% женщин, чаще в позднем репродуктивном возрасте, у 1/3 пациенток она становится симптомной. В России, по различным данным, миома матки является причиной гистерэктомии в 50-70% случаев.

Миома матки – доброкачественная, моноклональная опухоль, развивается из одной опухолевой клетки, возникшей вследствие ее соматической мутации и дальнейшего размножения, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Миома одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста.

***Частота встречаемости миомы матки*:**

- 3,3-7,8% – у женщин моложе 30 лет;
- 22-40% – среди женщин старше 30 лет;
- 27% – среди гинекологических больных;
- 50-70% – из всех оперативных вмешательств в гинекологии.

Факторы, потенциально связанные с генезом опухоли, представлены 4 категориями:

1. Предрасполагающие или факторы риска.
2. Инициаторы.
3. Промоуторы.
4. Эффекторы.

Факторы риска развития миомы матки

- **Увеличивает риск:**
  - Раннее менархе.
  - Отсутствие родов в анамнезе.

- Возраст (поздний репродуктивный).
- Ожирение.
- Прием тамоксифена (противоопухолевое средство – антиэстроген).
- Географический фактор (афроамериканская раса).

- **Снижает риск:**
  - Высокий паритет.
  - Менопауза.
- **Риск +/-:**
  - Прием КОК, гормональная терапия.
  - Факторы питания.
  - Чужеродные эстрогены.

Инициаторы, промоуторы, эффекторы роста опухоли остаются **неизвестными – ГИПОТЕЗЫ!!!**

- Согласно одной из ***гипотез***, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены.
- Увеличение уровня **эстрогенов и прогестерона** приводит к росту митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность мутаций.
- Другая ***гипотеза*** – наличие врожденной генетическтой детерминированной патологии миометрия у женщин, больных миомой матки, выраженной в увеличении количества РЭ в миометрии. Наличие этого факторакосвенно свидетельствует об этническом и семейном характере заболевания.
- Риск заболевания выше у нерожавших женщин, для которых характерно большое количество ановуляторных циклов, а также ожирение с выраженной ароматизацией андрогенов в эстрон в жировой ткани.
- Однако говорить **обосновополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя**, так как содержание прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяется в течение репродуктивного возраста, а также значительно повышается во время беременности и снижается после менопаузы.

Таким образом, и эстрогены, и прогестерон могут быть важными стимуляторами роста миомы матки.

Традиционное мнение о ведущей роли **эстрогенов** в патогенезе миомы подтверждается данными современных исследований, однако, они противоречивы. Так, одни из исследователей говорят о повышении уровня эс-

трогенов у больных с миомой матки, другие приводят данные о нормальном содержании эстрогенов и даже снижении их уровня. По мнению ряда исследователей, значение имеет не столько количество выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их экскреции и метаболического превращения, а также нарушение **качественного соотношения между фракциями эстрогенов.** У больных с тенденцией к росту опухоли преобладающей фракцией эстрогенов является эстриол, который приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышенном содержании эстрадиола повреждается эндометрий и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли, гиперплазией эндометрия и гиперполименореей.

В то же время получены данные, что **прогестерон** наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Оба этих гормона принимают участие в патогенезе миомы, используя противоположные пути. В течение фолликулярной фазы эстрогены способствуют увеличению массы миометрия как за счетгиперплазии гладкомышечных клеток, так и за их счет. В течение лютеиновой фазы прогестерон повышает митотическую активность миомы, особенно у молодых женщин.

Содержание рецепторов **эстрадиола и прогестерона** в ткани миомы значительно выше, чем в неизмененном миометрии, что указывает на этиопатогенетическую роль **прогестерона** в развитии миомы матки и подтверждается высоким митотическим индексом в клетках ткани миомы в лютеиновую фазу.

Предполагается, что соматотропин (гормон роста) также может играть роль инициатора развития миомы матки. Это подтверждается тем, что у женщин с акромегалией чаще возникают миомы матки.

В последние годы появляется все больше исследований, посвященных пролактину. Выявлено, что у больных старше 40 лет содержание пролактина в плазме значительно превышает норму. Также установлено, что клетки миомы матки секретируют пролактин. Данные факты позволяют предположить, что пролактин является одним из факторов роста миоматозных узлов.

Большой интерес представляют исследования локальных нарушений метаболизма тканей при миоме матки. Исследования местного кровотока в матке выявили повышенное содержание в крови **эстрадиола и прогестерона** при наличии миомы, следовательно, локальная гипергормонемия

имеет большое значение в патогенезе роста узла миомы, способствуя патологической гипертрофии миометрия.

Присутствие **эпидермального фактора роста** (EFG), инсулиноподобного фактора роста – 1 (IFG-1) и фактора роста тромбоцитов (PDGF AB) обнаруживается в тканях миомы вместе с их рецепторами. Инсулиноподобные факторы роста 1 и 11 являются медиаторами действия эстрогенов в ткани миомы матки и наряду с другими факторами роста вовлечены в формирование и рост миомы матки, количество этих факторов, а также их рецепторов больше в миоме, чем в окружающем миометрии.

Многочисленные исследования указывают на **изменения иммунного статуса** женщин с миомой матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. **Активность гуморального и клеточного иммунитета при миоме матки существенно снижена**, что также может играть определенную роль в патогенезе миомы.

Классификация миомы

В настоящее время выделяют простые и пролиферирующие миомы матки, последние встречаются у каждой четвертой больной с миомой матки. Отмечено, что в простых миомах митозы отсутствуют, а в пролиферирующих миомах митотическая активность повышена. В этой связи, пролиферирующие миомы в два раза чаще встречаются у больных с быстрорастущими опухолями, чем при умеренном или медленном темпе роста опухоли.

Клинико-анатомическая классификация: В зависимости от локализации узлов различают следующие типы миомы матки (см. рис. 6.1):

- **интерстициальная** (межмышечная, интрамуральная), узлы расположены внутри мышечной ткани стенки матки;
- **субсерозная** (подбрюшинная), узлы могут быть связаны с телом матки широким основанием или растут непосредственно под брюшиной и связаны с маткой только ножкой;
- **субмукозная** (подслизистая), узлы могут быть связаны с телом матки широким основанием или растут непосредственно под эндометрием и связаны с маткой только ножкой;
- **межсвязочная;**
- **шеечная;**
- **паразитарная** (субсерозная, паразитирующая на смежных органах, интралигаментарная).

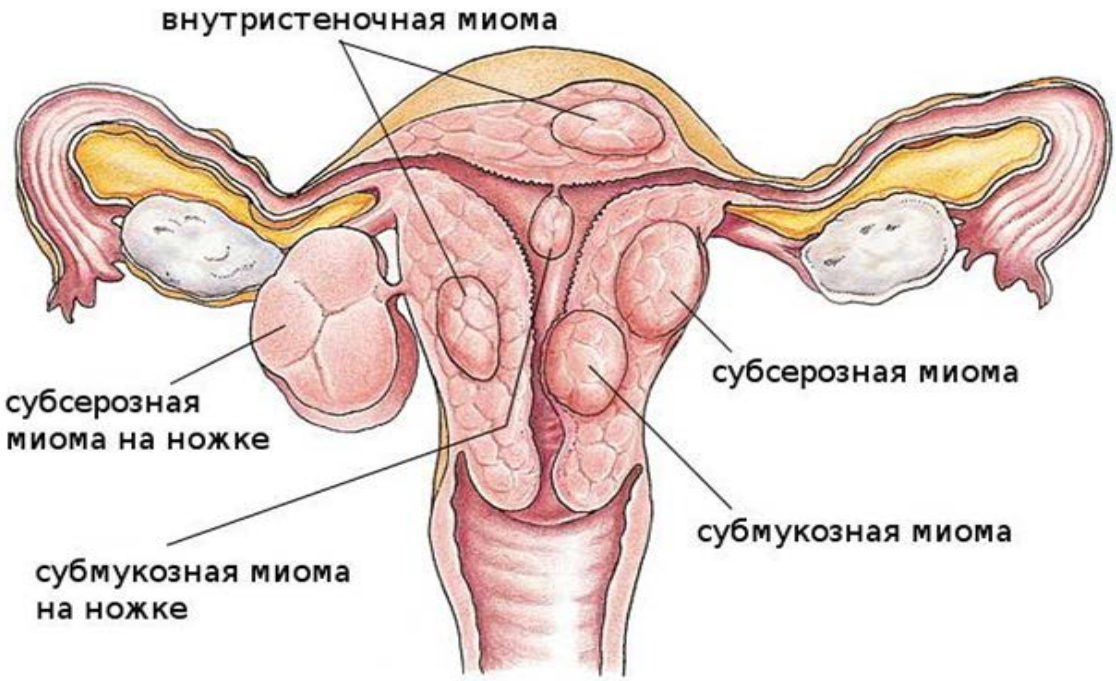


Рис. 6.1. Классификация миом по их расположению относительно матки

Различают **центрипетальный рост** миомы матки, когда узел растет в сторону эндометрия, деформируя полость матки, и **центрифугальный рост** миомы матки, когда узел развивается от матки в сторону брюшной полости.

Выделяют **типичное и атипичное** расположение миоматозных узлов. Типичное расположение узлов встречается в 95% случаев, при этом узлы развиваются в теле матки. При атипичном расположении миомы (5%) узлы располагаются в шейке матки или интралигаментарно. При шеечной миоме матки узлы чаще всего одиночные, довольно часто достигают больших размеров. При интралигаментарной локализации узел расположен между листками широкой связки в параметрии, может лежать на сосудах, на проходящем мочеточнике, сдавливает мочевой пузырь.

Классификация ВОЗ в зависимости от степени дифференцировки

- Обычная лейомиома– зрелая доброкачественная опухоль
- Клеточная лейомиома
- Причудливая лейомиома
- Лейомиобластома –эпителиоидная лейомиома
- Внутрисосудистый лейомиоматоз
- Пролифирирующаялейомиома
- Лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующая).

Классификация в зависимости от количества узлов

- Одиночная
- Множественная

Наиболее часто (80%) встречаются **множественные миомы матки** с различным числом узлов неодинаковой величины и формы. Значительно реже имеют место **одиночные** подбрюшинные или интерстициальные узлы. Вокруг миоматозного узла образуется капсула из мышечных и соединительнотканных элементов стенки матки. Капсула подбрюшинных узлов образована также за счет брюшинного покрова матки. Подслизистые узлы имеют капсулу из мышечного слоя и слизистой матки.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Репродукции Человека (ESHRE), небольшими следует считать миомы до 5 см, большими – миомы более 5 см.

Классификация миом (FIGO, 2011)

Тип	Код в классификации	Характеристика
Субмукозный	**0**	Подслизистая миома на ножке, локализованная полностью в матке
	1	Интрамуральная миома, выступающая в полость матки более 50%
	2	Интрамуральная миома, выступающая в полость менее 50%
Другой	**3**	Интрамуральная миома, контактирующая с эндометрием
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозно-интрамуральная, выступающая в полость брюшины менее 50%
	6	Субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины более 50%
	7	Субсерозная миома на ножке
	8	Специфическая миома (например, цервикальная)
Гибридный Вовлечены как эндометрий, так и серозная оболочка. В коде указываются две цифры через «дефис»		

По МКБ-10

- D 25 Лейомиома матки
- D 25.0 Подслизистая лейомиома матки

- D 25.1 Интрамуральнаялейомиома
- D 25.2 Субсерознаялейомиома
- D 25.9 Лейомиома неуточненная
- D 26 Другие доброкачественные новообразования матки

Клиника. Миома матки длительное время может протекать **без выраженных клинических проявлений.**

Клиническое течение миомы матки зависит от

– возраста пациентки,
– анатомического строения опухоли,
– ее локализации (см. рис. 6.2),
– сопутствующих заболеваний,
– индивидуальных особенностей течения болезни.

Рис. 6.2. Варианты расположения миоматозных узлов

Подбрюшинные опухоли небольших размеров могут иметь бессимптомное течение, женщины не предъявляют никаких жалоб, менструальная функция не нарушена. У большого числа больных даже при значительной величине опухоли никаких симптомов заболевания не наблюдается.

Основными **симптомами миомы матки** являются кровотечение, боли, сдавление соседних органов, бесплодие, неврологические проявления, вегетососудистые, эндокринно-обменные симптомы.

Кровотечения чаще носят характер аномальных маточных кровотечений по типу ОМК и межменструальных маточных кровотечений (ММК). Маточные кровотечения, наблюдаемые у 70% больных, являются наиболее частыми показателями для оперативного вмешательства при миоме матки. При наличии множественной миомы матки с интерстициальным расположением узлов происходят растяжение полости матки и увеличение менструирующей поверхности. Вследствие этого увеличивается количество крови, теряемой во время менструации. Кроме того, нарушается сократительная способность матки. Особенно сильные кровотечения возникают при миомах матки с центрипетальным ростом и **подслизистым расположением узлов**. Для такого расположения миом характерны не только длительные обильные менструации, но и наличие межменструальных кровотечений. Причинами кровотечений могут быть нарушение процесса отторжения функционального слоя эндометрия, замедление регенерации кровоточащей поверхности матки после десквамации функционального слоя, что наблюдается при хроническом базальном эндометрите, сопутствующем миоме матки; нарушение **целости капсулы опухоли или некроз узла.** Кровотечения постепенно нарастают, что во многих случаях приводит к **анемии**, при этом содержание гемоглобина падает до очень низких цифр. Хроническая постгеморрагическая анемия нарушает деятельность сердечно-сосудистой системы, вызывает обмороки, головокружение, слабость, быструю утомляемость.

Аномальные кровотечения при миоме матки могут быть обусловлены нарушением функции яичников, что подтверждается нередко выявляемой гиперплазией эндометрия.

Маточное кровотечение может быть обусловлено также сопутствующей патологией, весьма частой при миоме матки: стромальной гиперплазией яичников, кистозной дегенерацией их, воспалением придатков матки, внутренним эндометриозом, гормонпродуцирующими опухолями яичников.

Появление кровотечения у женщин с миомой матки в постменопаузе почти всегда свидетельствует о патологии яичников (феминизирующая опухоль, стромальная гиперплазия яичников) или эндометрия (рак, гиперплазия).

Болевой синдром вызывается натяжением связочного аппарата матки, растяжением ее брюшинного покрова, а также давлением растущей опухоли на окружающие органы. При миоме матки с центрипетальным ростом и подслизистым расположением узла боли могут носить схваткообразный характер. При неосложненных миомах болевой синдром выражен слабо, однако, при появлении осложнений в виде **некроза, перекручивания ножки** миоматозного узла, **рождении подслизистого миоматозного узла** на ножке боли могут стать доминирующим симптомом, носить резкий схваткообразныйнарастающий характер.

Субсерозные узлы нередко растут непосредственно под брюшиной, соединяясь с маткой тонкой ножкой. Такие узлы очень подвижны и легко подвергаются перекручиванию. Частота некроза миомы матки составляет около 7% и проявляется клиникой острого живота. К асептическому некрозу почти всегда присоединяется инфекция, проникающая в узел гематогенным или лимфогенным путем, что может привести к разлитому перитониту и генерализованной инфекции (сепсису).

При наличии миоматозного узла, расположенного по задней стенке матки, самым частым клиническим симптомом является ноющая боль в крестце и пояснице.

Давление на соседние органы зависит от расположения и направления роста узлов. Так, исходящие из передней стенки матки узлы даже небольших размеров давят на мочевой пузырь, вызывая дизурические явления (учащенное или затрудненное мочеиспускание). Интралигаментарно расположенные опухоли вызывают сдавление мочеточников с последующим развитием гидроуретера, гидронефроза и пиелонефрита. Давление на прямую кишку обусловливает нарушение функций желудочно-кишечного тракта (запоры, затрудненная дефекация).

Бесплодие. Миома матки может быть причиной бесплодия в случаях, когда опухоль локализована в полости матки и достаточно велика, чтобы перекрыть трубы, препятствуя тем самым проходимости яйцеклетки. Субмукозная миома матки может вызывать частые сокращения мускулатуры матки, что создает крайне неблагоприятные условия для нидации яйцеклетки вслизистуюоболочку матки. У многих больных имеет место ановуляция или недостаточность второй фазы цикла, что также обусловливает бесплодие.

Грозным, но редким осложнением является **разрыв кровеносного сосуда миомы** с кровотечением в брюшную полость. Прослеживается

причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжести, иногда причины выяснить не удается. Предрасполагающим фактором оказывается беременность. Характерны внезапная резкая боль кинжального характера и признаки внутрибрюшного кровотечениясс развитием геморрагического шока. Диагноз устанавливается интраоперационно.

Особенность клинических проявлений миомы – **сочетание ее с другими заболеваниями и системными изменениями в организме**. Миома матки – болезнь дезадаптации. Заболевание полисистемное: сочетается с

- ожирением (64%);
- гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%);
- заболеваниями желудочно-кишечного тракта (40%);
- щитовидной железы (4,5%);
- неврозами (11%);
- патологией молочных желез (86%).

Закономерно, что системные изменения в организме накапливаются с возрастом, усугубляются также клинические проявления миомы матки.

Быстрый рост миоматозных узлов в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48-60% больных. Фоном для этого являются:

- преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация;
- нарушение корреляционной зависимости между синтезом стероидных гормонов в яичниках и гонадотропной стимуляцией;
- избыточная масса тела, обеспечивающая внегонадный синтез эстрогенов;
- заболевания печени;
- хронические болезни кишечника, обеспечивающие энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов;
- рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии;
- хронические воспалительные процессы гениталий;
- длительное отрицательное влияние факторов окружающей среды;
- воздействие наследственных факторов.

При миоме матки в 2-2,5 раза чаще, чем в популяции, развивается **климактерический синдром**, что отражает истощение защитно-приспособительных механизмов. Тяжелое течение климактерического синдрома у больных с миомой матки наблюдают у каждой второй пациентки, это связано **сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, нереализованной репродуктивной функцией, абортами, неадекватной кон-**

трацепцией, множеством перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза.

Менопауза наступает на 1-3 года позже у больных с миомой матки, чем у здоровых женщин. С наступлением менопаузы прогрессивно уменьшаются размеры матки, с сохранением узлов, которые не способны уменьшаться в силу особенностей стромального компонента.

Онкологическую настороженность должны вызывать женщины, вступающие в менопаузу с большими размерами опухоли, узлами субмукозной локализации или с центрипетальным ростом, с рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия, при сочетании миомы матки и аденомиоза II-III степени, при отсутствии регресса миомы, существующей на фоне длительной возрастной инволюции матки. Этот вариант особенно опасен, так как пролиферативные процессы в миоматозных узлах гормонально независимы. Такие миомы являются этапом на пути появления саркомы.К осложнениям миомы матки относится ее **малигнизация** (0,6-1%).

Беременность и миома матки. Сочетание миомы матки и беременности встречается у 3-4% больных. При небольших размерах опухоли беременность обычно донашивается до срока нормальных родов, и родоразрешение происходит через естественные родовые пути. Однако, у ряда больных во время беременности рост миомы матки значительно ускоряется, что может приводить к различным осложнениям во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Наиболее частыми из них являются

– угроза прерывания беременности,
– самопроизвольные выкидыши,
– преждевременные роды.

Часто у беременных с миомой матки наблюдаются

– преэклампсия,
– неправильные положения и предлежания плода,
– проявления плацентарной недостаточности (задержка развития и гипоксия плода),
– преждевременное и раннее излитие околоплодных вод,
– аномалии родовой деятельности (чаще слабость родовой деятельности). В последовом и раннем послеродовом периодах значительно **повышается частота гипотонических кровотечений, наблюдается замедленная инволюция матки.**

Наиболее опасны **некротические изменения в узлах**, которые могут происходить как во время беременности, так и в послеродовом периоде. У

больных с миомой матки во время беременности отмечается значительное снижение кровотока в матке, особенно выраженное в области межмышечного миоматозного узла, повышение сосудистого тонуса, преимущественно в сосудах малого калибра, выраженное затруднение венозного оттока, снижение скорости кровенаполнения артериального и венозного русла, что способствует развитию некроза узла.

Диагностика

- **Бимануальное исследование** (в том числе ректовагинальное).

Диагностика миомы матки, как правило, несложна и проводится на основании бимануального исследования. Пальпируется плотная, увеличенная в размерах матка с неровной или гладкой поверхностью, чаще безболезненная и подвижная. При наличии некроза узла при пальпации обнаруживается локальная болезненность. Подвижность опухоли может быть ограничена из-за ее размеров, а также вследствие сопутствующего спаечного процесса в полости малого таза. При рождающемся или родившемся субмукозном узле опухоль определяется в канале шейки матки или во влагалище при осмотре в зеркалах. В этом случае следует обвести пальцем шейку матки, чтобы не спутать с миомой шейки матки.

- **УЗИ малого таза и брюшной полости** – трансвагинальное **(«золотой стандарт»)** с цветовым допплеровским картированием (ЦДК).

На основании акустических признаков эхографии представляется возможность не только топической диагностики миоматозных узлов, но и их структуры, гемодинамики и соответственно выраженности пролиферативных процессов, дифференциации с другой патологией миометрия (аденомиоз, саркома).

Современные 3/4D-технологии позволяют получить дополнительную информацию по пространственной локализации узлов отношении полости матки.

Эхогистерография на фоне инсталлированной жидкости и разведения стенок полости матки существенно расширяет возможности контурирования узла, детализируя его локализацию в полости матки. Эхография с цветовым допплеровским картированием (ЦДК) позволяет оценить качественные и количественные параметры кровотока узла, что позволяет предположить гистотип опухоли.

Рис. 6.3. Эхография миоматозного узла

- **Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и магниторезонансная томография.**

В настоящее время рентгенологические исследования, используемые ранее для визуализации патологии матки и ее придатков имеют исторический характер, вследствие возникновения других современных лучевых методов исследования.

– ***Гистеросальпингография*** помогает обнаружить субмукозный узел и миому с центрипетальным ростом. При этом определяется деформация полости матки и дефект наполнения. Кроме того, данный метод позволяет определить проходимость маточных труб, что важно у женщин с бесплодием.

Рис. 6.4. Гистеросальпингография

– ***Спиральная/мультиспиральнаякомпьюторная томография (СКТ).***

С введением рентгеноконтрасных средств можно получить данные о состоянии сосудов малого таза, что очень важно для выявления основного питающего сосуда при планировании рентгенохирургического лечения миомы эмболизацией маточной артерии.

– ***Магниторезонансная томография (МРТ).***

Можно выявить 5 типов миоматозных узлов:

1. С однородным гипоинтенсивным МР-сигналом, аналогичным скелетным мышцам.
2. С неоднородной преимущественно гипоинтенсивной структурой, но с участками гиперинтенсивных включений за счет дегенерации с формированием отека и гиалиноза.
3. С изоинтенсивным МР-сигналом,аналогичным ткани миометрия за счет малого содержания коллагена.
4. С высоким МР-сигналом за счет кистозной дегенерации.
5. С варьирующим МР-сигналом на Т2ВИ и высоким, с различной степенью интенсивности, на Т1ВИ при дегенеративныхизменениях с кровоизлиянием.

- **Гистероскопия, офисная гистероскопия, гистерорезектоскопия.**

При гистероскопии осматривается визуально вся полость матки в водной среде. Данный метод позволяет обнаружить субмукозный узел и миому с центрипетальным ростом взять прицельную биопсию для гистологического исследования.

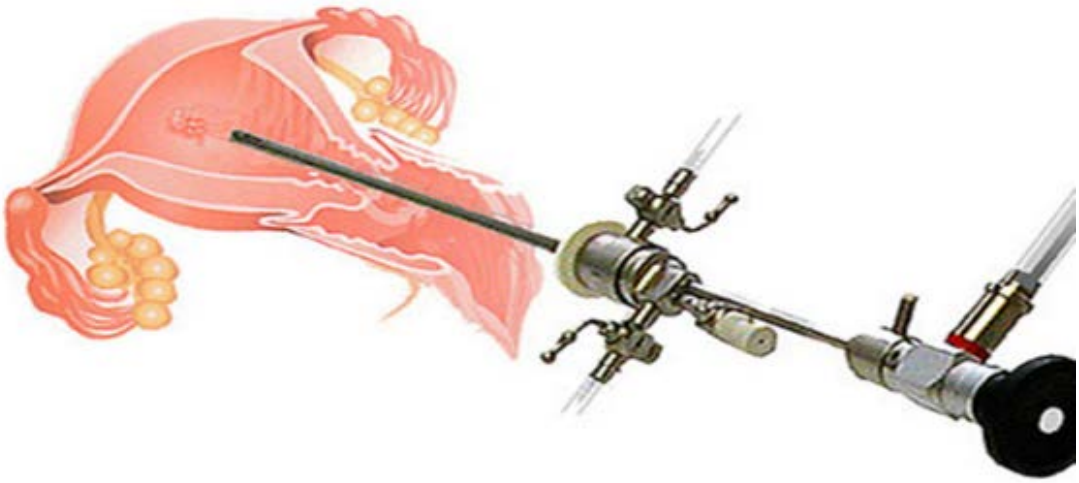


Рис. 6.5. Гистероскопия

Рис. 6.6. Гистерорезектоскопия

- **Лапароскопия** для диагностики субсерозных узлов, оценке состояния маточных труб и полости малого таза.

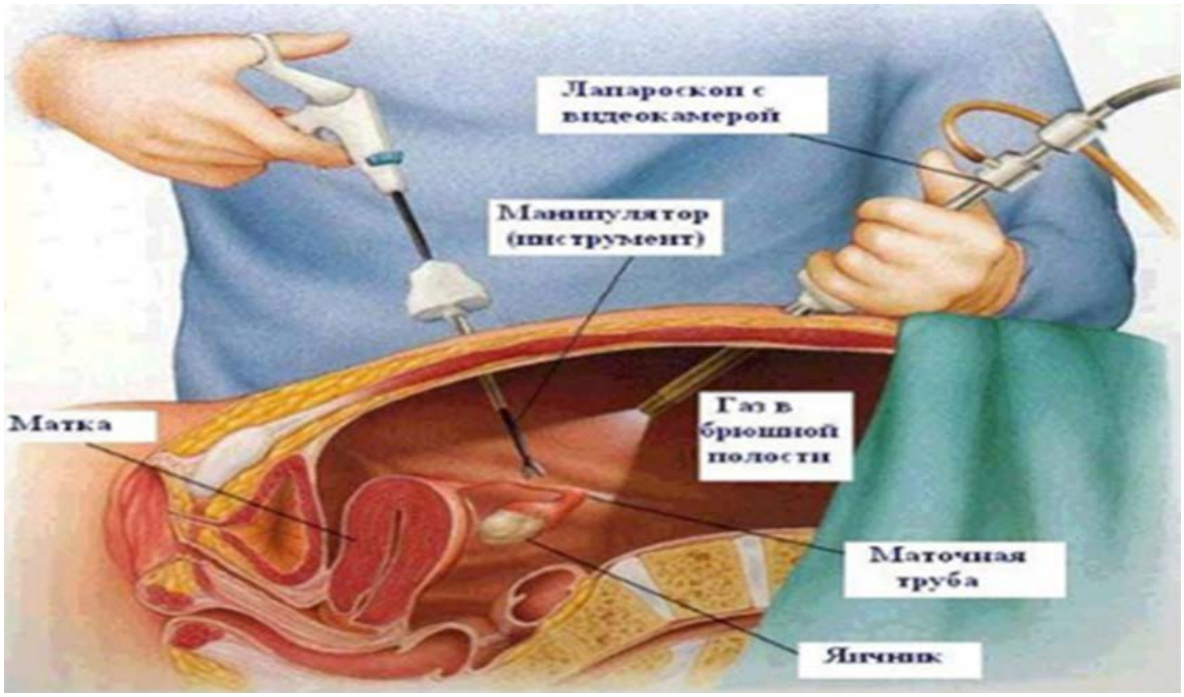


Рис. 6.7. Лапароскопия

- **Тесты функциональной диагностики.**

Важное значение в диагностике миомы матки и разработке тактики лечения имеет изучение гормональной активности яичников (тесты функциональной диагностики), определение уровня стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников, а также тропных гормонов гипофиза.

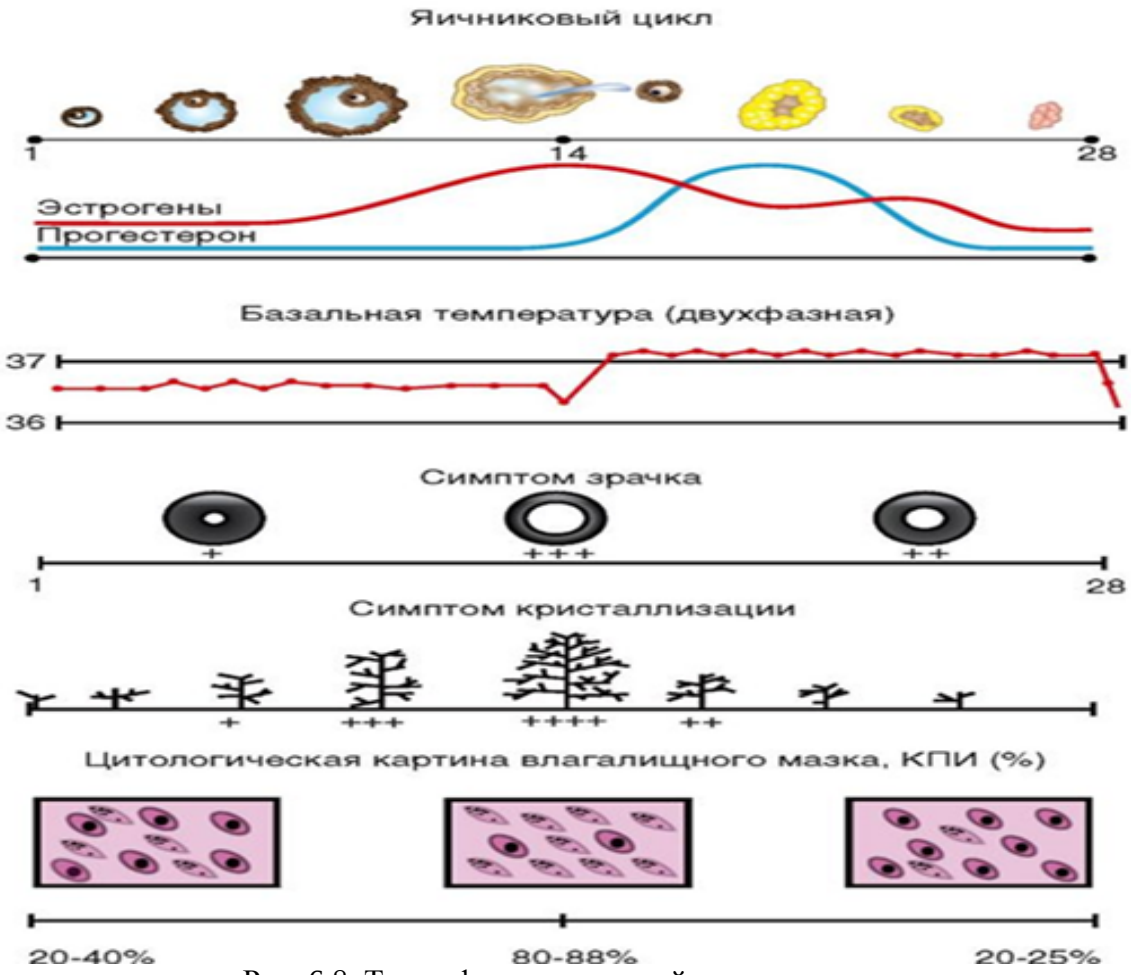


Рис. 6.8. Тесты функциональной диагностики

- **Аспирационная биопсия эндометрия.**
- **Раздельное диагностическое выскабливание матки.**
- **Цистоскопия, цистометрия (при поражении мочевого пузыря).**
- **Экскреторная урография.**

Дифференциальная диагностика

Миому матки следует дифференцировать с

– аномальными маточными кровотечениями,
– гиперпластическими процессами эндометрия,
– раком тела матки,
– саркомой,
– эндометриозом,
– маточной и внематочной беременностью,
– опухолями яичников.

- Дифференциальная диагностика субмукозной миомы матки с аномальными маточными кровотечениями и гиперпластическими процес-

сами эндометрия основана на данных бимануального исследования, УЗИ, гистероскопии с биопсией, гистерографии, гистологическое исследование биоптата.

- При наличии длительных кровянистых выделений приходится различать миому и рак тела матки. Следует иметь в виду, что эти заболевания могут сочетаться. Проведение дополнительных исследований (гистерография, гистероскопия, диагностическое выскабливание) позволяют уточнить диагноз. Для саркомы характерен быстрый рост опухоли, ациклические кровотечения, анемия, выраженный интоксикационный синдром.
- При бимануальном исследовании для саркомы характерно чередование участков уплотнения и размягчения матки.
- В дифференциальной диагностике с миомой матки решающее значение имеет лапароскопия или гистероскопия с прицельной биопсией, а также диагностическое выскабливание матки. В дифференциальной диагностике миомы матки и эндометриоза тела матки помогают данные УЗИ, гистероскопии и гистерографии.
- Ультразвуковая картина аденомиоза характеризуется ячеистым строением стенки матки, неоднородностью ЭХО-плотности, отсутствием четкой границы между эндометрием и миометрием, утолщением стенок матки.
- При гистероскопии, выполненной на 5-7-й дни менструального цикла, на фоне неизмененной розовой слизистой обнаруживаются гетеротопии бордового цвета, из которых может истекать кровь. При гистерографии, также выполненной на 5-7-й дни менструального цикла, при аденомиозе определяются законтурные тени.
- Миому матки приходится дифференцировать от беременности, при которой матка мягковатой консистенции. Следует обращать внимание на достоверные и вероятные признаки беременности. Ультразвуковое исследование помогает определить плодное яйцо в полости матки или вне ее (при внематочной беременности). Проводят тест на беременность с определением хорионического гонадотропина в крови или в моче.
- Большие дифференциально-диагностические сложности возникают при наличии подбрюшинной миомы матки на тонкой ножке. В таких случаях следует дифференцировать подбрюшинную миому матки с кистомой яичника. Миоматозный узел имеет более плотную консистенцию и узловатую поверхность. Опухоли яичников – шаровидные или овальные об-

разования тугоэластичной консистенции с гладкой поверхностью, они, как правило, четко пальпируются отдельно от матки.

- Трудно дифференцировать миому матки с доброкачественными опухоями яичников при наличии спаечного процесса или при раке яичника, когда опухоли спаяны в единый конгломерат.

Лечение. Тактика ведения больных с миомой матки **включает** наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых мини-инвазивных подходов. Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения.

Все миомы подлежат лечению тем или иным способом.

При выборе метода терапии миомы имеет значение её размер, изменение объема матки в течение периода наблюдения, количество узлов, их расположение, возраст пациентки, желание сохранить фертильность

Показания к хирургическому лечению имеются у 15% больных:

– Обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии, связанные с миомой матки.

– Хроническая тазовая боль, значительно снижающая качество жизни.

– Нарушение нормального функционирования соседних с маткой внутренних органов (прямая кишка, мочевой пузырь, мочеточники).

– Большой размер опухоли (более 12 нед беременной матки).

– Быстрый рост опухоли (увеличение на 5 нед беременности в течение 1 года).

– Рост опухоли в постменопаузе.

– Подслизистое расположение узлов миомы.

– Межсвязочное и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы.

– Нарушение репродуктивной функции.

– Бесплодие при отсутствие других причин.

Экстренная операция необходима при:

– Спонтанной экспульсии («рождении») подслизистого миоматозного узла.

– Дегенеративных изменениях в опухоли вследствие нарушения кровообращения, сопровождающихся признаками инфицирования и возникновением симптоматики «острого живота».

– Неэффективности проводимой терапии.

Объем хирургического лечения. Решение об объеме операции и доступе к опухоли должен принимать лечащий врач совместно с пациенткой, после полного обследования пациентка подписывает информированное согласие при осведомлении о возможности осложнений.

1. **Консервативная миомэктомия:**

– субмукозный узел на ножке;
– субсерозный (на ножке);
– энуклеация узлов.

Консервативная миомэктомия

Эта операция проводится для сохранения генеративной или менструальной функций женщины. Имеется ряд положений, которые следует соблюдать при выполнении консервативной миомэктомии. Прежде всего после вскрытия брюшной полости следует оценить возможность проведения этой операции. Если матка деформирована множеством миоматозных узлов различной величины, то желательно отказаться от такой операции. Если же решено произвести операцию консервативной миомэктомии, то надо попытаться сделать на матке как можно меньше разрезов. Их следует производить по ходу мышечных волокон с целью наименьшей травматизации матки.

По поводу миомы матки выполняют энуклеацию узлов матки путем чревосечения или влагалищным доступом.

Не являясь патогенетически обоснованным методом, консервативныеоперации по поводу миом матки сопряжены с большим риском возникновения рецидивов заболевания (по данным различных авторов, от 12 до 14%). Однако, после консервативно-пластических операций на матке у многих женщин наступает беременность и роды, что вполне оправдывает проведение консервативной миомэктомии.

Показанием к консервативной миомэктомии является молодой возраст женщины (до 37, в редких случаях 40 лет). Практически почти при любом расположении миоматозных узлов можно выполнить консервативную операцию.

К консервативной миомэктомии имеются следующие противопоказания:

1. Общее тяжелое состояние и резкая **анемизация**. Это положение обусловливается тем, что проведение консервативной миомэктомии требует значительного времени и сопровождается большой кровопотерей. Исключение составляют те случаи, когда имеет место миома матки на ножке

или подслизистый миоматозный узел, который можно удалить влагалищным путем. При опухоли большого размера и тяжелой экстрагенитальной патологии не следует выполнять консервативную миомэктомию даже у молодых женщин, исходя из того, что после нее нередки рецидивы и не следует подвергать женщину опасности проведения операции в дальнейшем. После консервативной миомэктомии, как правило, развивается обширный спаечный процесс, который осложняет последующую операцию. Повторные операции всегда технически значительно сложнее. Кроме того, при рецидиве миомы матки, особенно если проводилась профилактика его, становится ясно, что консервативные методы лечения неэффективны.

2. **Возраст женщины**. Если он не позволяет рассчитывать на сохранение репродуктивной функции, т.е. приближается к 40 годам, то не следует производить консервативную операцию. Однако, у молодых женщин консервативную операцию нередко выполняют и для сохранения менструальной функции, так как известно, что удаление рецепторного органа – матки – приводит впоследствии к нарушению функции яичников и нередко приводит к возникновению патологии молочных желез.

3. Сопутствующий **воспалительный процесс** органов малого таза, так как в этих случаях можно ожидать тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, поэтому в предоперационную подготовку включают противовоспалительную терапию. У молодых бездетных женщин в послеоперационном периоде также показана терапия антибиотиками широкого спектра действия и дренирование брюшной полости.

4. **Дистрофические изменения в опухоли** (**некроз ее узлов**). Следует воздержаться от консервативной миомэктомии во избежание осложнений в послеоперационном периоде. В редких случаях, если женщина молодая и не имеет детей, то назначают мощную антибактериальную терапию и проводят тщательное наблюдение.

5. **Злокачественная опухоль**. После удаления миоматозных узлов их следует направить на срочное гистологическое исследование и только после получения его результатов окончательно решить вопрос об удалении или сохранении матки. При предраковом состоянии эндометрия или шейки матки, а также при сочетании миомы матки со злокачественными опухолями яичников или с диффузной формой внутреннего эндометриоза консервативная миомэктомия пне проводится.

Техника операции. После вскрытия брюшной полости щипцами Мюзо захватывают ткань матки над узлом или миоматозный узел. Затем

скальпелем производят разрез тканей матки. Узел захватывают пулевыми щипцами и вылущивают тупым или острым путем. Большое значение имеет ушивание ран на матке после удаления узлов. Не должно оставаться полостей, где бы в послеоперационном периоде могла скапливаться кровь. Наличие гематом может свести на нет проведенную операцию. Для ушивания раны на матке следует пользоваться рассасывающими нитями и круто изогнутыми иглами. Ушивание ложа узла производят в несколько этажей. Необходимость вскрытия полости матки во время консервативной миомэктомии не должна служить препятствием к операции, при восстановлении целости полости матки швы надо накладывать таким образом, чтобы сопоставить края слизистой оболочки, но не прокалывать их во избежание эндометриоза в дальнейшем. Если имеется миоматозный узел на ножке, то ее перевязывают лигатурой и пересекают между двумя зажимами, а затем удаляют узел. При наличии подслизистой миомы матки небольшого размера операцию следует проводить влагалищным путем. После расширения цервикального канала, узел захватывают пулевыми щипцами и низводят. Ножку его после исследования пальцем полости матки отсекают ножницами с изогнутыми браншами или откручивают, после чего производят выскабливание полости матки.

В настоящее время при небольших субмукозных или субмукозно-интерстициальных узлах (менее 1,5 см) у женщин репродуктивного возраста используется в амбулаторных условиях удаление узлов с помощью технологии ***офисной гистероскопии.***

При **рождающемся или родившемся субмукозном миоматозном узле** во влагалище вводят ложкообразное зеркало, шейку матки захватывают пулевыми щипцами и низводят. Узел захватывают пулевыми щипцами и откручивают. Иногда приходится пересекать ножку узла длинными ножницами. В редких случаях возникает необходимость наложения шва на отсеченную ножку. Поскольку канал шейки матки раскрыт, есть возможность пережать и обшить кровоточащий участок. Можно коагулировать его или импрегнировать биологическим клеем.

Реабилитация после консервативной миомэктомии. На первом этапе применяют сочетанный электрофорез йода и цинка синусоидальными модулированными токами в выпрямленном режиме в течение 4 недель. По влиянию на стероидогенез эти микроэлементы являются синергистами, поскольку первый из них снижает избыточную продукцию эстрогенов в яичниках, а второй усиливает функциональную активность желтого тела.

Общие радоновые ванны и вагинальные орошения концентрации 80 нКи/л назначают в следующей последовательности. Сначала проводят вагинальные орошения при температуре 36 °С продолжительностью 10-15 минут, после чего назначают общую радоновую ванну той же концентрации, температуры и продолжительности. Процедуры проводят два дня подряд, затем следует день отдыха, на курс лечения 12-14 процедур. При лечении больных с миомой матки радоновой водой происходит восстановление нормальных гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, рецепции эндо- и миометрия, а также ликвидация воспаления, отека и венозного застоя. Кроме того, радоновая вода оказывает седативное действие на центральную и вегетативную нервную систему.

2. **Ампутация матки.** Ампутация матки выполняется только после подтверждения состояния шейки матки (кольпоскопия, биопсия по показаниям).

Надвлагалищная ампутация матки. После вскрытия брюшной полости проводится ревизия органов малого таза, матка выводится в операционную рану при помощи пулевых щипцов. Накладывают зажимы на круглые связки матки, собственные связки яичников и маточные трубы с обеих сторон таким образом, что первый зажим у трубного узла, а второй на расстоянии 1-1,5 см от первого. Связки и маточные трубы пересекают и лигируют с помощью кетгута или синтетических нитей и лигатуру берут на зажим. Вскрывают пузырно-маточную складку и отсепаровывают ее книзу тупым путем вместе с мочевым пузырем. Отсепаровывают с обеих сторон сосудистые пучки, накладывают на них зажимы на уровне внутреннего зева и отсекают. Лигируют сосудистые пучки синтетическими нитями или хромированным кетгутом. Тело матки клиновидно отсекают от шейки скальпелем. Культю шейки матки обрабатывают спиртовым раствором йода или этиловым спиртом. На шейку матки накладывают три или четыре шва кетгутом. Затем производят перитонизацию кетгутом или синтетической нитью, стремясь наложить непрерывную тонкую нить, начиная от задней поверхности шейки матки. Затем швами типа кисетных с обеих сторон погружают культи между листками широких связок. Гемостаз. Проверяют наличие инструментов и материала, осушают брюшную полость. Ушивают переднюю брюшную стенку. Препарат направляют на гистологическое исследование.

3. **Гистерэктомия (экстирпация матки).** Перед тем, как доставить больную в операционную, влагалище и шейку матки обрабатывают этило-

вым спиртом. Во влагалище вводят стерильный тампон, который удаляют перед вскрытием влагалища во время операции. В мочевой пузырь на время операции вводится катетер.

Операцию начинают так же, как надвлагалищную ампутацию матки. При оставлении придатков матки накладывают отдельные зажимы на круглую связку, маточную трубу и собственную связку яичника. Связки рассекают и лигируют. При удалении придатков зажимы накладывают на воронко-тазовую и круглую связки. После наложения зажимов на ребра матки рассекают листки широких связок, затем брюшину пузырно-маточного углубления. Мочевой пузырь при помощи изогнутых ножниц и тупфера отделяют от шейки матки и отодвигают до области влагалищного свода. Матку оттягивают влево, выделяют из клетчатки сосудистый пучок, предварительно рассекая задний листок широкой связки до уровня внутреннего зева, накладывают зажим на сосуды у шейки матки, контраклемму – на сосуды значительно выше по ребру матки. Сосудистый пучок рассекают и лигируют, концы лигатур срезают. Затем ту же манипуляцию производят с другой стороны. Матку оттягивают к лону и на крестцово-маточные связки около места их отхождения накладывают зажимы, пересекают и лигируют. Удаляют тампон из влагалища, матку оттягивают вверх, а мочевой пузырь отодвигают зеркалом вниз, обнажая стенку влагалища в области переднего свода. Передний свод захватывают зажимом и вскрывают ножницами или скальпелем. Во влагалище вводят марлевый тампон, смоченный этиловым спиртом (его удаляют на операционном столе после окончания операции). Шейку матки отсекают от влагалищных сводов. Перитонизацию после экстирпации матки производят различными способами. Переднюю стенку влагалища обшивают вместе с брюшиной пузырно-маточной складки, а заднюю – с брюшиной прямокишечно-маточного углубления. Культи связок с обеих сторон кисетными швами погружают в параметрий. При этом влагалище остается открытым и играет роль естественного дренажа. Максимум через 12 часов произойдет склеивание стенок влагалища. Можно наглухо зашить влагалище и над этим швом соединить брюшину пузырно-маточной складки и прямокишечно-маточного углубления.

Для гистерэктомии используется несколько доступов.

– ***Лапаротомический.***

– ***Влагалищный доступ*** для влагалищной гистерэктомии при условии достаточной емкости влагалища и подвижности матки, небольшой величины и массы опухоли (менее 16 нед. и 700 г), отсутствие выраженно-

го спаечного процесса в полости таза и необходимости производства сочетанных операций на придатках матки или органах брюшной полости.

- ***Лапароскопический.***
- ***Гистероскопический – гистерорезектоскопия.***

- **ЭМА – эмболизация маточных сосудов.**

Многие больные в категорической форме отказываются от хирургического или гормонального лечения, что обусловлено психоэмоциональным статусом пациентки или желанием сохранения собственной репродуктивной функции. Преимуществом ЭМА является иниинвазивностьэндоваскулярного вмешательства, проводимого под местной анестезией, эффективность метода, приводящего к уменьшению или исчезновению симптомов миомы матки. Сохранение матки и репродуктивной функции женщины – важные и определяющие факторы для самих пациенток.

- К недостаткам относятся проявления постэмболизационного синдрома, возможные реакции на контрастное вещество и недостаточность данных об отдаленных результатах ЭМА в сравнении с другими методами лечения.

- Для эмболизации применяют частицы PVA (поливиниловый спирт) – суспензионное искусственное эмболизирующее вещество вводится в просвет сосуда при селективной катетеризации.

- Наблюдаемые изменения узлов после ЭМА – уменьшение объема узлов на 50-60%, уменьшение кровопотери. По статистике количество наступивших беременностей составляет 33%.

Технология MRgFUS. В настоящее время апробируется в ряде клиник.

MRgFUS – это технология неинвазивной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем МРТ.

Процедура выполняется на специальной установке, генерирующей высокоинтенсивный ультразвук, объединенный в единую систему с высокопольным МРТ. Высокоинтенсивный ультразвук является лечебным агентом. МРТ служит средством контроля, навигации и термометрии в режиме реального времени.

В результате короткого воздействия энергии ультразвука, в патологическом участке внутри организма, ткань, которая находится в фокусе US-луча, нагревается до температуры, **необходимой для ее термической деструкции**, но при этом ткани, окружающие фокус, остаются интактными.

В 2009 году в России зарегистрирована эта технология (ФС № 2009/372).

Метод эффективен при лечении типичных миом матки и неэффективен при «клеточных» миомах и узлах с деструктивными изменениями.

Медикаментозная консервативная терапия должна быть направлена на решение следующих задач:

– Замедление роста миоматозных узлов.

– Инволюция матки.

– Устранение симптомов, например, АМК и анемии.

– **При бессимптомном течении миом, за исключением больших размеров опухолей, нет оснований для назначения лекарственных средств.**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

В настоящее время используются: ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, пироксикам.

НПВС снижают активность ЦОГ-2 (циклооксигеназа) и уровень простагландинов, содержание которых повышено у женщин с избыточной менструальной потерей, они также эффективны при дисменорее (болях).

Транексамовая кислота.

В качестве негормональных препаратов 1-линия при АМК применяют антифибринолитики, в частности транексамовую кислоту. Транексам относят к синтетическим ингибиторам фибринолиза и вследствие структурного сходства с лизином он способен по конкурентному типу блокировать процесс активации тромбина, оказывать системный гемостатический эффект. По механизму действия транексамовая кислота подобна аминокапроновой кислоте, но превосходит ее по эффективности в 20-30 раз. Оптимальная суточная доза составляет 3,9-4,0 г, длительность приема до 5 дней. Транексам способствует снижению менструальной кровопотери на 40,4%.

Агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ):

– Индуцируют гипоэстрогенное состояние, обусловленное подавлением гипофизарно-яичниковой функции.

– Сокращают размеры узла, но после отмены препарата миома матки вновь начинает увеличиваться и через 6-12 месяцев достигает своего первоначального размера.

– Положительный эффект терапии непродолжительный, имеет побочный эффект менопаузы. К этой группе относятся препараты: **Лейпролид ацетат, Трипторелин, Гозерелин**.

Ингибиторы ароматазы:

- **Стероидного типа – эксеместран.**
- **Нестероидного типа – летрозол, анастразол.**

Механизм действия связан с ингибированием ароматазы в периферических тканях, что приводит к снижению синтеза эстрона, а затем эстрадиола из андрогенов.

Показанием к применению являютя также ранние стадии рака молочной железы.

Имеются единичные исследования об эффективности ингибиторов ароматазы в лечении миомы матки.

Прогестагены.

Прогестагены оказывают как центральное действие, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, уменьшая при этом секрецию стероидных гормонов яичниками, так и непосредственное влияние на эндометрий, вызывая его децидуализацию и секреторную трансформацию эпителиальных клеток желез, приводя в конечном счете к его атрофии при использовании в непрерывном режиме.

Прогестегены активируют фермент 17-бета-гидростероид-дегидрогеназу типа 2, преобразующий эстрадиол в менее активный эстрон.

Прогестагены оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландина Е2.

Не уменьшают размеры миомы матки.

Левоноргестрел (внутриматочная спираль «Мирена» содержит 52 мг левоноргестрела) снижает чувствительность эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывает значимое антипролиферативное действие. Перорально назначаемые прогестагены уменьшают симптомы. Эффективность лечения прогестагенами зависит от режима их назначения:при циклическом режиме (с 14-го по 26-й день цикла) эффективность составляет 0-20%; при 21-дневном режиме (с 5-го по 26-й день цикла) – 30-50%; использование прогестагенов в составе низкодозированных КОК снижает симпотоматику на 40-50%; нет данных о преимуществах непрерывного режима применения прогестагенов;при наличии субмукозной миомы матки терапия прогестагенами нецелесообразна.

Таким образом, **прогестагены не оказывают влияния** на стабилизацию или уменьшение роста миоматозных узлов, но их используют в качестве лекарственных средств для уменьшения объема АМК и повышения

уровня гемоглобина (предоперационная подготовка),а также для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, сопряженных с миомой матки.

Модуляторы рецепторов прогестерона:

– Около 90% клеток миомы матки экспрессируют рецепторы прогестерона, который стимулирует в клетках выработку факторов роста и ингибитора апоптоза.

– Модуляторы РП подавляют рост миомы матки и могут приводить к ее регрессии.

– Агонисты прогестерона – прогестагены.

– Антагонисты прогестерона – антипрогестины или антигестагены – мифепристон.

– Вещества со смешанным действием агонистов и антагонистов прогестерона – селективные модуляторы РП – СМРП: улипристал ацетат, азоприснил.

Селективные модуляторы (СМПР) прогестероновых рецепторов (МПР):

– МПР 1 поколения – **мифепристон (гинестрел) –** связывает прогестероновые рецепторы, исключая влияние эндогенного прогестерона.

– Антигестагены обеспечили доказанное преимущество медикаментозного лечения, воздействуя на ключевой фактор патогенеза миомы.

МИФЕПРИСТОН (ГИНЕСТРЕЛ) – блокатор рецепторов прогестерона (mifepristone 50 mg):

- Новые возможности консервативной терапии миомы матки (размером до 12 недель беременности).
- Высокая эффективность.
- Уменьшение размеров матки и миоматозных узлов до 47-58%.
- Уменьшение интенсивности кровообращения в миоматозных узлах на 35-40%.
- Хорошая переносимость.
- Отсутствие отрицательного влияния на эстроген-зависимые органы.
- Возможность сохранить репродуктивную функцию.

В настоящее время медикаментозную терапию применяют обычно с целью предоперационной подготовки, однако с недавнего времени все чаще стала звучать более **амбициозная цель – возможный отказ от оперативного лечения.**

ЭСМИЯ – СМПР II поколения

- Молекула улипристала ацетата (УПА), представляющая СМПР II поколения – качественно новый вид препаратов.
- Улипристал ацетат обладает стероидной структурой, оказывает избирательное тканеспецифичное воздействие на прогестероновые рецепторы.
- При этом в тканях УПА может действовать и как агонист, и как антагонист, что позволяет достичь желаемого результата с минимальными побочными эффектами.
- Действие СМПР в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники-матка» происходит на уровне гипофиза, он подавляет овуляцию без менопаузального эффекта.
- После отмены УПА рост миоматозныхз узлов **не возобновляется**, потому что молекула стимулирует апоптоз в клетках миомы матки.
- Важно, что препарат проявляет эффекты только по отношению к клеткам миомы.

Назначается в двух формах – улипристала ацетат 5 мг и улипристала ацетат 10 мг. В зависимости от показаний в течение 3 месяцев.

Повторное назначение 3-месячных курсов терапии позволяют эффективно контролировать кровотечение и уменьшить размеры миомы.

- Улипристала ацетат – инновационная стратегия органосберегающей терапии миомы матки с заявкой на полностью консервативную тактику лечения при небольшом размере миом.
- Позволяет не только отсрочить оперативное вмешательствою но и в некоторых случаях вовсе его избежать.

Симптоматическая негормональная терапия:

– антианемическая;
– витаминотерапия;
– седативная;
– противовоспалительная;
– рассасывающая терапия.

Диспансеризация. В женской консультации активному диспансерному наблюдению подлежат больные:

1) с повышенным риском развития миомы матки (частые рецидивы хронического сальпингоофорита, эндомиометрита, сопровождающиеся обменно-эндокринными нарушениями);

2) с нарушением менструального цикла с периода менархе и поздней менопаузой;

3) с неоднократными абортами и диагностическими выскабливаниями матки;

4) с нарушениями менструального цикла на фоне длительно текущих экстрагенитальных заболеваний;

5) с наличием миомы матки и онкологических заболеваний у ближайших родственников;

6) с миомой матки в начальной стадии развития (1 раз в 3 месяца);

7) после проведенного оперативного и консервативного лечения миомы матки (1-2 раза в год);

8) с противопоказаниями к оперативному вмешательству.

- Выжидательная тактика при случайном обнаружении миомы и отсутствии жалоб.
- При диспансеризации этих пациенток показано: посещения гинеколога – 2 раза в год.
- УЗИ 2 раза в год.
- Кольпоскопия по показаниям.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Характерные особенности миомы матки:

1) это доброкачественная, гормонально-зависимая опухоль;

2) исходит из поперечнополосатой мышечной ткани;

3) наиболее часто встречается в пубертатном возрасте и у женщин раннего репродуктивного периода;

4) склонна к малигнизации;

5) все перечисленное верно.

Эталон ответа: 1.

2. Миома матки:

1) имеет определенные патогенетические связи с состоянием рецепторного аппарата миометрия;

2) с расположением узла между листками широкой связки относится к атипичной форме;

3) считается быстрорастущей при увеличении ее размеров более чем на 5 недель за один год;

4) может сопровождаться анемией;

5) все перечисленное верно.

Эталон ответа: 5.

3. Миома матки:

1) при общих размерах более 12 недель является показанием к оперативному лечению;

2) в случаях наступления беременности является противопоказанием для искусственного аборта;

3) рассматривается как противопоказание для диагностического выскабливания полости матки;

4) является показанием к химиотерапии;

5) может сопровождаться неврологическими расстройствами.

Эталон ответа: 1.

4. Основной клинический симптом подслизистой миомы матки:

1) хроническая тазовая боль;

2) альгодисменорея;

3) АМК

4) вторичное бесплодие;

5) железодефицитная анемия.

Эталон ответа: 3.

5. Субмукозная миома матки:

1) в неотложных случаях обычно проявляется постоянными болями внизу живота;

2) может быть диагностирована при ультразвуковом исследовании;

3) обычно диагностируется при гистерографии;

4) достоверно определяется при влагалищном исследовании;

5) является показанием для оперативного лечения.

Эталон ответа: 2, 3, 5.

6. О наличии субсерозной миомы матки можно судить на основании результатов всех перечисленных ниже исследований, кроме:

1) трансвагинальнойэхографии;

2) рентгенотелевизионнойгистеросальпингографии;

3) гистероскопии;

4) зондирования полости матки;
5) лапароскопии.

Эталон ответа: 5.

7. Наиболее информативный метод диагностики межмышечной миомы матки:

1) влагалищное исследование;
2) ультразвуковое исследование;
3) гистеросальпингография;
4) гистероскопия;
5) лапароскопия.

Эталон ответа: 2.

8. Показанием к консервативному лечению миомы матки является:

1) интрамуральная форма опухоли;
2) субсерозный узел на ножке;
3) быстрый рост опухоли;
4) нарушение функции соседних органов;
5) тяжелая стадия гипертонической болезни.

Эталон ответа: 1.

9. Показанием к оперативному лечению миомы матки является:

1) возраст больной старше 40 лет;
2) субсерозно-интрамуральное расположение узлов;
3) субмукозная форма опухоли;
4) нарушение функции соседних органов;
5) гиперполименорея, приводящая к анемии.

Эталон ответа: 3, 4, 5.

10. Плановая гинекологическая операция должна проводиться:

1) в дни менструации;
2) в первую неделю после прекращения менструации;
3) в дни ожидаемой менструации;
4) накануне менструации;
5) выбор дня менструального цикла не имеет значения.

Эталон ответа: 2.

11. Радикальным оперативным вмешательством при миоме матки является:

1) надвлагалищная ампутация матки;
2) гистерэктомия/экстирпация матки;
3) консервативная миомэктомия;
4) правильные ответы 1) и 2);
5) все ответы правильные.

Эталон ответа: 4.

12. Операция гистерэктомииотличается от ампутации матки удалением:

1) верхней трети влагалища и всего лимфатического коллектора, окружающего матку:
2) параметральной клетчатки;
3) подвздошных лимфатических узлов;
4) шейки матки.

Эталон ответа: 4.

13. При ампутации матки маточные сосуды пересекают:

1) на уровне внутреннего зева;
2) на 1,5 см выше области внутреннего зева;
3) на 1,5 см ниже области внутреннего зева;
4) в области кардинальных связок.

Эталон ответа: 1.

14. При экстирпации матки с придатками не пересекаются:

1) воронко-тазовые связки;
2) круглые связки;
3) крестцово-маточные связки;
4) кардинальные связки;
5) маточные концы труб.

Эталон ответа: 5.

15. Оптимальный объем хирургического лечения при наличии миомы матки с расположением узла в шейке:

1) ампутация матки;
2) консервативная миомэктомия с использованием влагалищного доступа;

3) гистерорезектоскопия;

4) экстирпация матки;

5) хирургического лечения миомы матки такой локализации не проводят.

Эталон ответа: 4.

Студент должен знать

1. Клинические проявления субсерозной миомы матки.
2. Клинические проявления интерстициальной миомы матки.
3. Клинические проявления субмукозной миомы матки.
4. Клинические проявления рождающегося узла.
5. Клинические проявления некроза узла.
6. Клинические проявления перекрута ножки субсерозного узла.
7. Методы диагностики миомы матки.
8. Показания и противопоказания к консервативной терапии миомы матки.
9. Показания и противопоказания к хирургическому лечению миомы матки.
10. Методы консервативной терапии миомы матки.
11. Методы хирургического лечения миомы матки и технику их выполнения.

Студент должен уметь

1. Собрать жалобы, анамнез заболевания, гинекологический и соматический анамнез, провести общий осмотр больной.
2. Провести гинекологический осмотр (осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование) и записать результаты исследования.
3. Назначить необходимый объем обследования для подтверждения диагноза.
4. Интерпретировать результаты методов исследования (ультразвуковое исследование, гистерография, гистероскопия, МРТ, КТ, лапароскопия).
5. Провести дифференциальный диагноз с АМК, эндометриозом, гиперпластическими процессами эндометрия, раком тела матки, саркомой, прогрессирующей маточной беременностью, прервавшейся маточной и внематочной беременностью, опухолями яичников.

6. Определить тактику ведения больной с учетом показаний и противопоказаний к консервативному и хирургическому лечению миомы матки.
7. Назначить схему консервативной терапии миомы матки.

Студент должен владеть

– Сбором жалоб, анамнеза заболевания, гинекологического и соматического анамнеза, проведением общего осмотра больной.
– Назначением необходимого объема обследования для подтверждения диагноза.
– Интерпретацией результатов методов исследования (ультразвуковое исследование, гистерография, МРТ, КТ).
– Определением тактики ведения больной с учетом показаний и противопоказаний к консервативному и хирургическому лечению миомы матки.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение понятия миомы матки.
2. Этиопатогенез миомы матки.
3. Факторы риска развития миомы матки.
4. Классификации миомы матки.
5. Клинические проявления миомы матки в зависимости от локализации, направления роста и размеров узлов.
6. Клинические проявления осложнений миомы матки.
7. Методы диагностики миомы матки.
8. Дифференциальная диагностика миомы матки.
9. Консервативная терапия миомы матки.
10. Хирургическое лечение миомы матки.

Литература

1. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.: ил.
2. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2015. – 69 с.

4. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.: ил.

5. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

6. Гинекология: практикум / под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М., 2003. – 577 с.

7. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М., 2005. – 1151 с.

7. ЭНДОМЕТРИОЗ

Цель занятия: изучить этиопатогенез, клинику, диагностику и основные методы лечения генитального эндометриоза различной локализации.

Эндометриоз представляет собой заболевание, возникающее на фоне иммунных и гормональных нарушений и характеризующиеся разрастанием ткани по строению и функции подобной эндометрию за пределами его обычной локализации, т.е. вне полости матки.

Место проведения: учебная комната, гинекологические отделения стационаров, женская консультация.

Наглядные пособия и инструменты: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Биосинтез половых стероидов», «Тесты функциональной диагностики», муляжи внутренних половых органов; хирургические инструменты для диагностического выскабливания полости матки.

Содержание занятия

Этиология и патогенез

Существуют три клинически отличные формы заболевания: эндометриоидные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников (эндометриомы) и солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриоидной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы); каждая из трех форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту. Все три формы эндометриоза могут быть вариантами одного патологического процесса или характеризоваться различными механизмами развития, однако их общими гистологическими характеристиками является присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток. Ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и помимо ретроградной менструации включают чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неоангиогенез, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространением поражений [3].

До настоящего времени механизм происхождения и развития эндометриоза окончательно не изучен.

Предложено множество теорий гистогенеза эндометриоза. Доминируют две основные теории, объясняющие возникновение данного патологического процесса.

1. Эктопическая трансплантация эндометриальной ткани.
2. Целомическая метаплазия.

Однако, ни одна из этих теорий не в состоянии объяснить развитие эндометриоза и его различные локализации.

Эктопическая трансплантация эндометриальной ткани (теория имплантации)

Была предложена I.A. Sampson в середине 20-х годов, базируется на предположении, что очаги эндометриоза формируются в результате обсеменения и (или) имплантации эндометриальных клеток, попавших в брюшную полость путем ретроградного тока через маточные трубы во время менструации. «Ретроградная менструация» встречается у 70-90% женщин. Это подтверждает факт обнаружения эндометриальных клеток в перитонеальной жидкости у 59-79% женщин в период менструации или в ранней фолликулярной фазе.

Попавшие в брюшную полость эндометриальные клетки способны к адгезии и пролиферации. По всей видимости, это возможно в условиях функциональной недостаточности клеток – естественных киллеров. Развитие сосудистой сети в очагах эндометриоза индуцируется ангиогенными факторами роста и цитокинами.

Другим примером трансплантационной теории может служить экстрагенитальная локализация эндометриоза (кишечник, плевральная полость, лимфатические узлы, головной мозг). Это служит подтверждением способности клеток эндометрия перемещается по кровеносным и лимфатическим сосудам и имплантироваться в других органах.

Очевидность ятрогенной диссеминации клеток эндометрия в брюшную полость во время хирургических вмешательств на матке (кесарево сечение, консервативно-пластические операции при миоме, аденомиозе, ампутация или экстирпация матки) не вызывает сомнений. Помимо этого заброс элементов эндометрия в брюшную полость может наблюдаться при выполнении жидкостной гистероскопии, гистеросальпингографии или хромогидротубации во время лапароскопии.

Целомическая метаплазия

Концепция метапластического происхождения эндометриоза (целомическая метаплазия) была разработана R. Meyer (1919). Согласно этой

концепции, эмбриональные клеточные элементы, расположенные между зрелыми клетками серозного покрова малого таза, могут трансформироваться в эпителий маточно-трубного типа. Другими словами, очаги эндометриоза могут возникать из мультипатентных клеток мезотелия брюшины.

К метапластической концепции относится и так называемый «мюллеров потенциал», согласно которому эндометриоз может развиваться из остатков мюллеровых протоков и первичной почки. Сравнительное изучение зародышевого эпителия яичника и перитонеального мезотелия как у здоровых женщин, так и у больных эндометриозом позволило установить характерные структурные особенности эндометриоидных фокусов, свидетельствующих об их «мюллеровском» происхождении.

В пользу эмбрионального происхождения эндометриоза говорит и частое сочетание последнего с пороками развития мочеполовой системы.

Однако, ни одна из современных концепций развития эндометриоза не может объяснить тяжести течения заболевания у отдельных пациенток, а также причины и механизмы прогрессирования его. В связи с этим, в 2000 г. Rh. Koninch была предложена теория эндометриоидной болезни. Это новая концепция, рассматривающая глубокий эндометриоз, как возникновение и развитие доброкачественной опухоли. Согласно этой теории ключевым моментом патогенеза являются изменения на клеточном уровне, характерные для опухолевидных процессов с тенденцией к инвазии.

С опухолевым процессом эндометриоз связывает его способность к инфильтративному росту, метастазированию, отсутствие капсулы, а также наблюдающееся при этом увеличение онкомаркеров (Ca 125). Однако, при эндометриозе не наблюдается клеточной атипии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что гормональные и/или иммунологические нарушения не являются непосредственной причиной формирования эндометриоидных гетеротопий, а лишь способствуют этим процессам, т.е. играют роль факторов, предрасполагающих к возникновению патологического процесса.

Эпидемиология

Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдает примерно 176 млн женщин, в основном репродуктивного возраста (каждая 10-я). Первые проявления заболевания приходятся на тот момент времени, когда женщины получают образование, делают карьеру, строят партнерские отношения или создают семью. Годы изнуряющей боли, бесплодия,

спорадической, а иногда полной потери трудоспособности препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей этих женщин в экономической, социальной сфере и в семье, что позволяет отнести эндометриоз к социально значимым заболеваниям.

Классификация

В настоящее время принято выделять генитальный (локализация патологического процесса во внутренних и наружных половых органах) и экстрагенитальный эндометриоз (развитие эндометриоидных имплантантов в других органах и системах организма женщины).

В свою очередь генитальный эндометриоз подразделяется на внутренний (миометрий, интерстициальные отделы маточных труб, перешеек) и наружный (наружные половые органы, влагалище и влагалищная часть шейки матки, ретроцервикальная область, яичники, маточные трубы, брюшина малого таза, связочный аппарат матки).

Эндометриоз яичников, ретроцервикальной области и аденомиоз различают по степени тяжести клинических проявлений.

Классификация внутреннего эндометриоза (аденомиоза):

- стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;
- стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои;
- стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. Характерное отличие от миомы матки – отсутствие капсулы и четких границ.

Классификация эндометриоидных кист яичников:

- стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;
- стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5-6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

- стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5-6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

Классификация эндометриоза ретроцервикальной локализации:

- стадия I – эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки, стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидального отдела и прямой кишки;
- стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV– вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия, вовлекая дистальные отделы мочевыделительной системы (мочеточники и мочевой пузырь).

Клиника

Клинические проявления во многом зависят от локализации, формы и распространенности данного заболевания. Эндометриоз следует подозревать у женщин со сниженной репродуктивной функцией, нарушением менструальной функции и болезненными менструациями, болями при половой жизни, а также хроническими ноющими и тянущими болями в нижних отделах живота или пояснично-крестцовой области, усиливающимися накануне и во время менструации. Однако клиническое течение эндометриоза может быть и бессимптомным.

Болевой синдром. У женщин репродуктивного возраста дисменорея особенно подозрительна в отношении эндометриоза, если она возникает после нескольких безболезненных регулярных менструаций. Начинаясь в предменструальный период и продолжаясь в течение всего менструального кровотечения, боли причиняют пациентам тяжелые страдания и приводят к

снижению, а порой и потере трудоспособности. В некоторых случаях, особенно при распространенных формах, боли могут носить постоянный характер, иррадиировать в крестец, копчик, промежность, задний проход. При ретроцервикальном эндометриозе выраженный болевой синдром появляется при половой жизни, влагалищном исследовании, дефекации.

Среди возможных механизмов возникновения боли необходимо отметить следующее: местное воспаление, высвобождение химических медиаторов боли, глубокое проникновение спаек, скопление в эндометриальных имплантантах крови, результатом чего является болезненное натяжение при физиологическом смещении тканей.

Нарушения менструальной функции наблюдаются в виде дисменореи, гиперполименореи, менорагии, а также мажущих кровянистых выделениях накануне и после менструации.

Указанные нарушения являются одними из основных симптомов внутреннего эндометриоза. У большинства больных может развиваться постгеморрагическая анемия.

Нарушение репродуктивной функции. Связь между эндометриозом и снижением фертильности считается общепризнанной. Так, при умеренной и тяжелой степени распространения эндометриоза снижение репродуктивной функции является следствием нарушения сократительной активности и/или непроходимости фаллопиевых труб, деформации спайками фимбрий, полной изоляции яичников перитонеальными спайками, непосредственного повреждения тканей яичников эндометриоидными кистами, нарушающими созревание и выход яйцеклетки.

Определенную роль в нарушении репродуктивной функции при эндометриозе играют простагландины, секреция которых в тазовой брюшине возрастает, что приводит к лютеолизу желтого тела, увеличению сократительной активности матки и маточных труб; способствует образованию макрофагов, обладающих фагоцитарной активностью в отношении сперматозоидов. Эти процессы отрицательно влияют на механизмы овуляции и имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Экстрагенитальный эндометриоз, хотя и протекает чаще бессимптомно, может быть заподозрен при циклическом характере болей или пальпируемой опухоли вне полости малого таза. Эндометриоз, поражающий органы пищеварительного тракта (особенно толстую и прямую кишку), достаточно распространен и сопровождается циклическими болями различной интенсивности в области живота и поясницы, симптомами раз-

дражения брюшины, циклическими кровотечениями из прямой кишки, запорами и, в ряде случаев, кишечной непроходимостью. При вовлечении в патологический процесс органов мочевыделительной системы клиническая картина характеризуется циклическими болями, дизурией и гематурией. Пневмоторакс, гематоракс или кровохарканье, совпадающие по времени с менструациями, можно отнести к типичным проявлениям эндометриоза легких.

Эндометриоз пупка может быть диагностирован при наличии болей и циклических кровотечений из пупка.

Диагностика

Необходимо тщательно исследовать вульву, влагалище и шейку матки для выявления любых признаков эндометриоза. При осмотре влагалищной части шейки матки можно обнаружить эндометриоидные очаги различной величины и формы (от мелкоточечных до кистозных полостей 0,7-0,8 см в диаметре различной окраски). В перешейке матки определяются уплотнение, расширение, болезненность; в заднем своде влагалища – инфильтрация, рубцовость, спаечные изменения. Определяются утолщение, напряжение, болезненность крестцово-маточных связок, усиливающаяся накануне и во время менструаций. Наиболее информативным временем для обнаружения глубоко распространенного эндометриоза (более 5 мм под брюшину) прямокишечно-маточного углубления и ректовагинальной перегородки являются дни менструации.

Данные бимануального исследования зависят от формы аденомиоза (узловая или диффузная), его локализации. При узловом эндометриозе может пальпироваться нормальная или немного увеличенная матка с плотными болезненными узлами в области ее углов, тела или дна.

Перед и во время менструации размеры их несколько увеличиваются, матка размягчается болезненность резко возрастает. При диффузном аденомиозе величина матки достигает 5-8-недельной беременности и реже больше. Отмечается четкая зависимость величины матки от фаз менструального цикла. Матка приобретает шаровидную форму.

При эндометриозе яичников с одной или обеих сторон пальпируются плотноватые, увеличенные, болезненные и неподвижные яичники или конгломераты придатков матки. Так же как и при аденомиозе, размеры и болезненность конгломерата придатков матки изменяются соответственно фазам менструального цикла.

Эндометриоидные кисты при влагалищном исследовании определяются как болезненные опухолевидные образования овоидной формы различной величины (в среднем 6-8 см), тугоэластической консистенции, ограниченно подвижные, расположенные в боковом или заднем своде, спаянные с маткой и брюшиной прямокишечно-маточного пространства.

Эндометриоз ректовагинальной перегородки при влагалищном или при влагалищно-прямокишечном исследовании определяется в виде плотного болезненного (особенно накануне и во время менструаций) образования (узел) с неровной поверхностью величиной 0,8-1 см и крупнее (до 4-5 см) на задней поверхности перешейка матки. Узел окружен плотной, болезненной инфильтрированной тканью, распространяющейся на переднюю стенку прямой кишки и задний свод влагалища.

Дополнительные методы исследования

Для диагностики эндометриоза широко используют эхографию, гистероскопию, кольпоскопию, гистеросальпингографию, компьютерную томографию и/или ядерно-магнитный резонанс. Для установления окончательного диагноза наиболее важным является патоморфологическое исследование удаленных тканей и органов.

Кольпоскопия

Позволяет уточнить место и форму поражения. При этом на влагалищной части шейки матки пределяются узелковые, мелкоточечные эндометриоидные «глазки» различного диаметра или образования в виде полосок красного или багрово-синего цвета. Характерной особенностью этих образований является их увеличение перед менструацией и уменьшение после менструации. Иногда «глазки» вскрываются с выделением темно-коричневого содержимого.

Ультразвуковое исследование

Обеспечивает надежную диагностику аденомиоза, эндометриоидных кист, а также позволяет заподозрить локализацию процесса в ректовагинальной перегородке.

Ультразвуковое исследование при подозрении на внутренний эндометриоз следует осуществлять во II фазу менструального цикла за несколько дней до начала менструации. Предпочтение отдается трансвагинальному сканированию. Ультразвуковая картина при аденомиозе характеризуется выраженной вариабельностью. Наиболее характерные признаки это:

1) увеличение переднезаднего размера матки;

2) утолщение одной стенки матки по сравнению с другой на 0,4 см и более;

3) появление в миометрии, непосредственно примыкающем к эндометрию, различной толщины зоны повышенной неоднородной эхогенности (переходная зона);

4) наличие в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2-5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров.

Рис. 7.1 Аденомиоз

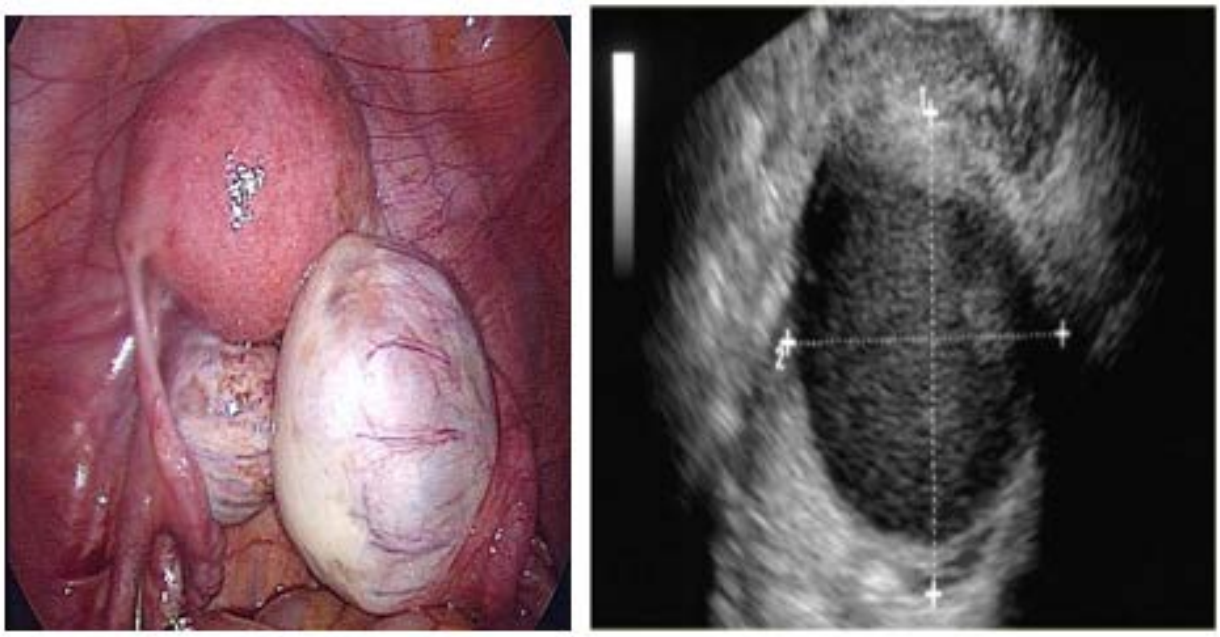
Наиболее надежными эхографическими признаками эндометриоидных кист яичников являются:

1) относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой в основном не превышает 7 см;

2) расположение кисты сзади и сбоку от матки;

3) наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси;

4) двойной контур образования.



а) б)

Рис. 7.2. Эндометриодные кисты:
а) лапароскопическая картина; б) эхографическая картина

Наиболее характерными ультразвуковыми признаками поражения ректовагинальной перегородки (ретроцервикального эндометриоза) являются следующие:

1) плотное образование в ректовагинальной клетчатке как непосредственно под шейкой матки, так и эксцентрично по отношению к ней;

2) его пониженная эхогенность;

3) неоднородность внутренней структуры образования;

4) неровные и нечеткие контуры образования;

5) болезненность при надавливании влагалищным датчиком в зоне расположения очага эндометриоза;

6) эхографические признаки прорастания прямой кишки.

Гистеросальпинография

ГСГ для диагностики аденомиоза производится на 5-7 день менструального цикла или после диагностического выскабливания полости матки. Это облегчает проникновение водного контраста во все ходы эндометриоидных гетеротопий. Рентгенологические признаки аденомиоза: 1) неровность контуров полости матки 2) законтурные тени, (симптом «кудрявой» матки); 3) закругленные трубные углы; 4) расширение (более 5 мм) и деформация перешейка.

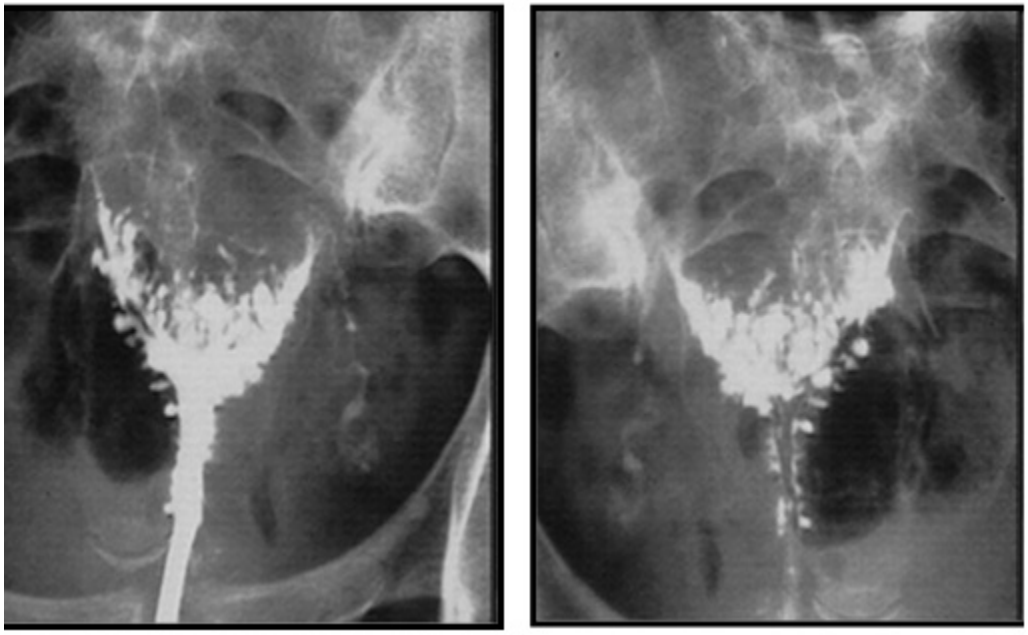


Рис. 7.3. Гистеросальпингография при аденомиозе:
неровность контуров полости матки; законтурные тени

Гистероскопия

Наиболее характерными признаками аденомиоза при гистероскопии являются неровность контуров, наличие бугристой поверхности эндометрия в виде «хребтов»; крипт ячеистой структуры, не выравнивающейся после удаления функционального слоя эндометрия. В некоторых случаях наблюдается наличие «точек» или «щелей», из которых поступает кровь, что особенно выражено после внутривенного введения окситоцина.

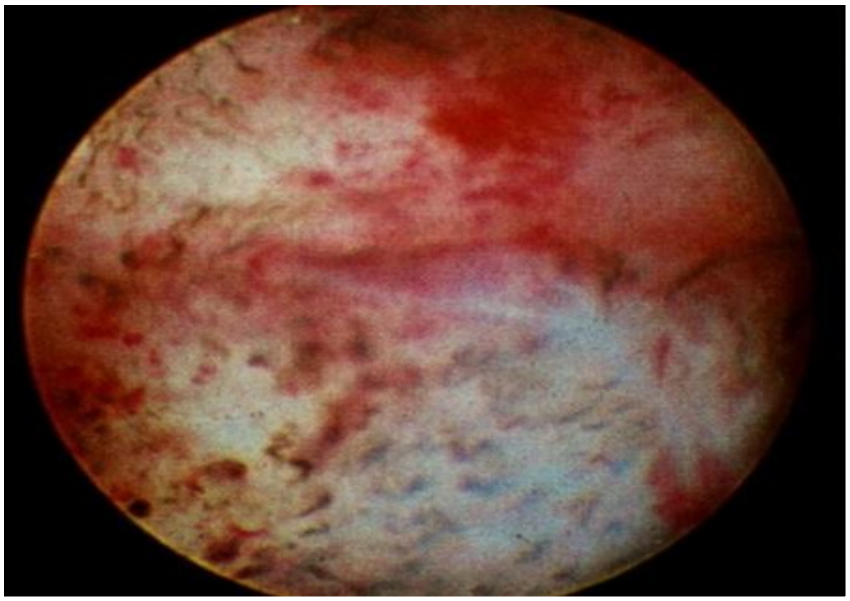


Рис. 7.4. Гистероскопическая картина при аденомиозе

Определение опухолевого маркера – СА-125

Диагностическая лапароскопия используется в диагностике наружного генитального эндометриоза. К типичным проявлениям эндометриоза при лапароскопии следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-сморщенных черных очагов («пороховой ожог»).

Диагностическая лапароскопия

К типичным проявлениям эндометриоза, обнаруженного при лапароскопии, следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-сморщенных черных очагов («пороховой ожог»). Типичные эндометриоидные поражения на брюшине возникают в результате кровотечения из эндометриоидного очага и задержке продуктов распада гемоглобина, которые придают тканям характерную коричневую окраску. Рубцово-сморщенные поражения представляют собой комбинацию желез, стромы, рубцовой ткани и содержимого полостей. Эндометриоз может также проявляться в виде едва заметных бело-красных очагов, железистых выбуханий, неправильной формы желто-коричневатых пятен, округлых дефектов брюшины, гиперваскуляризированных участков брюшины и спаек под яичниками.

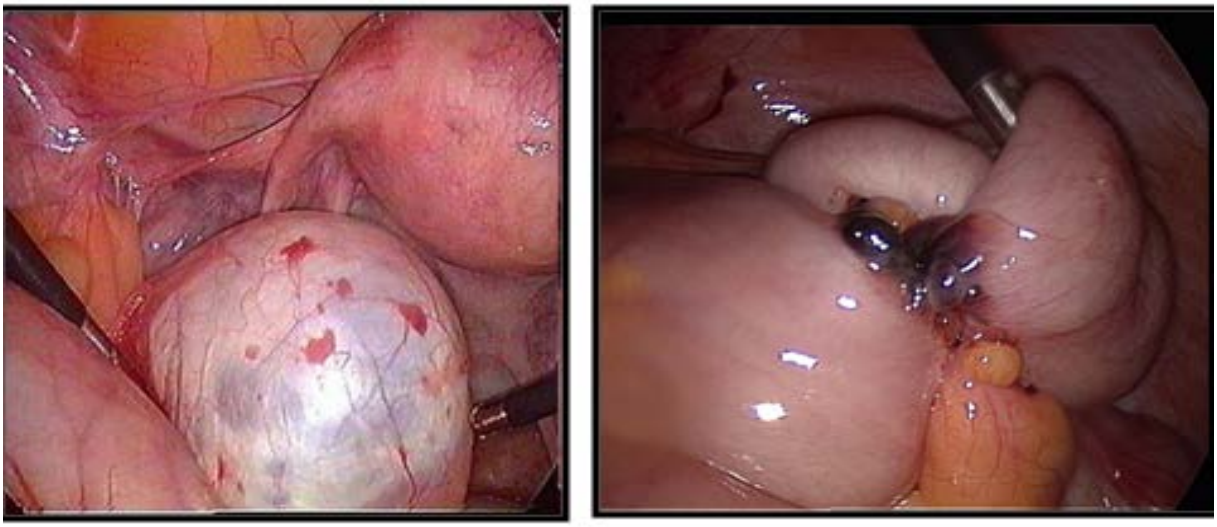


Рис. 7.5. Лапароскопическая картина
при эндометриозе яичников и брюшинном покрове

Инфильтративные формы эндометриоза могут быть обнаружены пальпацией эндоскопическим манипулятором в проекции эндометриоидного очага или после обнаружения пальпируемой опухоли под внешне нормальной брюшиной, наиболее заметной в задней части позадиматочного пространства.

При поверхностном эндометриозе яичников очаги могут быть как типичными, так и атипичными. Эндометриоидные кисты обычно расположены на передней поверхности и сопровождаются ретракцией, пигментацией и спайками с брюшиной. В связи с предшествующими кровотечениями в кисту эндометриоидные кисты часто содержат густую вязкую темно-коричневую жидкость (шоколадные кисты).

За эндометриоз могут быть ошибочно приняты кисты желтого тела с кровянистым содержимым, желтые тела в стадии обратного развития с очагами старых кровоизлияний.

Для дифференциальной диагностики с раковыми процессами может быть использовано определение опухолевого маркера СА-125.

Это антиген, который по своей природе является высокомолекулярным муциноподобным гликопротеидом. Указанный тест более информативен при наружном эндометриозе, но не имеет большой прогностической ценности при аденомиозе и сочетанном поражении.

Патогистологическое исследование

На микроскопическом уровне эндометриоидные гетеротопии (имплантанты) состоят из желез, выстланных эпителием эндометриального типа, и цитогенной стромы с лимфоцитами, макрофагами, очаговыми кровоизлияниями. Железистый эпителий, как правило, индифферентный (без признаков активности) или пролиферативного типа. Если отмечается тенденция к секреторной трансформации, то она всегда неполноценная. Строма имеет сходство с таковой в эндометрии в стадии пролиферации и состоит из многочисленных фибробластоподобных клеток.

Лечение

Задачи лечения эндометриоза:

- удаление очага эндометриоза;
- уменьшение интенсивности болей;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин. Для выполнения этих задач могут быть использованы хирургические методы и медикаментозное лечение.

Рекомендуется выполнение оперативного вмешательства при хронической тазовой боли, не купирующейся с помощью консервативной тера-

пии, эндометриоидных кистах или бесплодии, а также сдавлении или поражении соседних органов, нарушении их функции. Операцию нужно выполнять на 5-12-й день менструального цикла, в результате чего в 2 раза снижается риск развития рецидива. При необходимости проведения гемостаза следует использовать гемостатические губки. При выявлении поражения смежных органов малого таза, при необходимости расширения объема операции целесообразно привлечение к операции хирургов или урологов (при отсутствии соответствующей специализации оперирующего гинеколога), владеющих навыками проведения оперативных вмешательств на этих органах. Преимущества лапароскопического доступа при хирургическом лечении эндометриоза не вызывают сомнений, но необходимо оценивать возможность проведения эндохирургического вмешательства, обеспечивающего адекватный объем операции. Операции следует проводить в специализированном стационаре III-IV уровня. Надо помнить, что неполноценная операция зачастую ведет к рецидивам, не освобождает от болей, не повышает возможности восстановления репродуктивной функции и значительно осложняет проведение последующей операции. Рекомендуется с целью сохранения репродуктивной функции при выполнении радикального оперативного вмешательства удалять все эндометриоидные инфильтраты в малом тазе и брюшной полости, но обязательно сохранять матку, даже в случае необходимости проведения аднексэктомии, что позволяет в последующем использовать ВРТ.

При вовлечении в инфильтрат только передней стенки прямой кишки (без вовлечения слизистой) показано его иссечение методом «сбривания» («shaving») или выполнение сегментарной резекции 1/3 или 1/2 просвета кишки при полном поражении. При этом необходимо убедиться в герметичности швов и тщательности перитонизации места иссечения. Рекомендуется выполнение передней резекции прямой кишки с наложением циркулярного компрессионного анастомоза только при стенозирующих поражениях. Выполнение операции на прямой кишке выполняет колопроктолог. Резекцию эндометриоидного инфильтрата мочевого пузыря выполняет уролог в пределах здоровых тканей с восстановлением целостности органа двухрядным швом и продолжительным дренированием мочевого пузыря постоянным катетером после операции.

Лапароскопия является предпочтительным хирургическим доступом («золотой стандарт») при лечении эндометриоза независимо от тяжести и степени распространения патологического процесса вследствие лучшей

визуализации очагов благодаря их оптическому увеличению, минимальной травматизации тканей и более быстрой реабилитации пациенток, чем после лапаротомии. Лечебно-диагностическая лапароскопия с удалением очагов эндометриоза обеспечивает более значительное уменьшение интенсивности ассоциированных с эндометриозом болей по сравнению с диагностической лапароскопией. Выбор метода хирургического лечения и доступа (лапароскопический или абдоминальный) определяется опытом хирурга и профильностью учреждения. При обширных инфильтративных поражениях с резекцией смежных органов более безопасным следует признать для большинства хирургов – абдоминальный доступ. Рекомендуется полная энуклеация стенки эндометриоидной кисты после ее опорожнения и промывания полости. Выполнение аблации капсулы эндометриоидной кисты возможно только при угрозе аднексэктомии и/или резком снижении овариального резерва. Часто такая ситуация возникает при выполнении оперативного вмешательства по поводу рецидива эндометриоидных кист. В этом случае допустимо проведение лазерной вапоризации, а не радикального удаления капсулы кисты. Вопрос целесообразности удаления капсулы при ее небольшом размере (менее 30 мм) не имеет однозначного решения. В связи с необходимостью гистологической верификации диагноза, а также дифференциальной диагностики со злокачественными образованиями яичников цистэктомия в этих случаях представляется оправданной. Рекомендуется выполнять удаление эндометриодной кисты (при возможности) с использованием лапароскопического доступа. При этом необходимо соблюдать все принципы микрохирургической операции с учетом особенностей щадящего воздействия инструмента, режимов энергии (электро-, лазерной, крио-, плазма, ультразвук и т.д.) на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. От зашивания яичника в большинстве случаев следует воздерживаться. Необходимо использовать постоянное промывание тканей, режимы кондиционирования брюшной полости. При наличии повышенной кровоточивости тканей можно применяль абсорбирующие гемостатические губки. Рекомендуется восстановление при хирургическом лечении бесплодия и эндометриоза нормальных анатомических взаимоотношений органов малого таза и удаление эндометриоидных кист яичников, коагуляция очагов эндометриоза, расположенных вблизи мочеточника, сосудов и на стенках полых органов без их тотального иссечения. Необходимо проведение тщательного сальпингоовариолизиса, гемостаза и проверки

проходимости маточных труб. Целесообразно использовать противоспаечные барьеры для предотвращения развития трубно-перитонеального бесплодия. Нецелесообразно проведение повторных операций с целью восстановления естественной фертильности. При планировании ВРТ хирургическое лечение, предусматривающее удаление эндометриоидных кист и проведение сальпингэктомии при необратимых изменениях маточных труб, осуществляют в качестве подготовки. При хирургическом лечении необходимо использовать лапароскопический доступ, исключением могут быть только тяжелые формы эндометриоза либо экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению лапароскопии. Важным компонентом хирургического лечения эндометриоза является предотвращение образования спаек путем минимизации травмирования тканей. Рекомендуется считать лишь тотальную гистерэктомию (экстирпация матки) радикальным методом лечения аденомиоза.

Медикаментозное лечение

Все виды гормональной терапии эндометриоза преследуют в конечном итоге одну и ту же цель – угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, эндогенной продукции эстрогенов для развития атрофических изменений в ткани эндометриоидных гетеротопий. Подобные мероприятия условно можно назвать созданием состояния так называемой медикаментозной аменореи путем использования различных групп гормональных препаратов. Подбор препаратов и методика их применения зависят от возраста больных, локализации и степени распространения эндометриоза, переносимости медикаментов, наличия сопутствующей гинекологической патологии.

В качестве терапии первой линии рекомендуется монотерапия прогестагенами принимаемыми внутрь, вводимыми внутримышечно или подкожно)

Прогестины (прогестагены, гестагены) – синтетические аналоги прогестерона. Терапию прогестагенами необходимо осуществлять в непрерывном режиме и в дозах, на фоне которых развивается аменорея. Такой подход позволяет не только устранить боль, предотвратить развитие новых поражений, но и обеспечить регресс уже имеющихся очагов. Следует учитывать противопоказания и побочные явления. В настоящее время для лечения эндометриоза применяют пероральные прогестагены: медроксипрогестерона ацетат (МПА), дидрогестерон, диеногест, а также парентеральные формы прогестагенов: МПА, вводимые внутримышечно, и внут-

риматочная система с левоноргестрелом. В наиболее низкой эффективной дозе используют диеногест (2 мг/сут. перорально) и левоноргестрел (внутриматочно в составе внутриматочной системы Мирена в дозе 20 мг/сут.). Наиболее частым побочным эффектом непрерывного приема прогестагенов являются кровотечения прорыва, вероятность возникновения которых снижается по мере увеличения продолжительности лечения. Дидрогестерон относится к прогестагенам третьего поколения, при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или онкологической трасформации его в условиях избытка эстрогенов. Циклический режим прогестагенов (дидрогестерон 40-60 мг в течение 6-18 мес.) не эффективен для уменьшения пролиферативной активности. Диеногест (Визанна) оказывает антипролиферативное, антиангиогенное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. К достоинствам этого прогестагена относят особый механизм блокады овуляции, направленный на апоптоз гранулезных клеток растущего фолликула, слабый центральный эффект ингибирования уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и умеренное снижение продукции эстрадиола, уровень которого находится в пределах терапевтического окна, позволяющего избежать развития симптомов эстрогенного дефицита при сохранении выраженного антипролиферативного эффекта.

Рис. 7.6. Схема центрального и периферического эффектов диеногеста

Диеногест в дозе 2 мг/сут. купирует связанную с эндометриозом боль (дисменорея, диспареуния и диффузная тазовая боль), значительно уменьшает распространенность эндометриодных очагов. Препарат подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку его хорошо переносят больные и он не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени. Частота возникновения кровотечений прорыва сопоставима с таковой при лечении другими прогестагенами и снижается по мере увеличения длительности терапии.

Эффективность депонированных форм прогестагенов при лечении боли, связанной с эндометриозом, была сопоставима с таковой с аГн-РГ в отношении дисменореи, диспареунии и ХТБ. Главным недостатком этой терапии являются длительные и обильные кровотечения прорыва, с трудом поддающиеся коррекции, так как эффект прогестагена не может быть быстро и полностью нивелирован. Возможно, идеальным показанием к назначению депо МПА можно считать остаточный эндометриоз после гистерэктомии с двусторонней сальпингоовариэктомией или без нее, когда возможность маточных кровотечений прорыва будет исключена. Кроме того, долгосрочное использование депо МПА может оказать негативное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК).

Рекомендуется использовать левоноргестрел-выделяющую внутриматочную систему (ВМС-ЛНГ) для лечения эндометриоза/аденомиоза у женщин, не планирующих беременность. Доказана эффективность ВМС-ЛНГ при различных формах эндометриоза благодаря выраженному антиэстрогенному, антипролиферативному действию левоноргестрела – производного 19-нортестостерона. Ежедневное поступление 20 мкг левоноргестрела в полость матки без подавления овуляции приводит к атрофии эутопического и эктопического эндометрия, уменьшению кровопотери во время менструации и развитию аменореи у части пациенток. Длительность использования ВМС-ЛНГ составляет 5 лет, после чего можно продолжить лечение, введя новую систему. ВМС-ЛНГ купирует дисменорею, тазовую боль, а также способствует повышению эффективности лечения ректовагинального эндометриоза (без прорастания слизистой кишки), что в ряде случаев позволяет избежать оперативного вмешательства и сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста. Побочные эффекты схожи с таковыми при непрерывном режиме использования других прогестагенов.

Рекомендуется ограниченное назначение **даназола** (производное 17-этинилтестостерона), в связи с высокой частотой побочных эффектов

(гепатотоксический, андрогенный, анаболический, гипоэстрогенный эффект). Курс лечения даназолом обычно составляет 6 мес., после первых 2 мес., как правило, развивается аменорея. Менструальный цикл восстанавливается примерно через 4 нед. после прекращения лечения. Клиническая эффективность даназола зависит от дозы препарата: при I-II стадии заболевании достаточна доза 400 мг/сут., при III-IV стадии возможно повышение дозы до 600-800 мг/сут.

Рекомендовано назначение **аГн-РГ (агонисты гонадотропин-релизинг гормона)** при лечении тяжелых и инфильтративных форм эндометриоза. Применяют депо-формы аГн-РГ, внутримышечные инъекции, подкожные имплантаты, которые вводят один раз в 28 дней со 2-4-го дня цикла, а также возможна терапия с ежедневным использованием интраназальных спреев. На фоне терапии аГн-РГ развивается эстрогендефицитное состояние, клинически проявляющееся «приливами» жара, сухостью слизистой оболочки влагалища, снижением либидо, уменьшением размеров молочных желез, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, головной болью и головокружениями, а также развивается ускоренное снижение МПК на 6-8%, которая не всегда полностью восстанавливается после отмены препарата. Снижение МПК ограничивает продолжительность курса лечения и служит противопоказанием к проведению повторных курсов терапии. В связи с этим, перед назначением аГн-РГ женщинам из группы риска развития остеопороза целесообразно проведение денситометрии. По этой причине не следует использовать аГн-РГ для лечения эндометриоза у пациенток в подростковом возрасте. При возникновении гипоэстрогенных эффектов, за редким исключением не требуется отменять препарат, однако появляется необходимость в дополнительном назначении так называемой возвратной («add-back») терапии, желательно натуральными эстрогенами в комбинации с прогестагенами, в качестве заместительной гормональной терапии. Комбинация аГн-РГ с «возвратной» терапией дает возможность применять их в течение более чем 6 мес., что необходимо при глубоких инфильтративных формах заболевания, тяжелом болевом синдроме, не поддающемся терапии другими препаратами, рецидивировании или персистенции очагов ретроцервикального эндометриоза III-IV стадии распространения и невозможности их полного удаления, до и после операции по поводу диффузной узловой и кистозной форм аденомиоза, после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и др. Рекомендуется использовать аГн-РГ или ВМС-ЛНГ в качестве терапии второй линии лечения эндометриоза.

Другое немедикаментозное лечение. Рекомендуется для лечения пациенток с эндометриозом использовать физиолечение. Можно использовать импульсные токи низкой частоты (кроме пациенток с мочекаменной или желчекаменной болезнью), магнитные и электромагнитные поля низкой частоты различных характеристик, электромагнитные колебания оптического (светового) диапазона (наиболее целесообразно использование данных факторов в раннем послеоперационном периоде). Кроме того, назначают бальнеотерапию (общие радоновые и йодобромные ванны, гидротерапию (хвойные, бишофитные ванны), климатотерапию. Надо помнить, что естественная избыточная инсоляция оказывает стимулирующее влияние на развитие и прогрессирование эндометриоза, о чем следует предупреждать пациенток, учитывая современные изменения погодных условий, а также и стремление пациенток отдыхать в нехарактерных для них климатических зонах.

Противопоказано для лечения пациенток с эндометризом использовать физические факторы, вызывающие гиперэстрогению: лечебные грязи, нагретый песок, парафин, сероводородные, хлоридно-натриевые, скипидарные, сульфидные ванны, эстроген-стимулирующие преформированные физические факторы (ультразвук, лазеротерапия, токи надтональной частоты, диатермия, индутотермия, токи ультра- и сверхвысокой частоты), массаж пояснично-крестцовой зоны позвоночника, баня и сауна. Рекомендуется применять физические факторы лечения при эндометриозе I-II стадии распространения, подтвержденном оперативно; в период перерыва при длительной гормонотерапии; в юном возрасте пациенток; в качестве альтернативного лечения при непереносимости лекарственных (гормональных) препаратов и соматической отягощенности пациентки, особенно у возрастных пациенток; как адьювантную терапию при синдроме хронической тазовой боли; для профилактики спаечного процесса и возможных воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде оперативного лечения эндометриоза; в отдаленном послеоперационном периоде в комплексе лечения спаечного процесса в малом тазу, хронической тазовой боли; клинических проявлениях прогрессирующего эндометриоза. Не рекомендуется использовать физические факторы при всех формах эндометриоза, требующих оперативного лечения; при III-IV стадии распространения эндометриоза; при глубоких психо-эмоциональных нарушениях психики; невротизации пациентки на фоне основного заболевания, корректируемых психотропными препаратами.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Наиболее частой формой внутреннего эндометриоза матки является:

а) диффузная;

б) очаговая;

в) узловая.

Эталон ответа: А.

2. Гистеросальпингография в диагностике внутреннего эндометриоза матки наиболее информативна:

а) за 1-2 дня до начала менструации;

б) сразу после менструации;

в) на 12-14-й день;

г) на 16-18-й день;

д) на 20-22-й день.

Эталон ответа: Б.

3. В раннем послеоперационном периоде реабилитация больных с эндометриозом направлена:

а) на уменьшение структурных изменений в малом тазу;

б) на уменьшение сопутствующих эндокринных изменений;

в) на уменьшение болевых ощущений;

г) все перечисленное;

д) ничто из перечисленного.

Эталон ответа: Г.

4. Влияние беременности на развитие эндометриоза:

а) вызывает увеличение эндометриоидных гетеротопий в первые 2-3 месяца, а затем наступает их обратное развитие;

б) особенно заметное обратное развитие эндометриоза наблюдается в послеродовом периоде у лактирующих женщин;

в) активизируется развитие эндометриоза на протяжении всей беременности;

г) правильные ответы а) и в);

д) ничто из перечисленного.

Эталон ответа: Г.

5. Эндометриоз – это:

а) дисгормональная гиперплазия эктопированного эндометрия;

б) опухолевидный процесс;

в) доброкачественное разрастание ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию;

г) правильные ответы а) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: В.

6. Основной клинический симптом эндометриоза шейки матки:

а) альгодисменорея;

б) менометроррагия;

в) пред- и постменструальные кровянистые выделения;

г) бесплодие;

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: В.

7. Для внутреннего эндометриоза тела матки 3-й стадии накануне менструации не характерно:

а) уплотнение матки при бимануальном исследовании;

б) увеличение матки;

в) размягчение матки;

г) резкая болезненность.

Эталон ответа: В.

8. При ретроцервикальном эндометриозе 3-4-й стадии накануне и в дни менструации отмечаются:

а) резкие «стреляющие» боли, иррадирующие во влагалище и прямую кишку;

б) метеоризм, задержка стула;

в) примесь крови в кале;

г) правильные ответы а) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Д.

9. Информативность метросальпингографии в диагностике внутреннего эндометриоза матки обеспечиваются:

а) применением только водного контрастного раствора;

б) «тугим» заполнением полости матки контрастным раствором;
в) проведением исследования во 2-ю фазу менструального цикла;
г) правильные ответы а) и в);
д) все ответы правильные.
Эталон ответа: Б.

10. Укажите рентгенологические признаки внутреннего эндометриза тела матки:
а) законтурные тени;
б) неровность контуров полости матки;
в) расширение перешейка матки, округлый контур трубных углов;
г) ничего из перечисленного выше;
д) все перечисленное выше.
Эталон ответа: Е.

11. Аденомиоз – это:
а) воспаление слизистой оболочки тела матки;
б) предраковое заболевание эндометрия;
в) предраковое заболевание шейки матки;
г) III степень распространения внутреннего эндометриоза тела матки;
д) доброкачественная опухоль матки.
Эталон ответа: Г.

12. К наружному генитальному эндометриозу относятся все перечисленные ниже формы, кроме эндометриоза тела матки:
а) яичников;
б) тела матки;
в) шейки матки;
г) позадиматочного пространства;
д) интерстициального отдела маточных труб.
Эталон ответа: Б.

13. Какой из методов инструментального исследования наиболее информативен в диагностике наружного генитального эндометриоза?
а) лапароскопия с патоморфологическим исследованием биоптатов;
б) трансвагинальная эхография;
в) гистероскопия с патоморфологическим исследованием соскоба эндометрия;

г) рентгенотелевизионная гистеросальпингография;

д) компьютерная томография.

Эталон ответа: А.

14. Укажите противопоказания к назначению агонистов гонадотропин-релизинг-гормона:

а) эндометриоз яичников;

б) миома матки;

в) бесплодие эндокринного генеза;

г) рак молочной железы;

д) ничего из перечисленного выше.

Эталон ответа: В.

15. Перечислите основные побочные эффекты агонистов гонадолиберина:

а) «приливы»;

б) депрессия;

в) сухость слизистой оболочки влагалища;

г) ни один из перечисленных выше эффектов;

д) все перечисленные выше эффектоы.

Эталон ответа: Д.

16. Синтетические эстраген-гестагенные препараты в комплексной терапии эндометриоза:

а) применяются редко;

б) могут назначаться с 5-го по 25-й день менструального цикла;

в) исползуются при сочетании эндометриоза и миомы матки;

г) применяются в комбинации с андрогенами;

д) влияют на активность пролиферативных процессов в эндометриоидных очагах.

Эталон ответа: Д.

17. Внутренний эндометриоз:

а) диагностируется с помощью кольпоскопии;

б) встречается редко;

в) развивается из базального слоя эндометрия;

г) хорошо поддается гормональной терапии;

д) выявляется при гистероскопии.

Эталон ответа: Г, Д.

18. Аденомиоз:

а) может сочетаться с миомой матки;

б) редко сопровождается нарушением менструального цикла;

в) выявляется при гистологическом исследовании соскоба эндометрия;

г) диагностируются при помощи гистероскопии и гистерографии;

д) хорошо поддается консервативной терапии.

Эталон ответа: А, Г, Д.

19. Эндометриоз яичников:

а) относится к наружному генитальному эндометриозу;

б) характеризуется типичной клинической симптоматикой;

в) выявляется с помощью гистеросальпингографии;

г) диагностируется при гистероскопии;

д) является показанием для хирургического лечения.

Эталон ответа: А, Д.

20. Клиническими проявлениями эндометриоза являются:

а) нарушение менструального цикла;

б) циклически возникающий болевой синдром;

в) бесплодие;

г) нарушение функций соседних органов;

д) астеноневротический синдром.

Эталон ответа: А, Б, В, Г, Д.

Литература

1. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. и др. Диагностика эндометриоза // Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2012. – С. 409-451.

2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2013, 2016.

3. Инструкция по применению препарата Визанна.

4. Neriishi, Kazuaki, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2018.

5. Инструкция по применению препарата Мирена (версия 12.09.2016).

6. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1048 с.

7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.: ил.

8. Гиперпластические процессы эндометрия. Рак эндометрия

Цель занятия: Изучить классификацию, патогенез, клинические проявления, лечение и профилактику гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия (РЭ).

Место занятия: Учебная комната, гинекологическое отделение, смотровой кабинет, симуляционный класс.

Наглядные пособия: истории болезни, таблицы, слайды, рисунки, презентации.

Инструменты: влагалищные зеркала, пулевые щипцы, корнцанги, кюретки.

Содержание занятия

Быстро развивающаяся проблема ГПЭ и рака эндометрия вызывает интерес многих специалистов: морфологов, онкологов, гинекологов и эндокринологов. Отмеченное нарастание частоты рака эндометрия нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни – оно связано и с прогрессирующим ростом болезней цивилизации. Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормончувствительная ткань очень «динамична» по своей природе и обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего своего клеточного состава, но и к чуткому реагированию на все изменения гормональных влияний на уровне целого организма. Поэтому нельзя говорить о ГПЭ как чисто «локальном» феномене, а следует оценивать влияния эндокринно-обменных нарушений во всем организме.

Гиперпластические процессы в эндометрии разноплановые и многофакторные, имеют неодинаковую степень развития и приобретают характер предракового заболевания.

Гистологическая классификация ГПЭ (ВОЗ):

– эндометриальные полипы;
– эндометриальная гиперплазия;
– атипическая гиперплазия эндометрия.

Классификация ГПЭ:

– железистая гиперплазия эндометрия;
– железисто-кистозная гиперплазия;
– атипическая гиперплазия эндометрия (синоним-аденоматоз, аденоматозная гиперплазия);

– полипы эндометрия.

Классификация предраковых гиперпластических процессов должна быть основана на учете не только морфологических данных, но и на результатах клинических наблюдений, эндокринологических, биохимических, цитологических исследований, поэтому предлагается **клинико-морфологическая классификация:**

1) аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте;

2) железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с гипоталамическими и нейро-обменно-эндокринными нарушениями в любом возрасте;

3) рецидивирующая железистая гиперплазия эндометрия, особенно в пременопаузальном и постменопаузальном периодах.

Риск малигнизации ГПЭ возрастает при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальными заболеваниями – ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, расстройства функций гепатобиллиарной системы и ЖКТ. Предраковые ГПЭ переходят в рак эндометрия в среднем у 10% больных (по данным разных авторов от 2 до 50%).

I. Железистая и железисто-кистозная гиперплазия не являются предраковыми процессами.

II. К предраку эндометрия относится атипическая гиперплазия (диффузная и очаговая форма). Особую онкологическую настороженность вызывает аденоматоз с интенсивной пролиферацией и атипией железистого эпителия, а также атипическая гиперплазия в базальном слое эндометрия.

Железистая и железисто-кистозная гиперплазия – качественно неоднозначный процесс. Расширение просвета желез наблюдается и при железистой гиперплазии эндометрия. Редким вариантом железисто-кистозной гиперплазии является стромальная гиперплазия, для которой характерны крупные, иногда полиморфные ядра клеток стромы.

Атипическая гиперплазия (аденоматоз) характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез по сравнению с другими видами гиперплазии. При нерезкой форме аденоматоза крупные и мелкие железы отделены друг от друга сравнительно тонкими прослойками стромы, цилиндрический эпителий желез многоядерный, нередко образует выросты в просвет желез, ядра увеличены. При выраженной форме – обильно разросшиеся железы тесно соприкасаются друг с другом, местами строма между ними практически отсутствует, отмечается полиморфизм.

Этиология и патогенез:

К возникновению ГПЭ у женщин различного возраста приводят:

– нарушение центральной регуляции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию;

– гиперпластические процессы в яичниках (стромальная гиперплазия, текаматоз, фолликулярная киста);

– гормональные опухоли яичников;

– нарушения тканевой рецепции, жирового обмена, метаболизма половых гормонов при патологии гепатобилиарной системы и ЖКТ, иммунитета и функции щитовидной железы.

Гиперпластические процессы эндометрия развиваются, как правило, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении и значительно реже – при ненарушенных гормональных соотношениях.

В патогенезе ГПЭ основную роль играют избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. Эстрадиол играет ведущую роль в метаболизме клеток эндометрия, стимулирует их рост и митотическую активность. Прогестерон подавляет синтез рецепторов, связываясь с ними, а также стимулирует образование ферментов, превращающих эстрадиол в менее активный эстрон. В эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем при железисто-кистозной гиперплазии и аденоматозной гиперплазии.

Клиническая картина

Для ГПЭ характерны аномальные (ановуляторные) маточные кровотечения, возникающие, как правило, после задержки менструации Кровотечение обычно бывает продолжительным, с умеренной кровопотерей или обильным, профузным. Интенсивный характер кровотечения нередко наблюдается при ановуляторных циклах в периоде полового созревания (ювенильные), но может быть также у женщин репродуктивного и предменструального возраста.

При ГПЭ иногда появляются межменструальные кровянистые выделения. У некоторых больных ГПЭ протекает с мало выраженными симптомами или бессимптомно.

Диагностика

Одним из первых методов диагностики ГПЭ является ультразвуковое исследование, с помощью которого есть возможность в динамике контролировать состояние эндометрия.

1. Ультразвуковое исследование позволяет косвенно судить о состоянии эндометрия, ориентируясь на толщину и структуру срединного М-эха. Эндометрий имеет четкие очертания и большую акустическую

плотность по сравнению с миометрием. При нормальном менструальном цикле толщина эндометрия зависит от фазы цикла, постепенно возрастает от 3-4 мм в 1-й фазе до 12-15 мм – во 2-й фазе. ГПЭ обуславливает значительное увеличение этих показателей. Полипы эндометрия визуализируются на эхограммах в виде округлых или удлиненных овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком на фоне расширенной полости матки.

В постменопаузе увеличение М-эха до 5 мм и более становится косвенным признаком ГПЭ даже без клинических проявлений.

2. При рентгенологическом исследовании на гистерограммах ГПЭ и полипы проявляются в виде зазубренности или фестончатости контуров стенок полости матки, особенно у дна, или дефектов наполнения. Это исследование проводят на 7-8-й день цикла, используя водорастворимые контрастные вещества.

3. Особое место в диагностике занимает гистероскопия, которая позволяет более детально изучить состояние эндометрия, провести четкую топическую диагностику и проконтролировать результаты терапии, оценить качество произведенного выскабливания с прицельным удалением эндометрия или полипов.

4. Цитологическое исследование аспирата из полости матки позволяет определить выраженность пролиферативных изменений эндометрия. Но не дает четкого представления о его патоморфологической структуре. Этот метод можно рекомендовать в качестве скрининга патологии эндометрия и его состояния на фоне гормональной терапии.

5. Наиболее достоверным и объективным методом диагностики является гистологическое исследование слизистой из цервикального канала и тела матки, полученной методом аспирационной биопсии или при раздельном лечебно-диагностическом выскабливании матки.

Лечение

Лечебная тактика при ГПЭ зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста больной, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

I этап лечения осуществляется путем лечебно-диагностического выскабливания слизистой матки с гистероскопическим контролем.

Терапия в различные возрастные периоды складывается из остановки кровотечения и профилактики рецидива гиперпластического процесса, со-

хранения ритмичной менструальноподобной реакции (до 50 лет) или стойкого прекращения менструаций.

I. Лечение больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия. У больных репродуктивного возраста гормональное лечение направлено на сохранение менструальной функции и коррекцию ановуляции.

Схема 1 – эстроген-гестогены по 1 табл. на ночь с 5-го по 25-й день цикла, затем 7-дневный перерыв. Курс лечения 3-6 мес.

Схема 2 – норколут по 1 табл. (5 мг) с 5-го по 25-й день цикла в течение 3-4 мес. или по 1 табл. с 16-го по 35-й день на протяжении 4-6 мес.

Схема 3 – дюфастон по 20 мг в сутки ежедневно или с 16-го по 25-й день в течение 4-6 мес.

У женщин репродуктивного возраста 2-й этап лечения подразумевает профилактику рецидивов ГПЭ с последующим восстановлением овуляторного менструального цикла.

В пременопаузальном периоде 2-й этап преследует цель профилактики рецидива гиперпластического процесса эндометрия путем стойкого прекращения циклических процессов в яичниках и эндометрии. Для этих целей назначаются андрогены, но чаще используются прогестагены в непрерывном режиме в течение 6-9 мес.

Особого внимания заслуживают ГПЭ в постменопаузальном периоде, причиной которых в основном бывают гормонально-активные структуры яичников или обменно-эндокринные нарушения.

II. Лечение больных с аденоматозными изменениями эндометрия проводится прогестагенами в непрерывном режиме в течение 6 мес. и более. Как правило требуется назначение более высоких доз и желательно парентеральное введение препаратов (17-ОПК, депо-провера, депостат).

В последние годы стали широко использовать препараты с выраженным антигонадотропным эффектом такие, как даназол (400-600 мг) и гестринон (2,5 мг) 2-3 раза в неделю, которые назначают в непрерывном режиме в течение 6 мес.

Кроме того, для лечения ГПЭ применяют аналоги гонадолиберинов – бусерелин, декаптил, золадекс, диферелин, гозерелин, они ведут к подавлению секреции ЛГ и ФСГ, в результате снижается секреция эстрогенов в яичниках, менструации прекращаются, эндометрий атрофируется. После отмены лечения импульсный режим секреции гонадолиберина восстанавливается.

III. Лечение больных с атипической формой ГПЭ. В репродуктивном_периоде на 1-м этапе используют 17-ОПК в непрерывном режиме

по 500 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес., затем по 500 мг 2 раза в неделю – 3 мес. На 2-м этапе назначают эстроген-гестагенные препараты по контрацептивной схеме в течение 6 мес. Следующий, 3-й этап состоит в стимуляции овуляции. В ходе лечения каждые 3-4 мес. необходимо производить контрольную аспирационную биопсию.

У больных в пре-постменопаузе назначают 17-ОПК по 500 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес., затем по 500 мг 2 раза в неделю в течение 3 мес., затем по 500 мг 1 раз в неделю еще 3 мес. Для оценки эффективности гормональной терапии ГПЭ через 3 мес. после начала лечения показано контрольное обследование, включающее эхографию, цитологию аспирата из полости матки, через 6 мес. – гистологическое исследование слизистой оболочки матки.

Показания к хирургическому лечению:

– рецидивирующая ГПЭ на фоне метаболических нарушений, в сочетании с миомой матки, аденомиозом;

– атипическая ГПЭ, особенно в сочетании с миомой матки, аденомиозом;

– неэффективность гормонотерапии, невозможность наблюдения за больной;

– наличие атипической ГПЭ у больных старше 50 лет.

Рецидив ГПЭ свидетельствует о недостаточной терапии либо о гормонально-активных структурах в яичниках, что требует уточнения их состояния путем эндоскопической биопсии или резекции. Отсутствие морфологических изменений в яичниках позволяет продолжить гормональную терапию более высокими дозами препаратов. При рецидивирующих полипах эндометрия зачастую необходимо эндоскопическое хирургическое воздействие на зону роста (ножка полипа), а именно – криодеструкция, лазер-вапоризация.

Диспансеризация

Все больные с ГПЭ должны находиться на диспансерном учете с длительностью наблюдения не менее 5 лет. Контроль осуществляется через 3 и 6 мес. путем цитологического исследования аспирата из полости матки, динамического эхографического скрининг-контроля. По окончании гормональной терапии необходимо произвести аспирационную биопсию эндометрия с морфологическим исследованием.

Рак эндометрия

В структуре онкогинекологической патологии рак эндометрия (или рак тела матки) составляет от 13,5 до 48%. За последние 5 лет заболеваемость выросла на 12,2%.

Наиболее часто рак тела матки встречается в группе женщин 50-70-летнего возраста (71-73,8%): 50-59 лет – 36,4%, 60-69 лет – 37,4%. Наиболее часто больные раком тела матки имеют возраст 55-65 лет.

Патогенетические варианты заболевания

Клиническое изучение метаболических нарушений, выявленных в организме больных раком тела матки, и анализ морфологических особенностей рака эндометрия позволили обосновать концепцию о трех основных патогенетических вариантах заболевания.

Первый патогенетический вариант наблюдается у 60-70% больных раком эндометрия и характеризуется сочетанием эндокринно-метаболических расстройств (ожирение, снижение толерантности к углеводам, бесплодие), которые предшествуют развитию высокодифференцированного рака эндометрия.

Для второго патогенетического варианта рака тела матки, определяемого у 30-40% больных, свойственны отсутствие эндокринно-метаболических расстройств и симптомов гиперэстрогенемии. Опухоль со сниженной дифференцировкой развивается на фоне атрофического эндометрия.

Третья патогенетическая теория развития неоплазии – генетическая.

Путь метастазирования при раке матки. Основным путем распространения опухолевого процесса при раке тела матки является лимфогенное метастазирование, которое отличается последовательностью и этапностью. В вариантах метастазирования рака тела матки играет роль локализация первичного очага. При его локализации в верхней трети и дне матки чаще поражаются парааортальные лимфоузлы, а при расположении в нижней трети – подвздошные лимфоузлы. Вовлечение в опухолевый процесс шейки матки дает метастазирование аналогично РШМ.

При прорастании рака эндометрия в мышечный слой матки возможен и гематогенный путь метастазирования, поражаются легкие, печень, кости скелета, головной мозг.

Метастатическое поражение яичников наблюдается в 5,7% случаев. При этом отмечено, что такое метастазирование характерно для молодого возраста пациенток (30-39 лет) и прогрессивно уменьшается в более старших группах.

При метастатическом поражении яичников возможно распространение процесса на брюшину и большой сальник, возникновение асцита.

К группе риска относятся:

- женщины в период установившейся менопаузы, у которых появились кровянистые выделения из половых путей;
- женщины, у которых климактерический период продолжается после 50 лет;
- женщины любого возраста, страдающие ГПЭ (рецидивирующий полипоз, железистая гиперплазия эндометрия);
- женщины с нарушениями жирового и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет), больные гипертонической болезнью.

Диагностика рака эндометрия. При осмотре с помощью зеркал определяют состояние шейки матки. При двуручном вагинальном исследовании уточняют размеры матки, состояние придатков и околоматочной клетчатки. Кроме того, необходимо провести некоторые дополнительные инструментальные исследования, доступные врачам поликлиники, одними из которых являются получение материала из полости матки для цитологического исследования и УЗИ.

Аспират из полости матки получают с помощью шприца Брауна или пипетки Пайпеля. При цитологическом исследовании вакуум-аспирата из полости матки рак эндометрия диагностируется в 83,8-84,9% случаев.

Наиболее современной технологией получения материала из эндометрия для гистологического исследования является использование эндозамплера.

Дополнительные инструментальные исследования заключаются в визуальном или инструментальном (гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки) обследовании полости матки и получении материала из полости матки для гистологического исследования.

Комплексное обследование больных включает:

– гинекологический осмотр с обязательным ректовагинальным исследованием;

– взятие мазков для цитологического исследования с шейки матки и цервикального канала для исключения их патологии;

– УЗИ органов малого таза;

– аспирацию содержимого полости матки для цитологического исследования;

– гистероскопию и гистерографию;

– раздельное выскабливание слизистой тела матки и цервикального канала;

– морфологическое исследование соскобов;

– клиническую трактовку данных комплексного обследования.

Клинические симптомы: наиболее ранними симптомами рака эндометрия являются жидкие водянистые или гноевидные бели, нередко с примесью крови.

Поздним симптомом рака эндометрия являются кровянистые выделения, обусловленные распадом опухоли, которое может быть различной интенсивности – в виде «мясных помоев», мажущих кровянистых выделений, чистой крови.

Следующим по частоте клиническим проявлением рака эндометрия являются боли, которые могут быть различного характера. Схваткообразные боли, нередко иррадиирующие в нижние конечности, обычно связаны с задержкой выделений из матки.

Формирование пиометры у пациенток в пре- и постменопаузальном возрасте является одним из симптомов рака тела матки. Тупые боли ноющего характера, особенно по ночам, свидетельствуют о распространении процесса за пределы матки и объясняются сдавлением опухолевым инфильтратом нервных сплетений малого таза.

Нарушения функций смежных органов появляются вследствие прорастания опухолью мочевого пузыря и/или прямой кишки.

Регионарными лимфатическими узлами являются тазовые (подчревные, запирательные), общие, внутренние и наружные подвздошные, крестцовые, парааортальные.

Для классификации рака тела матки с целью определения распространенности рака тела матки используется TNM – классификация злокачественных опухолей, применяемая FIGO.

В данной классификации буквой «Т» обозначается первичная опухоль (tunur); «N» (nodule) – метастазы в региональные или отдалённые лимфатические узлы; «М» (metastasis) – метастазы в отдалённые органы.

Частота больных с впервые в жизни установленным диагнозом по стадиям была следующей: I-II стадии – 72,2%, III стадия – 15,7%. При профилактических осмотрах выявляется около 9% больных.

Классификация по стадиям (FIGO) стадия – опухоль ограничена телом матки. Регионарные метастазы не определяются.

I а стадия – опухоль ограничена эндометрием.

I б стадия – инвазия в миометрий на глубину до 1 см.

I в стадия – инвазия в миометрий на глубину более 1 см, но нет прорастания серозной оболочки.

II стадия – опухоль поражает тело и шейку матки. Регионарные метастазы не определяются.

III стадия – опухоль распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза.

III а стадия – опухоль инфильтрирует серозную оболочку матки и/или имеются метастазы в придатках матки и/или в регионарные лимфатические узлы.

III б стадия – опухоль инфильтрирует клетчатку таза и/или имеются метастазы во влагалище.

IV а стадия – опухоль прорастает мочевой пузырь и/или прямую кишку.

IV б стадия – опухоль любой степени местного и регионарного распространения с определяемыми отдаленными метастазами.

По данным Международной гистологической классификации ВОЗ, выделяют следующие морфологические формы рака эндометрия:

- аденокарцинома;
- светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома;
- плоскоклеточный рак;
- железисто-плоскоклеточный рак;
- серозный рак;
- муцинозный рак;
- недифференцированный рак.

По форме роста первичной опухоли выделяют:

- рак с преимущественно экзофитным ростом;
- рак с преимущественно эндофитным ростом;
- рак с эндоэкзофитным (смешанным) ростом.

По степени дифференцировки выделяют:

- высокодифференцированный рак (G1);
- умереннодифференцированный рак (G2);
- низкодифференцированный рак (G3).

Принципы терапии рака тела матки. Основными методами лечения рака тела матки являются хирургическое вмешательство, гормональная терапия, лучевая терапия или их сочетание.

Хирургическое лечение:

1. Наиболее распространенным методом лечения рака тела матки считается экстирпация матки с придатками при благоприятных факторах, при неблагоприятных факторах – расширенную экстирпацию матки с придатками. При экстрагенитальной патологии (сахарном диабете, гипертонической болезни, ожирении) выполняют экстирпацию матки с придатками в сочетании с тазовой лимфаденэктомией).

2. Также используется гистерорезектоскопическая аблация эндометрия.

Гормональная терапия

Самостоятельную гормонотерапию можно проводить гестагенами, антиэстрогенами, их сочетанием, а также на определенных этапах – комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, включая коррекцию метаболических нарушений.

Лучевая терапия при раке эндометрия применяется примерно в 50% случаев данного заболевания. Аденокарцинома тела матки является опухолью средней степени чувствительности к облучению.

По результатам гистологического исследования удаленных препаратов определяется тактика дальнейшего ведения больных.

Показанием к послеоперационной лучевой терапии является поражение миометрия более чем на 1/2 и локализация опухоли (или распространение ее) в области перешейка и шейки матки.

При невозможности хирургического лечения больной может выполняться лучевая кастрация.

Таким образом, лучевая терапия рака тела матки может проводиться:

- в предоперационном периоде (внутриполостное облучение);
- в послеоперационном периоде:
  - дистанционная лучевая терапия;
  - дистанционная лучевая терапия в сочетании с внутриполостной;
- лучевая кастрация с химиотерапией.

Профилактика рака эндометрия включает:

- профилактические осмотры женщин начиная с 18-20-летнего возраста;

- выделение групп повышенного риска (пациентки с гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом) – обязательный цитологический контроль состояния эндометрия путем исследования аспирата из полости матки (с использованием пипетки Пайпеля).

Контрольные вопросы и эталоны ответов

1. Для ановуляторного менструального цикла с кратковременной персистенцией зрелого фолликула характерно:

а) симптом «зрачка» (+++)

б) однофазная базальная температура

в) в соскобе эндометрия во вторую фазу цикла поздняя фаза пролиферации

г) все перечисленное

д) ничего из перечисленного

Эталон ответа: г.

2. Фаза секреции в эндометрии может быть полноценной только в том случае, если:

а) полноценная фаза пролиферации

б) произошла овуляция

в) функционирует полноценное желтое тело

г) правильные ответы б) и в)

д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

3. Ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения необходимо дифференцировать:

а) с беременностью (прогрессирующей)

б) с начавшимся самопроизвольным выкидышем

в) с подслизистой миомой матки

г) правильные ответы б) и в)

д) все ответы правильные

Эталон ответа: г.

4. Главным эстрогенным гормоном женщины в период постменопаузы является:

а) эстрадиол
б) эстрон
в) эстриол
г) эстрадиол-дипропионат

Эталон ответа: б.

5. Раздельно (цервикальный канал и матка) диагностическое выскабливание при дисфункциональном маточном кровотечении проводится:

а) в ювенильном возрасте
б) в репродуктивном возрасте
в) в климактерическом возрасте
г) правильные ответы б) и в)
д) все ответы правильные

Эталон ответа: г.

6. При подозрении на злокачественное поражение яичника у больной 55 лет показано:

а) удаление придатков матки на стороне поражения
б) надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекцией большого сальника
в) экстирпация матки с придатками
г) удаление матки с придатками с обеих сторон
д) надвлагалищная ампутация матки с придатками

Эталон ответа: б.

7. Рост заболеваемости гиперпластическими процессами и раком эндометрия связан:

а) с нарушением жирового обмена
б) с гипертензией
в) с нарушением толерантности к глюкозе
г) правильные ответы б) и в)
д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

8. Атипическая гиперплазия эндометрия может переходить в рак:

а) в репродуктивном возрасте
б) в климактерическом возрасте
в) в любом возрасте
г) в периоде постменопаузы

Эталон ответа: в.

9. Клиническими проявлениями гиперпластических процессов эндометрия является:

а) ациклические кровотечения
б) наличие предменструальных мажущих выделений
в) менорраги
г) все ответы правильные
д) правильные ответы а) и в)

Эталон ответа: д.

10. Дифференциальную диагностику гиперпластических процессов и рака эндометрия проводят:

а) с субмукозным узлом миомы
б) аденомиозом
в) с гормонально-активной опухолью яичника
г) правильные ответы а) и б)
д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

11. Основной путь метастазирования при раке эндометрия:

а) гематогенный
б) лимфогенный
в) имплантационный
г) контактный

Эталон ответа: б.

12. Профилактика развития рака эндометрия состоит:

а) в устранении нарушений овуляции
б) в своевременном лечении диабета, ожирения и гипертонической болезни

в) в использовании оральных контрацептивов
г) правильные ответы а) и б)
д) все ответы правильные
Эталон ответа: д.

13. При появлении ациклических кровяных выделений проводится:
а) гистеросальпингография
б) определение ЛГ
в) ультразвуковое исследование
г) определение b-ХГ
д) диагностическое выскабливание
Эталон ответа: д.

14. У больной 67 лет на фоне 15-летнего постменопаузального периода появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. Больная лечится у терапевта по поводу гипертонической болезни. АД повышается до 200/100 мм рт. ст., в момент осмотра – 160/90 мм рт. ст. Рост – 162 см, вес – 96 кг. При гинекологическом осмотре шейка матки не изменена, мажущие кровяные выделения, инфильтратов в малом тазу нет, вероятный диагноз:
а) аденомиоз
б) дисфункциональное маточное кровотечение
в) рак шейки матки
г) рак эндометрия
д) миома матки
Эталон ответа: г.

15. Женщина 38 лет обратилась с жалобами на очень болезненные менструации в течение последних 6 мес., особенно в первые 2 дня. В анамнезе 2 родов и 2 медицинских аборта без осложнений, последний – год назад. Менструальный цикл не нарушен, последняя менструация закончилась 5 дней назад. Предохранялась от беременности прерванным половым сношением. При осмотре: живот безболезненный, шейка матки и влагалище без патологии, тело матки несколько больше нормы, плотное, придатки не пальпируются. Вероятный диагноз:
а) миома матки

б) маточная беременность
в) полипоз эндометрия
г) аденомиоз
д) плацентарный полип
Эталон ответа: г.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация ГПЭ.
2. Гистологическая классификация ВОЗ.
3. Какова гистологическая картина железисто-кистозной гиперплазии эндометрия?
4. Какова гистологическая картина атипической гиперплазии эндометрия?
5. Этиология и патогенез ГПЭ.
6. Клиническая картина ГПЭ.
7. Диагностика ГПЭ.
8. Лечение различных форм ГПЭ в разных возрастных группах.
9. Показания к хирургическому лечению ГПЭ.
10. Причины рецидива ГПЭ.
11. Диспансеризация женщин с ГПЭ.
12. Варианты развития рака эндометрия.
13. Выделите группы риска по развитию РЭ.
14. Диагностика РЭ.
15. Клиника РЭ.
16. Классификация рака эндометрия по стадиям (FIGO).
17. Принципы лечения рака эндометрия.
18. Профилактика РЭ.

Литература

1. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 480 с.
2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова, А.С. Гаспарова. – М., 2006. – С. 174-199; 270-295.
3. Сметник В.П., Тумилович Л. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 592 с.: ил.

4. Учебно-методическое пособие по гинекологии / под ред. Л.И. Трубниковой. – Ульяновск, 2007. – Ч. 3. – С. 52-57.

5. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 467 с.

6. Cornelia L. Trimble, MD, Michael Method, MD, MPH, Mario Leitao, MD, Karen Lu, MD, Olga Ioffe, MD, Moss Hampton, MD, Robert Higgins, MD, Richard Zaino, MD, and George L. Mutter, MD, for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Vol. 120, No. 5, November 2012. Management of Endometrial Precancers.

9. Доброкачественные, предраковые заболевания и рак шейки матки

Цель занятия: изучить этиология, классификацию, методы диагностики и лечения патологических состояний шейки матки.

Место занятий: учебная комната, симуляционный класс, женская консультация, гинекологическое отделение.

Содержание занятия

Анатомия шейки матки

Длина шейки матки (ШМ) в норме составляет 38,3-42,8 мм, диаметр – 20-30 мм, толщина стенки 10 мм. В эмбриональном периоде ШМ образуется путем слияния мюллеровых каналов на 12-16-й неделе эмбриогенеза. Перешеек (истмус) вместе с шейкой является продолжением тела матки. Стенка истмической части шейки матки состоит из мышечной и соединительной тканей, в которых располагаются сосуды и нервы. D.N. Danforth (1947) впервые показал, что ШМ является соединительнотканным образованием и содержит не более 15% мышечных клеток.

Влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием (МПЭ), цервикальный канал выстлан цилиндрическим эпителием (ЦЭ).

МПЭ – эпителий, выполняющий защитную функцию, представлен различными видами клеток. На базальной мембране располагается слой базальных клеток. Это мелкие низкодифференцированные клетки округлой формы с крупными ядрами. Размеры клеток составляют около 12-15 мк. Над базальными располагаются парабазальные клетки до 20 мк в диаметре. Следующий вид клеток – промежуточные (шиповатые), размерами до 30 мк с включениями гликогена в цитоплазме. Поверхностные клетки до 50 мк, полигональные с четкими контурами с небольшим ядром, которое при ороговевании клетки становится пикнотическим, а затем клетка слущивается. На базальной мембране между базальными клетками кое-где располагаются резервные, биполярные клетки, которые в зависимости от ряда обстоятельств и условий могут превращаться в клетки плоского или цилиндрического эпителия. Плоский эпителий не имеет желез, чувствителен к гормональным воздействиям.

Цилиндрический эпителий однорядный однослойный. Клетки шестигранной формы, на разрезе имеют вид пчелиных сот. Ядра расположены у базальной мембраны. ЦЭ может погружаться в толщу шейки матки, об-

разуя ходы – крипты, увлекая за собой базальную мембрану, в этих криптах накапливается слизь и слущенный эпителий. Качество и количество цервикальной слизи зависит от уровня эстрогенной насыщенности.

Классификация

Все патологические процессы, возникающие на влагалищной части шейки матки можно разделить на доброкачественные, предраковые заболевания и раковые прцессы.

Доброкачественные заболевания – это различные по морфологии и этиологии заболевания, которые не представляют угрозы для жизни женщины, не сопровождаются появлением клеточной атипии и нарушением стратификации эпителиального пласта.

Предрак – заболевания, для которых характерна пролиферация, атипия клеток эпителиального пласта и нарушение его стратификации (слоистости).

К доброкачественным процессам относят эктопию цилиндрического эпителия, к заболеваниям полипы, папилломы, эндометриоз, истинную эрозию, цервициты, рубцовую деформацию шейки матки, простую лейкоплакию.

Эктопия возникает и развивается в условиях нарушения гормонального гомеостаза. При этом происходит дисфункциональная трансформация эпителия влагалищной части шейки матки на ограниченном участке, которая заключается в гибели МПЭ и одновременном возникновении ЦЭ из резервных клеток. Впоследствии при заживлении эктопии резервные клетки дифференцируются в сторону плоского эпителия, который вначале бывает незрелым плоским метапластическим, и постепенно дозревает до нормального МПЭ – эктопия «заживает». Термин эктопия используется в соответствии с последней классификацией МКБ (Женева, 1992).

Папилломы

Генитальные папилломы-кондиломы вызываются различными типами вируса папилломы человека (семейство паповирусы) и передаются половым путем. Это заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин и с полным основанием считается венерическим (Singer A. et al, 1985).

Плоские кондиломы являются распространенным, которым страдают преимущественно молодые женщины. Специфическая клиническая симптоматика отсутствует. Морфологические особенности плоских кондилом достаточно характерны и диагноз может быть поставлен на основании на-

личия в мазках и гистологических срезах койлоцитов и дискератоцитов. Койлоциты – поверхностные клетки, которые имеют гиперхромное ядро, вокруг которого располагается пустота, а цитоплазма ввиде узкой полоски располагается под мембраной.

Остроконечные кондиломы – разрастание соединительнотканной стромы, покрытой плоским эпителием, склонным к ороговению. Критерием доброкачественности является четко очерченная граница.

Жалобы у больных как правило отсутствуют.

При осмотре шейки матки в зеркалах видны множественные папиллярные образования в виде цветной капусты или петушиных гребней. Часто они сливаются в единый конгломерат, похожий на экзофитную форму рака. При эндофитных кондиломах шейка матки может быть не изменена.

Лейкоплакия

Лейкоплакия (Л) – функциональное нарушение слизистой шейки матки, с потерей способности к гликогенообразованию и наклонностью к ороговению. В структуре заболеваний шейки матки составляет 5-8%. Чаще встречается у женщин после 40 лет.

Причины возникновения:

– трофические нарушения слизистой;
– деформация шейки матки;
– длительное воздействие коагулирующих средств таких, как ваготил, грязевые или мазевые тампоны;
– гормональные нарушения.

Специфических клинических симптомов нет, могут быть жалобы, связанные с сопутствующим заболеванием.

Цервицит

Эктоцервицит – воспалительный процесс слизистой оболочки влагалищной части шейки матки.

Эндоцервицит – воспаление слизистой оболочки цервикального канала.

При осмотре в зеркалах наблюдается гиперемия, отек слизистой цервикального канала, иногда мелкие кровоизлияния слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

По клиническому течению выделяют острый, подострый, хронический, рецидивирующий цервицит, а также стертую форму.

Жалобы на выделения из половых путей. Характерно наличие сопутствующих заболеваний: кольпитов, сальпингоофоритов.

При наличии эндоцервицита больную необходимо обследовать на инфекций, передающиеся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы), так как эти возбудители тропны к цилиндрическому эпителию и часто являются причиной воспалительного процесса в эндоцервиксе.

Лечение: проводится антибактериальная терапия с учетом возбудителя.

Полип

Одиночное доброкачественное образование, представляющее собой разрастание тканей эндоцервикса (эпителия и стромы) на ножке или широком основании, исходящее из цервикального канала шейки матки.

Жалобы: отсутствуют или беспокоят светлые при сопутствующем воспалении или кровянистые выделения при травматизации полипа из половых путей.

Локализация: любой участок цервикального канала, чаще в области наружного зева в месте стыка многослойного и железистого эпителиев.

При осмотре в зеркалах на шейке матки обнаруживается одиночное образование в области наружного зева ярко-красного или багрового цвета, с гладкой поверхностью; часто имеет форму язычка. Размеры полипа вариабельны, основание его может находится в любом участке цервикального канала.

Цитологическая картина мазка идентична эктопии.

Гистологическая картина представлена клетками стромы и небольшого количества железистого эпителия без признаков атипии.

Предраковые заболевания. Они представляют цервикальные интраэпителиальные неоплазии. В основе этих процессов лежат пролиферация клеток базального слоя эпителия и атипичное расположение их в клеточных слоях лентами атипии аденоматозный полип и дисплазии в многослойном эпителии.

В эту группу входят очаговые и диффузные процессы.

Патологические процессы на шейке матки часто протекают бессимптомно, хотя иногда могут проявляться нарушением секреторной функции, появлением контактных кровянистых выделений из половых путей. Выявляются, как правило, при осмотре шейки матки в зеркалах. Основной задачей обследования является определение формы патологии для разработки тактики адекватного лечения и своевременного выявления предраковых и злокачественных заболеваний. При выявлении рака необходимо определить стадию процесса.

Алгоритм обследования больных с патологией шейки матки:

– взятие мазка на флору;

– бакпосев из цервикального канала;

– обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ВПЧ, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы);

– взятие мазка на онкоцитологию;

– ВПЧ-тестирование;

– простая и расширенная кольпоскопия;

– прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Методики забора материала на флору, степень чистоты, биологическое исследование на ИППП изложены в теме «Методы исследования в гинекологии» данного пособия.

В данном разделе остановимся на специфических методах обследования для диагностики предраковых и раковых процессов шейки матки.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточно высокую чувствительность данного метода 55-74% при специфичности 63,2-99,4%. Подобный разброс данных во многом зависит от качества забора материала для исследования. Приготовление мазков для цитологического исследования с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) относятся к традиционным методам диагностики состояния шейки матки.

Именно использование цитологического исследования мазков с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) при массовомобследовании женщин привело к раннему выявлению рака и снижению смертности от РШМ на 20-60% достигнуто в Европе и Северной Америке. Последние десятилетия характеризуются широким внедрением современных методов исследования в скрининговых программах – ВПЧ-тест и жидкостная цитология.

Жидкостная цитология – альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала.

Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частично или полностью автоматизирована. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества, избежать «загрязнения» препарата эритроци-

тами и воспалительными элементами, и распределить клетки без нагромождения на небольшом участке диаметром 1,2 см в виде равномерного монослоя. Преимуществом метода является уменьшение числа неадекватных мазков примерно в 10 раз, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка, возможность использовать оставшуюся клеточную суспензию для ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов из того же образца в случае сомнительных результатов мазков, например дополнительных иммуноцитохимических тестов на тяжелые повреждения (p16/Ki67, CINtec; ProEX C (топоизомераза α-2, BD) которые необходимы в случаях с трудной дифференцировкой и сомнительных (ASCUS, ASC-H), легких (LSIL) повреждениях. Коэкспрессия белков p16/Ki67 свидетельствует о нестабильности и скорой прогрессии неоплазии до следующей степени.

Для получения адекватного материала необходимо:

1. Использовать современные инструменты – комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или 2 отдельные щетки (рис. 9.1). Следует исключить из употребления все шпатели (Эйра, деревянные и металлические), кюретажные ложечки, часто входящие в одноразовый гинекологический набор, поскольку они не позволяют получить качественный скарификат из зоны трансформации и переходной зоны и разрушают клеточные элементы при нанесении материала на стекло.

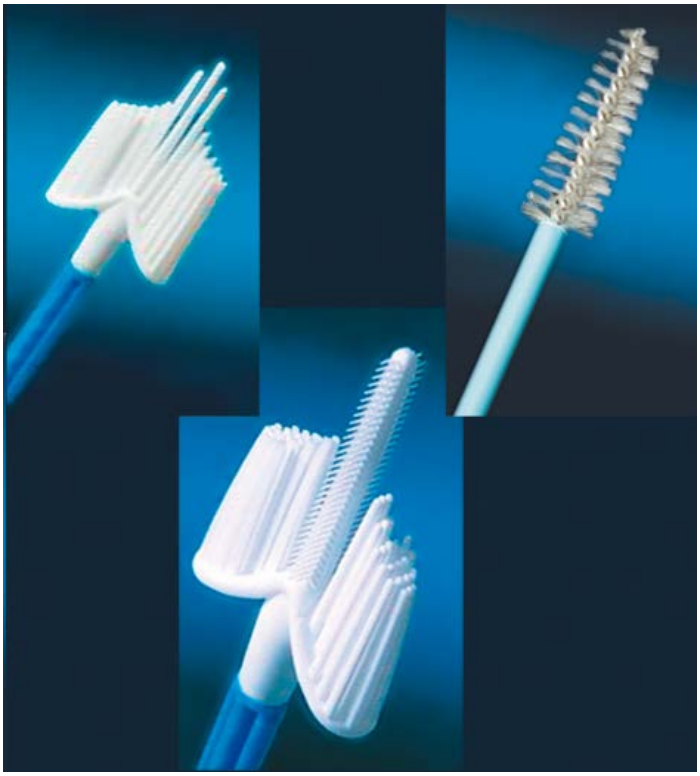


Рис. 9.1. Образцы цитощеток для забора материала для цитологического исследования

2. Современные щетки позволяют получить мазок, максимально богатый клетками.

3. Поскольку часть патологических процессов находится за пределами эктоцервикса, необходимо получить материал и из цервикального канала и крипт эндоцервикса.

Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию:

- Шейку матки обнажают в зеркалах.
- Удаляют слизь с шейки матки стерильным сухим мягким ватным тампоном, без грубого давления на шейку.
- Взятие материала для цитологического исследования проводится при помощи цитощётки (экзоцервикс) и эндоцервикальной щётки и представляет собой получение соскоба-скарификата.
- Материал берется с зоны трансформации с ее верхней границы – переходной зоны стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и эндоцервикса.
- В связи с тем, что неопластический процесс изначально и наиболее активно развивается в месте стыка эпителиев (переходной зоне) и зоне трансформации, мазок обязательно должен включать эпителий этих зон. Из-за поражения эндоцервикальных крипт важно присутствие в материале эндоцервикального компонента.
- Мазок необходимо брать до проведения кольпоскопии и различных проб, бимануального исследования во избежание лизирования и деформации клеточных элементов.
- Рекомендуемая методика забора материала: цитощетку, расположенную преимущественно на экзоцервиксе, поверните 5 раз по часовой стрелке на 360° (рис. 9.2). Если забор материала осуществляется цитощёткой с эндоцервикальным штифтом, её рекомендуется повернуть не менее 3-х раз на 360°.

Для взятия материала с эндоцервикса эндоцервикальной щеткой после введения её следует повернуть не менее трех раз против часовой стрелки (рис. 9.3). Закономерно появление «кровавой росы», что свидетельствует о получении информативного цервикального образца, где, кроме слизи, присутствуют клетки практически всех слоев эпителиального пласта.

- Адекватный мазок должен быть максимально тонким и не должен содержать «толстые участки», включающие скопления или комплексы клеток.

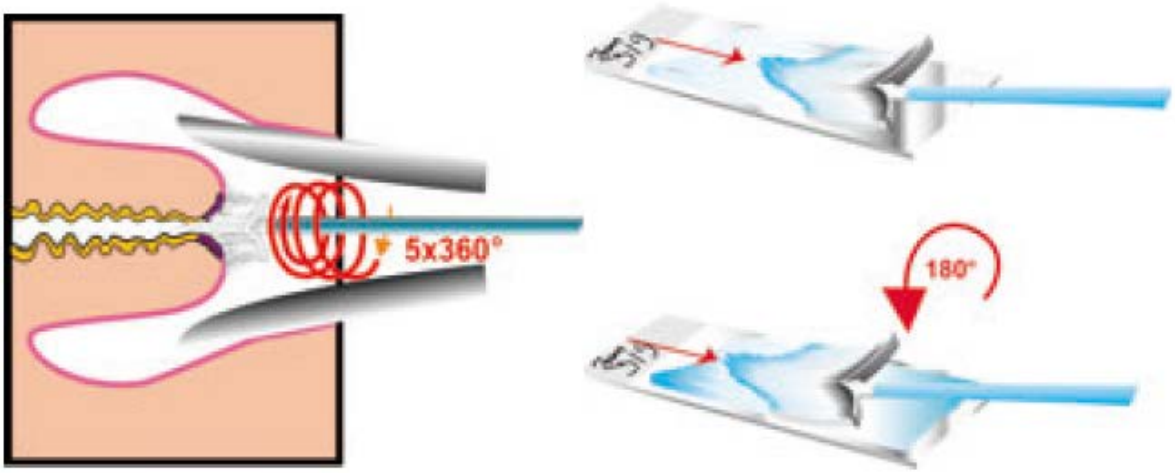


Рис. 9.2. Правила забора материала для цитологического исследования цитощеткой и техника приготовления мазка

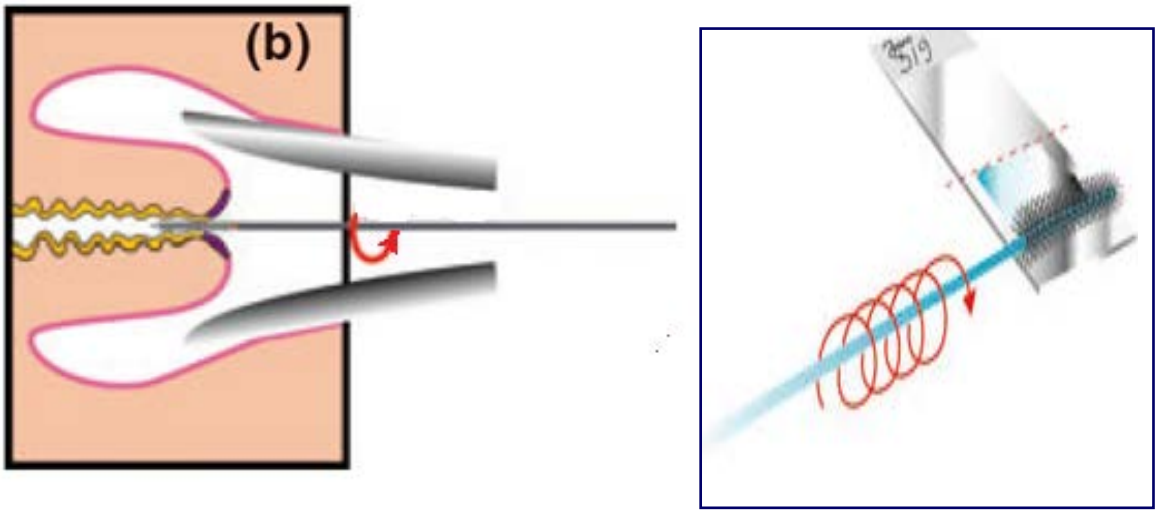


Рис. 9.3. Правила забора материала для цитологического исследования эндоцервикальной щеткой и техника приготовления мазка (обязательно: щетка совершает вращательные движения)

- Материал должен распределяться равномерно вдоль обезжиренного, сухого стекла.
- Сразу после приготовления мазка его фиксируют. При окраске по Папаниколау, используют аэрозольный фиксатор (его наносят на стекло под прямым углом с расстояния 20 см) или помещают стекло в 95% этиловый спирт, по крайней мере, на 5 минут. Если используется окраска по Романовскому-Гимзе, то специальные фиксаторы не применяются, препарат высушивается на воздухе.
- Мазки направляются в лабораторию со стандартной формой, утверждённой приказом Минздрава РФ от 24.04.03 г. № 174. Необходимо за-

полнить все пункты лицевой стороны бланка. В графе «Проведенное лечение» обязательно указать какое лечение шейки матки раньше применялось (например, ДЭК 2002 год).

Мазок не следует брать:

– ранее 48 часов после полового контакта;
– во время менструации;
– в период лечения генитальных инфекций;
– ранее 48 часов после расширенной кольпоскопии с обработкой 3-5% растворами уксусной кислоты или Люголя, после использования любрикантов, тампонов или спермицидов;
– после вагинального исследования или спринцевания.

Если более 75% клеток многослойного плоского эпителия покрыты эритроцитами или лейкоцитами, при количестве клеток менее 500 и при отсутствии клеток зоны трансформации, мазок считается неудовлетворительным. В этих ситуациях жидкостная цитология имеет несомненные преимущества.

Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет улучшить выявляемость патологии на этапе CIN, обеспечить персонифицированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, так как ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток.

Интерпретация результатов цитологических методов исследования должна проводиться согласно современной классификации Бетесда, с дополнением 2015 г. (табл. 9.1).

В классификации Bethesda вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкие и тяжелые цервикальные интраэпителиальные повреждения.

Эти определения используются в качестве цитологических заключений Терминологической системы Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS), предполагающих наиболее вероятные гистологические соответствия. Гистологически к легким интраэпителиальным повреждениям – LSIL (Lowgrade Squamous Intraepitelial Lesions) – отнесены дисплазия лёгкой степени, соответствующая CIN1, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки. При LSIL, имеющих высокую (до 90%) вероятность спонтанной регрессии, тактика более щадящая, чаще консервативная, так как CIN I чаще всего не является предраком.

Таблица 9.1

Критерии цитологической оценки образца
в соответствии терминологической системой Bethesda (TBS)

Адекватность образца	– Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗТ) – Неудовлетворительный (причина)
Интерпретация / результат исследования	
● *Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности*	
● *Цитограмма в пределах нормы*	– Микроорганизмы: *Trichomonas vaginalis*; *Candida* spp.; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие *Actinomyces* sp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции – Другие доброкачественные изменения: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочным средством; железистые клетки при постгистерэктомическом статусе; атрофия, гиперкератоз, паракератоз и др.
● *Атипия клеток многослойного плоского эпителия*	– Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H) – Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I – Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III – Плоскоклеточный рак
● *Атипия эндоцервикального (высокого цилиндрического) эпителия*	– Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS) – Атипичные железистые клетки, похожие на неопластические: эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS) – Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ* (AIS) – Аденокарцинома
● *Другое*	– Эндометриальные клетки у женщины старше 40 лет

Гистологически к тяжелым повреждениям – HSIL (Highgrade Squamous Intraepitelial Lesions) – отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, и CIN III, включающая тяжелую дисплазию и преинвазивный рак CIS (Carcinoma in situ). Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки представлено в таблице 9.2.

Таблица 9.2

Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки

<table>
<tr><th>Система Папаниколау</th><th>Описательная система ВОЗ</th><th>CIN</th><th>ТБС (Терминологическая система Бетесда)</th></tr>
<tr><td>Класс 1
(норма)</td><td>Отсутствие злокачественных клеток</td><td rowspan="2">Отсутствие неоплас-тических изменений</td><td>Норма</td></tr>
<tr><td>Класс 2
(метаплазия эпителия, воспалительный тип)</td><td>Атипия, связанная с воспалением</td><td>Реактивные изменения клеток ASC: ASC — US; ASC — H</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Класс 3
(«дискариоз»)</td><td>Слабая дисплазия</td><td>CIN I
Койлоцитоз</td><td>LSIL</td></tr>
<tr><td>Умеренная дисплазия</td><td>CIN II</td><td rowspan="3">HSIL</td></tr>
<tr><td>Тяжелая дисплазия</td><td rowspan="2">CIN III</td></tr>
<tr><td>Класс 4
(клетки, подозрительные на рак или карцинома in situ)</td><td>Карцинома in situ</td></tr>
<tr><td>Класс 5
(рак)</td><td>Инвазивная карцинома</td><td>Карцинома</td><td>Карцинома</td></tr>
</table>

ВПЧ-тестирование

FIGO рекомендует в качестве скрининга – «онкоцитологию (до 60 лет) + ВПЧ-тестирование» (до 65 лет) каждые 5 лет (2009). С 2015 года SGO ASCCP рекомендован первичный ВПЧ-скрининг для женщин в возрасте 25 лет и старше.

ВОЗ (2014) рекомендует в качестве скрининга ВПЧ-тестирование, цитологическое и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе: 30-49 лет.

В Российской Федерации алгоритм обследования женщин с патологией шейки матки изложен ранее, обследование на ВПЧ (контроль ПЦР

отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки.

Виды ВПЧ-тестов в настоящее время разнообразны.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – можно провести тест на качественное присутствие одного или нескольких типов вируса. Обычно тесты включают от 3 до 6 типов ВПЧ, и предусматривают определение 10-14 типов ВПЧ высокого онкологического риска. Кроме того, современные лабораторные тесты позволяют в реальном времени оценить вирусную нагрузку отдельных типов ВПЧ. Эти данные позволяют прогнозировать развитие клинических проявлений ВПЧ-инфекций, в том числе рака шейки матки. Особую значимость представляет определение ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 45, 51, 52, 59 типы), которые имеют особое сродство с раком шейки матки.

Методика получения материала для ВПЧ-исследования аналогична забору материала для цитологического исследавания с использованием цитощеток. Позволяющих получить материал экто- и эктоцервикса. Щеточка помещается в специальный контейнер с консервантом и отправляется в ПЦР-лабораторию.

В настоящее время разработан вариант скрининга с самозабором вагинальных выделений для ВПЧ-теста при помощи специальных устройств. Эффективность ВПЧ-тестов при самостоятельном заборе вагинальных выделений достаточно высока, большинство пациенток (особенно до 30 лет), проявляют приверженность к данному методу, поэтому данный способ следует рассматривать как достойную альтернативу исследованию образцов на ВПЧ ВКР, забранных специалистами. Предполагается, что тест для самозабора (Квинтип-тест) экономически менее затратен, чем визит к врачу, и при условии хорошей информированности женщин может иметь широкое применение и, тем самым, повысить контингент женщин, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки.

При количественном определении ВПЧ проводится ранжирование ВПЧ-нагрузки. Так, высокая ВПЧ нагрузка (от 10^7 копий /мл и более) указывет на риск рака шейки матки. При умеренной ВПЧ нагрузке (10^5-10^7 копий/мл) есть риск развития или наличия CIN. Клинически малозначимом количестве ВПЧ (менее 10^5 копий/мл) риск развития ВПЧ-патологии не высок.

Количественное определение ВПЧ тспользуется в динамике для оценки эффективности лечения и мониторинге больных после лечения, а также для разработки тактики ведения пациенток с мазками типа ASCUS и положительным тестом ВПЧ, и оценки эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций.

Среди женщин с отрицательными результатами цитологии, интервал повторного обследования должен составлять от 3 до 5 лет. В случае, если не получено отрицательного результата обследования в течение предыдущих 5 лет, повторное онкоцитологическое обследование выполняется через год из-за недостаточно высокой чувствительности цитологического метода, т.е. первые два исследования осуществляются ежегодно. Среди женщин с негативными результатами при тестировании на ВПЧ, повторный скрининг можно проводить через интервал в 5 лет.

Инструментальная диагностика

Расширенная кольпоскопия

Расширенная кольпоскопия – визуализация с помощью кольпоскопа при 5-8-, 15- и 20-30-кратном увеличении влагалищной части шейки матки, в том числе после последовательной обработки ее 3-5% водным раствором уксусной кислоты и 3% водным раствором Люголя, с целью оценки состояния шейки матки и определения показаний и места для биопсии с последующим гистологическим исследованием тканей шейки матки.

Показанием к кольпоскопическому исследованию являются аномальные результаты цитологического исследования, наличие подозрительных визуальных аномалий, выявление ВПЧ-ВКР.

На первом этапе кольпоскопии необходимо определить, насколько она адекватна для оценки состояния шейки матки. Выраженное воспаление эндо- и экзоцервикса с фибриноидными наложениями, обильными гнойными выделениями, резкой гиперемией, (иногда с десквамацией эпителия), кандидозные выделения, кровотечение, смыкание стенок влагалища над шейкой матки (чаще всего в 3-м триместре беременности), деформации, девиации шейки матки делают оценку состояния покрова шейки матки практически невозможной или неполноценной. В таком случае кольпоскопия расценивается как неадекватная.

Важнейшим фактором визуализации неопластических изменений является определение зоны стыка между многослойным плоским и железистым эпителием – переходной зоны, которая содержит максимальное ко-

личество поражаемых ВПЧ стволовых полипотентных клеток, каскадами делений формирующих очаги CIN. Если стык эпителиев не определяется и располагается в эндоцервиксе, нет уверенности в визуализации всех очагов неоплазии. Ранее использовался термин «неудовлетворительная кольпоскопия», теперь видимость переходной зоны отмечается в заключении отдельным пунктом.

Необходимо оценить тип зоны трансформации – I, II, III типы в зависимости от её представленности на эктоцервиксе, расположения и видимости переходной зоны. От типа ЗТ зависят информативность цитологического исследования и ограниченных биопсий. Согласно последней кольпоскопической классификации (Рио-де-Жанейро, 2011), выделяют три типа ЗТ:

I тип ЗТ – переходная зона и вся ЗТ видны полностью на эктоцервиксе, любых размеров.

II тип ЗТ – переходная зона расположена в эндоцервиксе, видна только при инструментальной визуализации канала, а ЗТ видна не полностью, любых размеров.

III тип – переходная зона не видна даже при попытке инструментальной визуализации канала, большая часть или даже вся ЗТ расположена в эндоцервиксе, любых размеров.

Риск недооценки степени неоплазии по результатам мазков и ограниченных биопсий при ЗТ II типа выше, чем при ЗТ I типа, и еще выше при ЗТ III типа. Следует оценить всю зону трансформации, её изменения и повреждения, определить нормальная или аномальная кольпоскопическая картина.

Расширение информации при кольпоскопии предусматривыает применение дополнительных проб.

Проба с уксусной кислотой. Уксусная кислота вызывает спазм нормальных подэпителиальных сосудов и набухание клеток незрелого и аномального эпителия за счет временной денатурации белков цитоплазмы, отличных от протеомного состава нормальных клеток с побелением и подъемом участков незрелого и аномального эпителия. Важен контроль за скоростью появления уксусно-белой реакции, временем ее удержания и продолжительности проявления очагов непрозрачного белого цвета на поверхности экзоцервикса (ацетобелого эпителия), его плотности, яркости белого цвета можно оценить степень тяжести поражения. Проба является наиболее ценной при кольпоскопии, потому требует качественного проведения. Важно отметить, что достоверность кольпоскопии ограничена, так

как степень «ацетобелости», визуально оцениваемая врачом, достаточно субъективна, часть самых тяжелых повреждений может быть скрыта в канале. Имеются кольпоскопические трудности в дифференциальном диагнозе CIN с незрелой метаплазией.

Проба с раствором Люголя (проба Шиллера) – на эпителий влагалища и шейки матки воздействуют 3% водным раствором Люголя (1 г йода, 2 г калия йодида, и 100 г дистиллированной воды). Если клетки достаточно насыщены гликогеном – поверхность эпителия станет темного коричневого цвета. При патологических изменениях в клетках эпителия снижается содержание гликогена, поэтому окраска на пораженных участках будет бледнее общего окрашивания эпителия или вообще отсутствовать.

Варианты нормальной кольпоскопической картины:

– многослойный плоский эпителий (зрелый, атрофичный);

– эктопия и эктропион – наличие цилиндрического эпителия на экзоцервиксе;

– метаплазированный эпителий (зона трансформации с наботовыми кистами, открытыми устьями желез);

– децидуоз у беременных женщин.

«Аномальные кольпоскопические картины»:

– слабовыраженные изменения (I степени тяжести);

– выраженные изменения (II степени тяжести);

– неспецифические изменения;

– подозрение на инвазию.

Слабовыраженными изменениями следует считать тонкий ацетобелый эпителий небольшой плотности, иногда полупрозрачного, с медленно возникающей и быстро проходящей реакцией на уксусную кислоту, с неровными нечеткими краями, с нежной пунктацией и/или мозаикой.

К выраженным изменениям II степени тяжести следует отнести быстрое побеление эпителия и длительное удержание ацетобелости на уксусной пробе, выявление толстого плотного ацетобелого эпителия с четкими контурами, в том числе вокруг открытых желез и внутри зоны трансформации, грубую мозаику и пунктацию, бугристость эпителия.

К неспецифическим аномальным картинам относят лейкоплакию (кератоз, гиперкератоз) и истинную эрозию шейки матки, любые ослабления окраски эпителия после пробы Шиллера.

Кольпоскопическое заключение «подозрение на инвазию» возможно при обнаружении атипических и ломких сосудов, бугристой поверхности, экзофитных образований, некроза и некротической язвы.

Выявление патологических кольпоскопических картин требует обязательного цитологического и гистологического исследования с морфологической верификацией. Современная классификация кольпоскопических терминов очень четко структурирована, это позволяет использовать ее в виде протокола кольпоскопического исследования.

При аномальном результате кольпоскопии и цитологии обязательным является проведение прицельной или расширенной эксцизионной биопсии шейки матки, вплоть до петлевой эксцизии зоны трансформации и «сопе»-биопсии – конизации.

LSIL обычно характеризуются тонким ацетобелым эпителием с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктацией, неравномерным прокрашиванием раствором Люголя.

HSIL кольпоскопически представлены плотным ацетобелым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктацией, грубой мозаикой. Эти поражения всегда йоднегативны.

Наличие атипических сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и изъязвлений позволяют заподозрить инвазивный рак.

Биопсия шейки матки

Показаниями к выполнению биопсии являются:

– аномальные цитологические результаты мазков;
– выраженные изменения при расширенной кольпоскопии;
– аномальные кольпоскопические картины (АКК);
– расхождение результатов цитологического метода исследования и расширенной кольпоскопии.

Противопоказанием для биопсии являются неспецифический кольпит, вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз, гонорея, хламидиоз.

В случае выбора прицельной ограниченной кольпоскопически направленной биопсии для достоверности результатов рекомендуется взятие нескольких биоптатов из участков с наиболее выраженными изменениями. Забор биоптатов проводят сначала из задней губы шейки матки, чтобы истекающая кровь не мешала взятию биоптатов из задней губы. Размер фокусного биоптата не должен быть менее 3 мм. Кроме прицельной (фокусной) биопсии, может выполняться расширенная (эксцизионная) биопсия. Выбор способа получения гистологического образца зависит от степени тяжести поражения, типа ЗТ и возраста пациентки.

Наиболее приемлемые для исследования биоптаты получаются при использовании петлевых электродов электрорадиохируругических и радиоволновых аппаратов.

Гистологическое исследование завершает диагностику заболевания шейки матки. Сочетание поражений разной степени и сокрытие в канале наиболее тяжелых повреждений нередко приводит к расхождению данных прицельных биопсий с недооценкой степени неоплазии по сравнению с результатами последующей эксцизии. Диагноз должен быть установлен по максимально достигнутой степени повреждений.

Градация тяжести поражения зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте – его стратификации.

1. CIN I – недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта.
2. CIN II – незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия.
3. CIN III – незрелые аномальные клетки занимают более, чем двух третей толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует.

Поскольку категория CIN II является неоднородной и включает поражения, которые являются как морфологическими проявлениями продуктивной (LSIL), так и трансформирующей ВПЧ-инфекции (HSIL) с возникшим предраком, для внесения ясности дополнительно может быть выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p16 (исследование не предусмотрено приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Гистологический образец, в котором обнаруживается CIN II и p16+ должен быть классифицирован как HSIL, p16-позитивный – LSIL.

Выскабливание слизистой оболочки цервикального канала

Производится для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эпителия в цервикальном канале. Показаниями к выскабливанию стенок цервикального канала являются аномалии в мазках из цервикального канала, однако, несмотря на присутствие CIN II-III/CIS в эндоцервиксе, результаты исследования соскоба ложноотрицательны почти в половине случаев. Целесообразно выскабливание остатка цервикального канала в ходе петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации для исключения распространения неоплазии выше изъятого конуса.

Иная диагностика

Существуют различные электронные устройства, сканирующие эпителий шейки матки и подлежащие слои, основанные на различии в отражении оптических и электрических импульсов нормальным и аномальным эпителием. Приборы имеют встроенные компьютерные анализаторы, выдающие непосредственный результат, в котором исключен человеческий субъективизм. Преимущества метода также в том, что кроме эпителиального покрова эктоцервикса исследуются и подлежащие слои с кровотоком и нижняя треть канала, а результат обследования доступен сразу после процедуры (Tru-screen).

Консультации смежных специалистов:

– при выявлении аногенитальных бородавок в области уретры, ануса или на коже вне зоны вульвы и промежности рекомендуется консультация врача дерматовенеролога, врача проктолога и врача уролога.

– пациентам с CIN III, в том числе с CIS показана консультация онколога.

Лечение

Истинная **эрозия шейки матки** подлежит патогенетическому лечению, соответствующему причине, вызвавшей десквамацию эпителия (воспалительные заболевания, травма, возрастная атрофия слизистых).

Неосложненный **эктропион шейки матки,** связанный с разрывом шейки матки, требует восстановления целости шейки матки, при восстановлении слицистой – противоспалительная терапия, а затем восстановление целости лечения не требуют. Эктопия, в том числе эпидермизирующаяся незрелым метапластическим эпителием является вариантом нормального строения и не требует лечения. Необоснованная деструкция эктопии и нормальной эпидермизирующейся ЗТ в случае развития неоплазии не предупреждает продолжения заболевания в скрытой части канала, но способствует трудностям в диагностике.

При **лейкоплакиях шейки матки** вначале необходимо устранение сопутствующего воспалительного процесса по общепринятым в клинической практике схемам в соответствии с данными предварительного бактериоскопического и бактериологического исследования, а также с данными обследования на ИППП. Лейкоплакии шейки матки – очаги гипер- и паракератоза, которые имеют в основе патогенеза молекулярно-генетические аномалии стволовых клеток и отличаются упорным, рефрактерным к лечению течением. Предпринимаются попытки деструктивного лечения. Под-

лежат наблюдению, если под ороговевающим эпителием гистологически исключена CIN.

Не следует применять средства, которые влияют на тканевой обмен (облепиховое масло, масло шиповника, мазь, содержащая алоэ и др.). Эти препараты могут способствовать усилению пролиферативных процессов и возникновению дисплазии шейки матки у молодых нерожавших женщин.

Медикаментозное лечение **плоскоклеточных интраэпителиальных поражений** отсутствует. Лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь в дополнение к эксцизии. Эффективность его исследуется по показателям иммунологического статуса, местного иммунитета и изменениям вирусной нагрузки. Показан ряд положительных результатов в отношении инозин пранобекса, интерферонов, аллоферона и некоторых других препаратов в исследованиях с низким уровнем доказательности (уровни 2-, 3, 4). Иммуномодулирующие и противовирусные препараты не рекомендуют применять во время беременности и лактации. У молодых женщин с LSIL, доказанными в биоптате (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I, CIN II p16-негативные) и удовлетворительной кольпоскопией (ЗТ полностью визуализируется) предпочтительна выжидательная тактика с цитологией через 6, 12, 24 мес.

Интенсивное наблюдение является важным ввиду риска нераспознанного поражения высокой степени в этой группе. При сохранении повреждений, соответствующих CIN I более 18-24 месяцев показано деструктивное или эксцизионное лечение в зависимости от типа ЗТ. Деструкция возможна только при I типе ЗТ, когда визуализируется вся ЗТ с переходной зоной, у женщин до 35 лет, с отсутствием аномалий в мазках из канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт. В остальных случаях и при сохранении CIN II даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса показана петлевая эксцизия ЗТ из-за рисков синхронных тяжелых повреждений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ ВКР.

При HSIL (CIN II p16-позитивные, CIN III) показано хирургическое лечение – петлевая эксцизия шейки матки различной глубины от 7 мм и более, вплоть до конизации, в зависимости от типа ЗТ.

Хирургическое лечение

Рекомендуется применение электрической, лазерной, радиоволновой и криохирургии. Возможны ножевые конизации.

На сегодняшний день для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий используют методы аблации (деструкции) и методы эксцизии (иссечение).

Аблация это метод при котором пораженный участок эпителия шейки матки разрушается, включает в себя электро-, радио-, лазерную и криодеструкцию. Криодеструкция применяется только для CIN1.

Аблация показана, если:

– нет данных за тяжелые повреждения CIN II-III/CIS и подозрения на инвазию;

– зона трансформации визуализируется полностью (I тип ЗТ), т.е. поражения ограничены эктоцервиксом и полностью визуализируются;

– нет признаков поражения эктоцервикальных желез с погружением АБЭ в них кольпоскопически;

– нет данных о вовлеченности эндоцервикса в патологический процесс; ранее не проводилось хирургическое лечение;

– нет расхождений между данными цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований.

Петлевая эксцизия шейки матки – LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure (петлевая электрохирургическая эксцизия) или LLETZ – Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone (электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации) – это иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала разной глубины.

Показания к LEEP/LLETZ/ЭХВЧ-конизации:

– верифицированные цитологически или в биоптате HSIL (CIN II-III/CIS);

– неоднократное выявление цитологической патологии при неполно видимых типах ЗТ (II и III типы);

– эпителиальные поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал;

– несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований;

– подозрение на микроинвазивный рак;

– рецидивирующая цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

В настоящее время адекватным лечением пациенток с CIN III/CIS и МРШМ 1а1 стадии без лимфоваскулярной инвазии, который нередко обнаруживают находкой в конусе, является конизация шейки матки.

При выполнении эксцизии обязательно иссекается вся ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При ЗТ 1 типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. При ЗТ 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. При затруднении полноценной визуализации стыка МПЭ и ЦЭ (частично визуализируется или не визуализируется) и при наличии эндоцервикального компонента глубина иссечения не должна быть менее 15 мм – конизация (рис. 9.4).

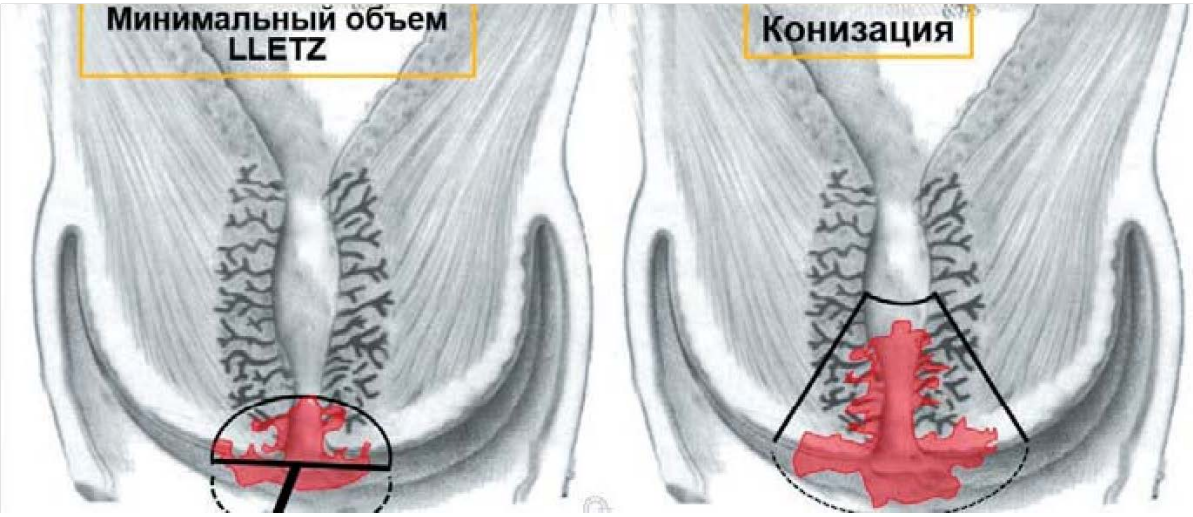


Рис. 9.4. Схематичное изображение двух распространенных вариантов эксцизии поврежденной ЗТ и прилежащих крипт – LLETZ и конизации

Поражения большой площади предусматривают использование петли большего диаметра. Желательно удаление поражений одним образцом, но при большой площади допустимы и эксцизии дополнительными пассами с глубиной каждого 7 мм.

После применения хирургических методик частота излечения от поражений шейки матки составляет 86-97%. Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 мес. после деструкции/эксцизии на основании Пап-теста, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата комбинированного тестирования указывают на отсутствие поражения.

Позитивный результат ВПЧ-теста, даже при наличии нормальной цитологии, часто свидетельствует о неудаче эксцизии.

Рецидив или неизлеченность после хирургического вмешательства наблюдается у 3-14% пациенток, вследствие персистенции вируса папилломы человека или неполного иссечения патологического участка.

Профилактика РШМ (ВОЗ, 2014)

- **Первичная профилактика:** вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), ориентированная на девочек в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни.
- **Вторичная профилактика:** доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки.
- **Третичная профилактика:** лечение РШМ и ведение женщин любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и паллиативную помощь.

Вакцинопрофилактика

В Российской Федерации зарегистрированы 2 вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16 и 18 типа, и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов. Готовится регистрация девятивалентной вакцины. Вакцинация против ВПЧ-ВКР в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается ОМС и может быть проведена только за счет средств самих пациентов.

Схемы вакцинации ВОЗ (2014)

Для девочек младше 15 лет (оптимально – в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 месяцев). Если интервал между 1 и 2 дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации.

Для девочек старше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1-2, 6 месяцев.

Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1-2 недели после выздоровления, или в период реконвалесценции, или ремиссии.

Противопоказанием к четырех- и девятивалентным вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вак-

цина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до ее завершения. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность.

Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Однако, учитывая профилактический характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятность первичного инфицирования ВПЧ-ВКР в период лактации, от вакцинации следует воздержаться, поскольку риски вреда для младенца превышают предполагаемую пользу.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра. Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано.

Не установлено связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти – частота встречаемости данных осложнений не отличалась от таковой для общей популяции.

Следует информировать женщин о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

Порядок наблюдения после вакцинации

Вакцинация проводится в центрах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах поликлиник и медицинских учреждений, включая детские.

После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему РАР-тест, ВПЧ-тест, согласно действующим приказам.

Ревакцинация. Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины. В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет.

Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг

В соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» женщинам I-й и II-й групп здоровья (практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении и женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы) рекомендуются профилактические осмотры 1 раз в год.

В соответствии с приказом Минздрава России от 3.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» проведение цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального канала рекомендуется с частотой 1 раз в 3 года пациенткам с 21 года до 69 лет за исключением случаев невозможности проведения исследования у девственниц и в связи с экстирпацией матки.

Студент должен знать:

– доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия, лейкоплакия, цервицит, остроконечные кондиломы, эктропион);

– предраковые заболевания шейки матки (дисплазии,CIN, аденоматозный полип);

– классификацию патологических процессов на шейке матки;

– алгоритм обследования больных с патологией шейки матки;

– цитологическое исследование мазков;

– кольпоскопия простая и расширенная;

– основные методы лечения заболеваний шейки матки (химическая коагуляция, криодеструкция, диатермокоагуляция, лазерная вапоризация, радиолечение).

Студент должен уметь:

– собрать анамнез у больной с патологией шейки матки;

– провести осмотр шейки матки в зеркалах;

– взять мазок на онкоцитологию;

– взять мазок на степень чистоты;

– интерпретировать результаты простой и расширенной кольпоскопии;

– выбрать наиболее рациональный метод лечения.

Вопросы для самоподготовки:

– анатомия влагалищной части шейки матки;
– строение многослойного плоского неороговевающего эпителия
– классификация патологических процессов на шейке матки;
– доброкачественные заболевания шейки матки;
– предраковые заболевания шейки матки;
– алгоритм обследования больных с патологическими процессами на шейке матки;
– интерпретация мазков на онкоцитологию;
– расширенная кольпоскопия и интерпретация ее результатов;
– консервативные методы лечения заболеваний шейки матки;
– криодеструкция, диатермокоагуляция; лазеровапоризация, радиолечение.

Контрольные вопросы и эталоны ответов

1) Полип цервикального канала:

а) относится к предраковым заболеваниям
б) может быть удален в амбулаторных условиях
в) является показанием к выскабливанию цервикального канала и полости матки
г) может быть фиброзным
д) может быть диагностирован при цервикоскопии

Эталон: б), г), д)

2) К предраковым заболеваниям шейки матки относятся:

а) аденоматозный полип цервикального канала
б) истинная эрозия
в) дисплазия
г) эктропион
д) эндометриоз

Эталон: в), а)

3) Основным методом диагностики дисплазии и преинвазивного рака шейки матки является

а) бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала

б) цитологическое исследование мазков

в) кольпоскопия

г) гистологическое исследование биоптата

Эталон: г)

4) Эктопия шейки матки

а) может возникать в результате воспалительного процесса

б) является противопоказанием к искусственному аборту

в) может рассматриваться как преинвазивный рак

г) в процессе заживления может сопровождаться образованием ретенционных кист

д) может быть излечена методом криодеструкции

Эталон: г), д)

5) К доброкачественным заболеваниям шейки матки относятся все ниже перечисленные, кроме:

а) эктопия

б) эктропион

в) полип цервикального канала

г) простая лейкоплакия

д) дисплазия

Эталон: д)

6) Тяжелая дисплазия шейки матки это:

а) предрак

б) начальная форма рака

в) доброкачественный процесс

г) дисгормональная гиперплазия

Эталон: а)

7) Цитологическим эквивалентом понятия «дисплазия шейки матки» является:

а) акантоз

б) дискариоз

в) гиперкератоз

г) кариолизис

д) все перечисленные выше

Эталон: б)

8) Наиболее информативный метод диагностики дисплазии шейки матки:

а) расширенная кольпоскопия

б) гистологическое исследование биоптата шейки матки

в) цитологическое исследование мазков отпечатков

г) вакуум-кюретаж цервикального канала

д) бимануальное ректовагинальное исследование

Эталон: б)

9) Для лечения дисплазии шейки матки применяют все перечисленные ниже методы, кроме:

а) диатермокоагуяции

б) электроконизации

в) лазеротерапии

г) конусовидной ампутации шейки матки по Штурмдорфу

д) высокой ампутации шейки матки

Эталон: в)

10) Эктопия шейки матки:

а) может возникать как результат травмы шейки матки в родах

б) встречается в детском возрасте

в) относится к предраку

г) характеризуется развитием цилиндрического эпителия на поверхности эктоцервикса

д) лечится с помощью электрофореза с йодом

Эталон: г)

11) Влагалищная часть шейки матки в норме покрыта:

а) цилиндрическим эпителием

б) однослойным многорядным эпителием

в) железистым эпителием

г) многослойным плоским неороговевающим эпителием

д) многослойным плоским ороговевающим эпителием

Эталон: г)

12) Скрининг-методом для выявления патологии шейки матки является

а) визуальный осмотр

б) кольпоскопия

в) радионуклидный метод

г) цитологическое исследование мазков

Эталон: г)

Литература

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с.

2. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство / Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. – М.: Практическая медицина, 2014. – 384 с.

3. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.

4. Сайт «Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». URL: www IFCPC info/ com.

5. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с.

6. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 989 с.

7. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федеральные клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 40 с.

10. Доброкачественные опухоли яичников. Рак яичников

Цель занятия: Изучить этиологию опухолей яичников. Классификацию. Кисты яичников, разновидности, методы лечения. Истинные доброкачественные опухоли яичников. Методы диагностики. Дифференциальная диагностика. Осложнения. Принципы лечения, объем оперативного вмешательства. Классификация рака яичников. Клиническое течение. Пути метастазирования. Принципы комплексного лечения больных в зависимости от стадии распространения рака яичников. Профилактика.

Место занятия: учебная комната, женская консультация.

Вопросы:

1. Этиология опухолей яичников. Классификация.
2. Кисты яичников. Разновидности, методы лечения.
3. Истинные доброкачественные опухоли яичников.
4. Методы диагностики. Дифференциальная диагностика.
5. Принципы лечения, объем оперативного вмешательства.
6. Классификация рака яичников. Клиническое течение. Пути метастазирования. Принципы комплексного лечения больных в зависимости от стадии распространения. Профилактика.

Содержание занятия

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) – группа патологических дополнительных образований овариальной ткани, возникающих в результате нарушения процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. Доброкачественные опухоли яичников являются острой проблемой гинекологии, поскольку довольно часто развиваются у женщин детородного возраста, вызывая снижение репродуктивного потенциала. Среди всех образований яичников доброкачественные опухоли составляют около 80%, однако многие из них склонны к малигнизации. Своевременное выявление и удаление овариальных опухолей крайне актуально в плане профилактики рака яичников.

Вопрос об **этиологии** доброкачественных опухолей яичников остается дискуссионным. Различные **теории** рассматривают в качестве этиологических моментов:

- гормональная;
- вирусная;
- генетическая природа овариальных опухолей.

Считается, что развитию доброкачественных опухолей яичников предшествует состояние гиперэстрогении, вызывающее диффузную, а затем, и очаговую гиперплазию и пролиферацию клеток. В развитии герминогенных образований и опухолей полового тяжа играют роль эмбриональные нарушения. Одной из причин развития опухолей является нарушение сложного механизма нейроэндокринной регуляции. Развитие опухолей яичников в значительной мере зависит от повышенной секреции ФСГ в гипофизе.

Механизм возникновения опухоли можно схематически представить следующим образом:

- первичное ослабление функции яичников и снижение уровня овариальных эстрогенов;
- компенсаторное повышение уровня гонадотропинов в гипофизе, в первую очередь ФСГ.

В условиях длительного повышения секреции ФСГ в яичниках возникает сначала диффузная, затем очаговая гиперплазия и пролиферация клеточных элементов, которая может закончиться образованием опухоли. В последнее время широко обсуждается вопрос о наследственной форме рака яичников. Естественно, эти формы встречаются значительно реже спорадических. По данным мировой литературы, наследственными фор-

мами страдают только 5-10% больных. Успехи генной инженерии позволили выявить ряд онкогенов, экспрессия которых ассоциирована с семейными формами рака яичников и рака молочной железы. К ним относятся онкогены BRCA-1 и BRCA-2. У носительниц данных генов к 60 годам частота возникновения рака яичников может достигать 70%. *Не без основания ряд авторов предлагает, учитывая такую высокую вероятность развития данной онкологической патологии, проводить у этой группы женщин профилактическое удаление придатков после завершения репродуктивного возраста.*

Факторы риска по возникновению опухолей яичников:

– Раннее или позднее менархе, позднее (после 50 лет) наступление менопаузы, нарушения менструального цикла.

– Сниженная репродуктивная функция женщины, бесплодие, невынашивание.

– Хронические воспалительные заболевания придатков матки.

– Генетические факторы, нейрогуморальные и эндокринные нарушения.

Группы риска.

1. Женщины, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями малого таза.
2. Женщины, страдающие гормональными нарушениями – нарушение менструального цикла, гормональное бесплодие.
3. Женщины, у которых в анамнезе были операции на яичниках – цистэктомия, и др.
4. Отягощенная наследственность – опухоли яичников, эндометрия у близких родственников.
5. Женщины имеющие рак молочной железы.
6. Женщины с патологическим течением беременности.

Доброкачественные опухоли яичников нередко бывают ассоциированы с наследственными эндокринопатиями – сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, носительством ВПЧ и вируса герпеса II типа.

Частота встречаемости опухолей яичников составляет 13,3%, причем, большая часть выявленной патологии приходится на опухолевидные процессы (ОПЯ) – 58,8%, истинные опухоли наблюдаются в 39,1%.

По структуре отдельных гистотипов доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), то

– на I месте находятся эпителиальные опухоли (76%), в том числе серозные – 69,9%, муцинозные – 14,8%, эндометриодные – 11,8%;

– II место занимают опухоли стромы полового тяжа – 14,9%, в том числе гранулезоклеточные – 28,2%, текомы, фибромы – 6,4%.

Основная масса больных с ДОЯ – более 60% приходится на возрастную группу от 31 до 60 лет, рак яичника чаще встречается в постменопаузе.

Анатомия. Размеры яичников:

– у новорожденных девочек – (1,5...2,0)×0,5×(0,1...0,35) см;

– у девочек в начале менархе – (3...3,5)×(1,5...2)×(1...1,5) см;

– у женщин в возрасте старше 20 лет – (4,0...4,5)×(2...2,5)×(1...2,0) см,

– в старческом возрасте – 2,0×1,0×0,5 см.

Яичники расположены в малом тазу несколько ассиметрично на заднем листке широкой связки, к короткой части этого листка (мезооварий) яичники прикреплены нижним краем. Каждый яичник имеет связки: воронко-тазовая направляется от верхнего полюса яичника к боковой стенке таза, собственная связка яичника связывает яичник с маткой, подвешивающая – с трубой, в связках проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы. Кровоснабжение осуществляется за счет яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии. Положение яичников малоподвижное. Смещение яичников наблюдается в период роста организма, во время беременности и после родов.

Терминология:

- **Кисты –** патологические полости, выполненные каким-либо содержимым, возникшая в результате задержки или избыточной секреции жидкости – это опухолевидные процессы (ОПЯ), Кисты разделены на 5 основных типов:

– ретенционные;

– рамолиционные (от размягчения);

– из персистирующих образований (атрезированного фолликула; желтого тела);

– паразитарные;

– травматические.

- **Кистомы** – истинные опухоли яичников.

Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, Женева, 1977):

1) Эпителиальные опухоли:

а) серозные (цистаденома и папиллярная цистаденома, поверхностная папиллома, аденофиброма и цистаденофиброма);

б) муцинозные (цистаденома, аденофиброма и цистаденофиброма);

в) эндометриоидные (аденофиброма и цистаденофиброма, аденома и цистаденома);

г) светлоклеточные или мезонефроидные (аденофиброма);

д) опухоли Бреннера (доброкачественные);

е) смешанные эпителиальные опухоли (доброкачественные).

2) Опухоли стромы полового тяжа: текома, фиброма.

3) Герминогенные опухоли: дермоидные кисты, струма яичника.

4) Опухолевидные процессы:

а) фолликулярные кисты;

б) кисты желтого тела;

в) эндометриоидные кисты;

г) простые кисты;

д) воспалительные процессы;

е) параовариальные кисты.

Построение этой классификации, названной гистологической, исходит из микроскопической характеристики опухолей. Создание такой классификации, отражающей современный уровень знаний, является прогрессивным шагом.

Клиника. Опухоли в ранних стадиях развития, как правило, протекают бессимптомно. Средняя продолжительность наблюдения у специалиста по поводу опухоли яичника составляет 1,8±0,2 года. При опухолях яичников не отмечаются какие-либо специфические симптомы. Жалобы неспецифичны. Симптомы заболевания зависят от величины и расположения опухоли и возникших осложнений, таких как перекрут ножки, нарушение питания, некроз, разрыв капсулы.

Жалобы, предъявляемые больными с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Характер жалоб и симптомов	Частота встречаемости (%)
1. Боли внизу живота или в пояснице	31,2
2. Нарушение менструальной функции в детородном возрасте	24,5
3. Кровянистые выделения в менопаузе	6,0
4. Бесплодие (первичное или вторичное)	7,4
5. Дизурические явления	5,2
6. Запоры	4,8
7. Увеличение живота	3,5
8. Прочие	2,2

Наиболее частой жалобой являются **боли** внизу живота (31,2%), в пояснице, иногда в паховых областях. Чаще всего они тупые, ноющего характера. Острые боли бывают лишь при перекруте ножки опухоли и при кровоизлияниях в случае разрыва капсулы опухоли. Боли не связаны с менструацией. Они возникают вследствие раздражения серозных покровов, спазма гладкой мускулатуры, нарушения кровообращения.

Второй по частоте жалобой является **нарушение менструального цикла** (24,5%), далее запоры и расстройство мочеиспускания (4,8%), чувство тяжести и увеличения объема живота (3,5%), слабость и одышка, бесплодие (7,4%), отсутствуют жалобы почти у каждой третьей (28,6%).

Диагностика. Доброкачественные опухоли яичников распознаются с учетом данных анамнеза и инструментальных обследований. **При гинекологическом исследовании** определяется наличие опухоли, ее локализация, величина, консистенция, подвижность, чувствительность, характер поверхности, взаимоотношения с органами малого таза. Проведение ректовагинального исследования позволяет исключить прорастание опухоли в смежные органы. Трудности своевременной диагностики опухолей яичников, связанные с отсутствием клинически выраженных предопухолевых состояний, усугубляются их неясным патогенезом.

В последние годы все шире используется **ультразвуковое исследование** (УЗИ). Его высокая информативность, отсутствие противопоказаний обеспечивают приоритет этого метода. В последние годы отдают предпочтение трансвагинальной эхографии. Дополняет широкие диагностические возможности УЗИ пункция кистозных образований под контролем эхографии с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости. Трансабдоминальное УЗИ и трансвагинальная эхография в 96% случаев позволяют дифференцировать доброкачественные опухоли яичников от миомы матки, воспалительных процессов в придатках. Небольшие образования яичника предпочтительно исследовать трансвагинальным датчиком, тогда как крупные – трансабдоминальным. Оценивают размеры, структуру, наличие перегородок, ячеек, толщину капсулы, наличие взвеси или другого содержимого, пристеночных включений. Следует помнить, что у пациенток репродуктивного возраста различные фолликулярные структуры яичника размером до 3 см не следует трактовать как кисты, так как даже в нестимулированном цикле доминантный фолликул может достигать 3 см. В постменопаузе трансвагинальное исследование позволяет выявить яичник у 80-85% пациенток в виде однородной гипоэхогенной структуры.

Новые перспективы в диагностике открыло внедрение методики допплерографического изучения кровотока в сосудах малого таза. Отличительным признаком сосудистой сети злокачественных опухолей является низкое сопротивление кровотоку. **Цветное допплеровское картирование** имеет определённое значение в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, так как при злокачественных новообразованиях выявляются хорошо васкуляризованные злокачественные опухоли с атипичным венозным кровотоком и низкой резистентностью кровотока. Наличие или отсутствие кровотока в яичниковых артериях в период постменопаузы, по данным ЦДК, имеет большое значение в выборе врачебной тактики. У женщин с выраженной эктрагенитальной патологией, небольшими гладкостенными образованиями (до 3-4 см в диаметре) без кровотока возможно динамическое наблюдение. Обнаружение кровотока у данного контингента больных является показанием для оперативного лечения. Процент малигнизированных опухолей яичников достаточно высок – 51-88%, что нередко обуславливается ошибками в диагностике.Чаще всего фолликулярные кисты и кисты желтого тела обнаруживаются случайно. До 15,7% случаев больные диагностируют опухоль путем самообследования, т.к. опухоли диаметром 13-15 см и более пальпируются через переднюю брюшную стенку.

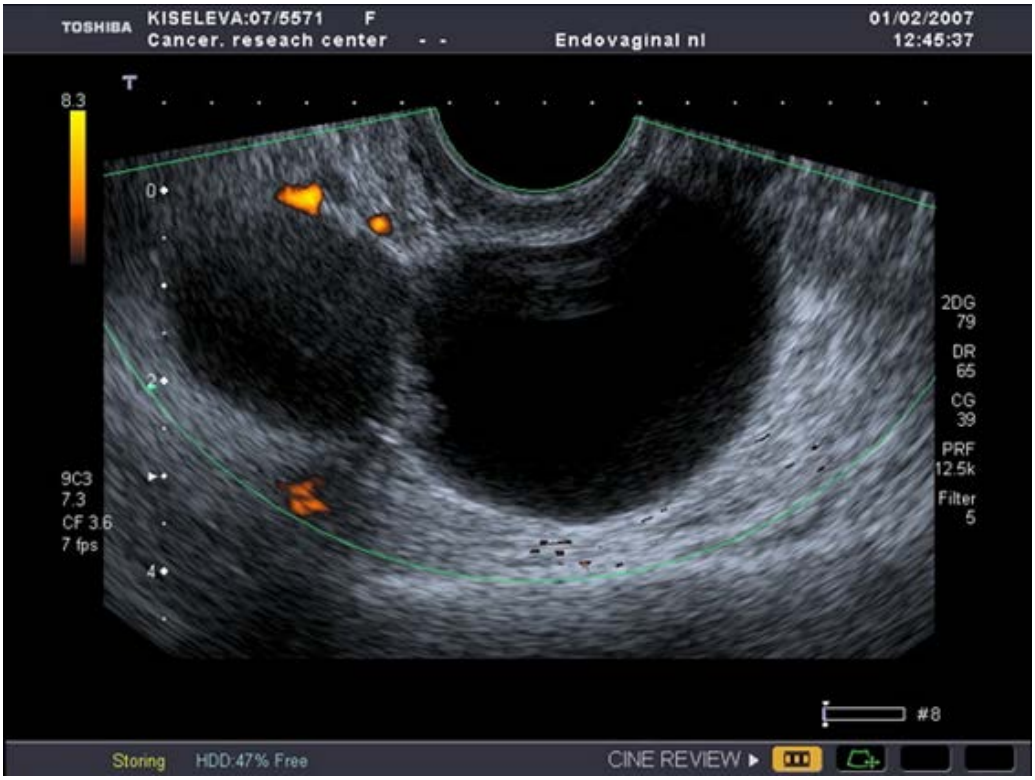


Рис. 10.1. Ультрозвуковая картина кист яичника

Наряду с получившими признания **гистологическими методами**, в последние годы применяются цитологические методы исследования пунктата заднего свода влагалища и брюшной полости, метод позволяет уточнить не только добро- и злокачественность их, но и гистологическое строение опухоли.

Цитологическое исследование – самый ранний метод, предложенный для диагностики доброкачественных опухолей яичника. Однако необходимость пункции брюшной полости через задний свод влагалища, высокая частота ложноотрицательных результатов ограничивают применение этого метода. Можно использовать для контроля химиотерапии у пациенток после нерадикального лечения в репродуктивном возрасте. Иногда используют для первичной диагностики рака в недостаточно оснащённых техникой учреждениях.

Диагностическая **лапароскопия** при доброкачественных опухолях яичников обладает 100%-ной диагностической точностью и нередко перерастает в лечебную. Истинные доброкачественные опухоли яичников дифференцируют с ретенционными кистами яичников (последние обычно исчезают в течение 1-3-х менструальных циклов самостоятельно или после назначения КОК). Лапароскопия в последнее время приобретает характер хирургического доступа, однако применение диагностической лапароскопии может быть полезно в качестве стадирующей процедуры при злокачественных опухолях, невозможности провести дифференциальный диагноз осложнения доброкачественных опухолей яичника, какой-либо формы тазового абсцесса (пиовар, пиосальпинкс) и острого аппендицита. Как правило, диагностическая лапароскопия переходит в лечебную. Необходимо во время диагностической лапароскопии взять смывы из латеральных каналов, поддиафрагмального пространства и малого таза. Возможна биопсия подозрительных участков. В ряде ситуаций диагностическая или стадирующая лапароскопия с успехом заменяет диагностическую лапаротомию. Диагностическая лапаротомия остаётся окончательным хирургическим методом дифференциальной диагностики.

В нетипичных случаях показано проведение компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Новым этапом в развитии современных методов диагностики явилась **компьютерная томография (КТ),** радиологический метод, с помощью которого можно получить изображение поперечного сечения тела. КТ позволяет дифференцировать солидные образования от кистозных. КТ применяют для определения органности и

внеорганности опухоли, дифференциального диагноза с дивертикулёзом сигмовидной кишки, дистоцированной почкой, опухолями костей таза. Информативна КТ и для определения границ опухоли и вовлечения соседних органов. В качестве метода скрининга КТ не используется, т.к. это исследование – чрезмерно дорогостоящая процедура.

МРТ особенно ценна для определения прорастания в предлежащие к опухоли органы, характеризуется меньшей лучевой нагрузкой по сравнению с КТ. Применение в программах скрининга возможно, однако также ограничено высокой стоимостью исследования. Возможность выявления опухоли, начиная с 2 см в диаметре, лишает эти методы значительных преимуществ перед УЗИ в программах массового скрининга.

Эндоскопические методы. Стандарты обследования и лечения включают обязательное обследование ЖКТ у всех больных с новообразованиями яичника для исключения метастазов рака желудка в яичник и вовлечения в процесс прямой и сигмовидной кишок. Обязательно проведение **эзофагогастроскопии**. От проведения **колоноскопии** можно отказаться у молодых больных с небольшими подвижными доброкачественными опухолями и кистами яичников. При невозможности провести колоноскопию допустима **ирригоскопия.** При любых нарушениях менструального цикла и постменопаузальных метроррагиях необходимо проведение **гистероскопии** и раздельного диагностического выскабливания. Выскабливание без гистероскопии вообще у таких пациенток недопустимо. При обнаружении любых опухолевых процессов в яичниках производится **определение опухолевых маркеров** (СА-19-9, СА-125 и др.).

Алгоритм диагностики:

1. Анамнез.
2. Гинекологическое исследование (выявление опухоли и определение ее величины, консистенции, подвижности, чувствительности, расположения по отношению к органам малого таза, характера поверхности опухоли).
3. Ректовагинальное исследование (для исключения прорастания опухоли в другие органы малого таза).
4. Ультразвуковое исследование с наполненным мочевым пузырем; трансвагинальнаяэхография.
5. Пункция кистозных образований с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости.

6. Цветовая допплерография (дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей).

7. Определение опухолеассоциированных маркеров, в частности, СА-125; СА-19,9; СА-72,4.

8. Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография.

9. Рентгенография желудочно-кишечного тракта (для исключения метастатической опухоли, рака Крукенберга).

10. Ирригоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия.

11. Цистоскопия и экскреторная урография.

12. Лимфо- и ангиография (в исключительных случаях).

Дифференциальную диагностику доброкачественных опухолей яичника прежде всего проводят с опухолевидными образованиями яичников (кисты), так как это важно для выбора тактики ведения и сохранения репродуктивной функции. Ретенционные кисты яичников, как правило, представляют собой тонкостенные жидкостные образования эластической консистенции, подвижные, безболезненные, редко превышают в размерах 6 см. Может присутствовать нарушение менструального цикла. Дополнительные методы исследования (УЗИ, ЦДК, КТ, МРТ) подтверждают наличие тонкой капсулы, гомогенное эхонегативное содержимое, отсутствие перегородок и кровотока. Доброкачественные опухоли яичников, как правило, односторонние, подвижные, тугоэластической констистенции, достигают 10-15 см в диаметре, а муцинозные цистаденомы могут быть больше. Менструальная функция не изменена. При УЗИ обнаруживают достаточно толстую стенку кистозного образования, возможно наличие перегородок и пристеночных включений. В последнее время некоторые исследователи предлагают специальные таблицы, позволяющие на основании учёта определённых сонографических показателей (размеры опухоли, наличие перегородок, взвеси, пристеночных включений) с учётом возраста и показателей СА-125 и VEGF определять характер образования и прогнозировать наличие злокачественной опухоли яичника. Иногда при УЗИ удаётся выявить асцитическую жидкость, однако этот признак свидетельствует о развившемся процессе, так как, по современным представлениям, даже в так называемых ранних злокачественных опухолях яичника имеется риск метастазирования. В дальнейшем наблюдают нарастание асцита, увеличение живота в объёме. **Двуручное исследование** позволяет обнаружить плотные вколоченные бугристые опухоли, плохо смещающиеся в малом тазу. Нужно помнить, что синдром малых признаков для рака яичников

нехарактерен, если таковое состояние присутствует, то нужно исключить опухоль ЖКТ. При эпителиальных злокачественных опухолях менструальная функция может быть не нарушена.

Эндометриоидные кисты яичников могут никак себя не проявлять, но у большинства пациенток при тщательном сборе анамнеза удаётся выявить жалобы на значительные боли и дискомфорт при половом акте, нередко приводящие к полному отказу от половой активности, иногда при наличии внутреннего эндометриоза есть скудные кровяные выделения до и после болезненной менструации. Данные УЗИ свидетельствуют о наличии образования в области придатков матки с утолщённой капсулой, изменяющегося в зависимости от фазы цикла, содержимое – мутная взвесь, трудно дифференцируемая от муцинозной цистаденомы.

Тубоовариальное воспалительное образование (абсцесс) зачастую сложно дифференцировать с доброкачественной опухолью яичника, так как характерная клиническая картина воспаления может быть стёртой, например при хламидийной этиологии воспаления, а размеры и консистенция образования может напоминать таковую при доброкачественной опухоли. Необходимо помнить, что оба состояния – абсолютное показание к оперативному лечению, и, зачастую, окончательный диагноз ставит морфолог после гистологического исследования. Важно также учитывать, что болевой синдром при доброкачественных опухолях яичника – признак серьёзных осложнений, требующих оперативного лечения, что важно с юридической точки зрения. Миома матки с отдельным субсерозным узлом может симулировать солидную опухоль яичника. Помощь в диагностике оказывает УЗИ. При перекруте ножки узла клиническая картина практически идентична перекруту ножки опухоли яичника. Оба эти состояния – показание к оперативному лечению, при перекруте ножки опухоли – к экстренному хирургическому вмешательству.

При **беременности** редко возникает необходимость в дифференциальной диагностике с опухолью яичника. Чаще необходимо дифференцировать кисту жёлтого тела с доброкачественной опухолью яичника во время беременности. Ключевой пункт диагностики – исчезновение кисты жёлтого тела при включении гемохориального типа кровообращения, то есть к 16 неделям беременности. Если яичниковое образование к этому сроку не регрессировало, то это подтверждает диагноз «опухоли», при которой может быть поставлен вопрос об оперативном лечении при беременности.

В случае **дивертикулёза сигмовидной кишки** может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике с доброкачественной опухолью яичника слева. Необходимо проведение КТ, МРТ, колоноскопии. Окончательный диагноз иногда ставят во время проведения диагностической лапаротомии в совместной бригаде, состоящей из гинеколога и хирурга.

Спаечный процесс с образованием кистозных полостей представляет собой сложную задачу для клинициста. Заболевание возникает после перенесенных операций на органах малого таза и может клинически никак не проявляться, вызывая резонную онкологическую настороженность наблюдающего врача в связи с наличием длительно существующего образования. Характерных клинических признаков не имеет, поэтому для диагностики в редких случаях возможно использование УЗИ, при котором отвергается наличие опухоли.

Диагноз **дистопированной почки** устанавливают с помощью экскреторной урографии. **Опухоли забрюшинного пространства** и внеорганные опухоли таза возникают редко и крайне сложны в диагностике. При физикальном обследовании могут настолько деформировать анатомию малого таза, что лишь КТ и МРТ позволяют получить информацию о реальном расположении органов. **Проведение всего комплекса эндоскопических и дополнительных инструментальных методов диагностики обязательно**. В дифференциальной диагностике отдельных доброкачественных опухолей яичника друг с другом нет необходимости, так как опухоль яичника – абсолютное показание к оперативному лечению у любых пациенток.

Цели лечения доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичника зависят от возраста, репродуктивного статуса и гистотипа опухоли.

- В репродуктивном возрасте во время операции необходимо стремиться к сохранению ткани яичника и профилактике ТПБ.
- В перименопаузе основная задача – радикальное лечение, позволяющее избежать рецидива и сохранить высокое качество жизни.

Необходимо помнить, что в настоящее время выбор тактики ведения определяется соображениями качества жизни, в том числе сексуальной, так как для полной социальной реабилитации пациентки необходимо быстрое возвращение больных к обычной активности.

Показания к госпитализации

Доброкачественные опухоли и кисты яичников, сохраняющиеся в течение 4-6 месяцев, или размером более 6 см в диаметре, сопровождающиеся болями внизу живота, являются абсолютным показанием к госпитализации, в процессе которой решается вопрос об удалении образований.

Обнаружение доброкачественной опухоли яичника является однозначным показанием к ее удалению. Эта тактика определяется тем, что не только злокачественные, но и доброкачественные опухоли яичников без операции самостоятельно не излечиваются, промедление с их удалением даже при заведомо доброкачественных опухолях может повлечь за собой ряд осложнений. **Хирургическая тактика в отношении доброкачественных опухолей яичников определяется возрастом, репродуктивным статусом женщины и гистотипом образования.** Обычно вмешательство заключается в удалении пораженного яичника выполнении **оофорэктомии или аднексэктомии.**

- У пациенток репродуктивного возраста допустимо выполнение **резекции яичника** с экстренной гистологической диагностикой и ревизией другого яичника.
- В перименопаузе, а также при двусторонней локализации доброкачественных опухолей яичников или подозрении на их малигнизацию удаление придатков производится вместе с удалением матки (**пангистерэктомия**).

Доступом выбора при доброкачественных опухолях яичников в настоящее время является **лапароскопический**, позволяющий уменьшить операционную травму, риск развития спаечного процесса и тромбоэмболии, ускорить реабилитацию и улучшить репродуктивный прогноз.

Лапароскопический доступ позволяет прецизионно визуализировать и идентифицировать ткани с целью точного отделения здоровой ткани от пораженной. Перенесенные лапаротомии, избыточный вес, возраст не считают абсолютными противопоказаниями к оперативной лапароскопии. Современные технические возможности визуально контролируемого введения первого троакара, дооперационное УЗИ сводят риск осложнений введения первого троакара к минимуму, хотя и не редуцируют их совсем.

В постменопаузе лапароскопический доступ позволяет снизить риск послеоперационных осложнений, в том числе тромбоэмболических, раньше активизировать пациентку, уменьшить сроки нетрудоспособности. В целом малоинвазивная хирургия позволяет обеспечить высокое качество

жизни и быстрое возвращение к нормальной социальной активности. В репродуктивном возрасте при ретенционных кистах выполняют максимально щадящую резекцию яичника в пределах здоровых тканей. При доброкачественной опухоли яичника резекция яичника допустима, однако необходимы ревизия контрлатерального яичника и экстренная гистологическая диагностика. При подозрении на малигнизацию и при сомнительных данных экстренного гистологического исследования выполняют аднексэктомию с поражённой стороны, секторальную биопсию контрлатерального яичника, оментэктомию, смывы из латеральных каналов брюшной полости, таза и поддиафрагмального пространства. Окончательно тактику ведения определяют после получения данных планового гистологического исследования и верификации морфологического диагноза в специализированном учреждении. В перименопаузе показана гистерэктомия с придатками, при подозрении на малигнизацию необходима оментэктомия.

Пограничные опухоли яичника в репродуктивном возрасте могут быть прооперированы в объёме аднексэктомии, секторальной биопсии второго яичника, тщательной ревизии брюшной полости с взятием смывов, если не повышены концентрации CA-125 и VEGF и гарантировано диспансерное наблюдение. Пункция кистозных образований даёт 60% ложноотрицательных результатов, кроме того, её считают недопустимой манипуляцией.

Вопрос о том, когда оперировать, должен решаться в пользу немедленного вмешательства. Это вызвано тем обстоятельством, что до операции нельзя с полной уверенностью сказать, имеется доброкачественное или злокачественное образование яичников.

Промедление с операцией недопустимо не только в силу необходимости, но и в связи с тем, что опухоль яичника может сопровождаться рядом **осложнений:**

– перекрутом ножки,
– нагноением,
– разрывом капсулы,
– прорывом содержимого опухоли в мочевой пузырь, прямую кишку.

При злокачественной опухоли врачи стремятся к проведению радикальных операций для сохранения жизни больной, при доброкачественной опухоли – к консервативным, органосохраняющим.

Объем оперативных вмешательств у больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Объем оперативных вмешательств и манипуляций	Частота встречаемости (%)
Вылущивание опухоли яичника	9,4
Односторонняя овариоэктомия	12,3
Удаление придатков матки с одной стороны	17,9
Резекция яичника	4,1
Односторонняя тубовариоэктомия с резекцией второго яичника	5,6
Односторонняя тубовариоэктомия с взятием биопсии во втором яичнике	3,5
Вылущивание паровариальной кисты	5,0
Пункция образований под контролем УЗИ	1,4
Надвлагалищная ампутация/гистерэктомия матки с удалением придатков с одной стороны	14,0
Надвлагалищная ампутация/гистерэктомия матки с удалением придатков с обеих сторон	26,4
Консервативных операций	62,0
Радикальных операций	38,0
Всего операций	100,0

Медикаментозное лечение. С позиций доказательной медицины, медикаментозное лечение доброкачественных опухолей яичника не проводят. Ретенционные кисты регрессируют самостоятельно (иногда назначают КОК). Если ретенционное образование не исчезает в течение 1-3 менструальных циклов, если размеры ретенционного образования превышают 6 см в диаметре, в силу риска осложнений, показана оперативная лапароскопия. При выявлении функциональных кист рекомендуют проводить гормональную терапию для подавления или нормализации гонадотропной функции гипофиза, рекомендуется также проводить динамическое наблюдение за естественным регрессом кисты, при этом большинство ретенционных кист яичников исчезает в течение 1-2 месяцев. С позиций доказательной медицины, противовоспалительное, гормональное, ферментное лечение опухолевидных образований яичника достоверно не изменяет объективные результаты лечения. **Лечение доброкачественных опухолей яичников только оперативное.**

Программа обследования и ведения больных с опухолями яичников состоит из следующих этапов:

I этап – аналитический:

1) оценка анамнеза;
2) форма живота;
3) бимануальное исследование;
4) ректовагинальное исследование.

II этап – формирование топического диагноза:

1) УЗИ;
2) пункция заднего свода;
3) компьютерная томография;
4) рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта;
5) СА–125и других маркеров в сыворотке крови.

III этап – дополнительные методы обследования:

1) иммунологические;
2) исследование состояния эндометрия;
3) гемостазиологическое.

IV этап – лечебные мероприятия:

1) опухолевидное образование менее 10 см – наблюдение в течение 3 месяцев, гормональная, противовоспалительная терапия, при отсутствии эффекта – оперативное лечение;

2) до 40 лет – лапароскопия – операция с цитологическим исследованием и экспресс-гистологией препарата:

а) опухоль односторонняя – одностороннее удаление придатков матки;

б) опухоль двусторонняя – ампутация матки с придатками;

3) старше 50 лет – лапаротомия – ампутация матки/гистерэктомия с придатками, профилактика тромботических осложнений.

V этап – диспансерное наблюдение, в зависимости от объема выполненной операции:

1) **пункция кистозных образований** – 1 год – УЗИ 1 раз в 3 месяца, 2-й год и следующие годы – УЗИ скрининг 2 раза в год. Определение СА-125 в сыворотке крови;

2) **резекция яичника** – 1-й год – УЗИ скрининг 2 раза в год, в последующие годы – 1 раз в год;

3) **одностороннее удаление придатков матки** – УЗИ скрининг и СА-125 в сыворотке крови 1 раз в год.

Профилактика доброкачественных опухолей яичников. Доказано, что длительный прием монофазных КОК обладает профилактическим

действием в отношении доброкачественных опухолей яичников. Для исключения нежелательных гормональных изменений, важно, чтобы подбор контрацепции осуществлялся только специалистом-гинекологом. Кроме того, отмечено, что у пациенток с реализованной генеративной функцией, доброкачественные опухоли яичников развиваются реже. **Поэтому женщинам настоятельно не рекомендуется прерывание беременности.**

Также известно, что женщины, перенесшие гистерэктомию или перевязку маточных труб, имеют меньшие риски развития опухолей яичников, хотя данный протективный механизм остается невыясненным. Определенное значение в профилактике доброкачественных опухолей яичников отводится достаточному употреблению растительной клетчатки, селена и витамина А. В качестве мер скрининга доброкачественных опухолей яичников выделяют регулярные гинекологические осмотры и УЗИ малого таза.

Псевдомуцинозная (железистая) кистома(ПМЖК)

ПМЖК представляет собой доброкачественную эпителиальную опухоль яичника, которая может достигать гигантских размеров. Поверхность опухоли неровная, с многочисленными выпячиваниями вследствие наличия ряда камер. Консистенция ПМЖК туго-эластическая. Стенка имеет блестящий светло-серый цвет, иногда с синюшным оттенком. На разрезе – многокамерна. Секрет, выделяемый клетками, представляет собой слизеподобное вещество – псевдомуцин, но в отличие от муцина не осаждается уксусной кислотой. Содержимое псевдомуцинознойкистомы имеет вид густой, тягучей, коллоидной или жидкой слизеподобной массы. Кистома обычно имеет ножку.

- ***Анатомическая ножка*** состоит из: подвешивающей связки яичника (lig. suspensorium ovarii), собственной связки яичника (lig. ovarii proprium) и части широкой связки (mesovarium).
- ***Хирургическая ножка*** – это те анатомические образования, которые приходиться пересекать и перевязывать во время операции, в состав входит, кроме анатомической ножки, маточная труба, сальник, в ней проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы.

Цилиоэпителиальнаякистома (с мерцательным эпителием) (ЦЭК)

ЦЭК представляет собой опухоль яичника, она чаще односторонняя. Стенка опухоли тонкая, при разрезе опухоли на внутренней поверхности часто выступают множественные сосочковые разрастания. Содержимое серозных кистом представляется жидким, прозрачным и имеет коричневый, красноватый или грязно-желтый цвет.

Доброкачественная герминогеннаяопухоль(зрелая тератома или дермоидная киста)

Форма круглая или овальная, поверхность гладкая или бугристая, при разрезе – изливается густое, похожее на сало содержимое, обнаруживаются пучки волос и зубы.

Дозревающая и незрелая тератома – наличие элементов с более низкой степенью дифференциации, характеризуется большей частотой малигнизации.

Гормонпродуцирующие опухоли яичника

Относят:

- гранулезоклеточные опухоли;
- текабластомы;
- арренобластомы.

Отличительная особенность – выраженная гормональная деятельность.

Гранулезоклеточная опухоль (фолликулома)

Большей частью она бывает односторонней. Снаружи покрыта капсулой неравномерной консистенции, на разрезе – имеет солидное или ячеистое строение, ячейки разной величины выполнены жидкостью грязно-бурого цвета, в толще стромы опухоли встречаются эпителиальные образования в виде круглых или овальных гнезд, напоминающих фолликулы.ГКО чаще всего возникают в климактерическом и старческом возрасте, есть наблюдения и у девушек, не достигших половой зрелости. Основные клинические симптомы: длительные, обильные, беспорядочные кровотечения и увеличение молочных желез, у девушек – преждевременное половое созревание. Симптомы обусловлены резко повышенным выделением эстрогенных гормонов.

Текабластома – опухоль, развившаяся из тека-ткани яичника, является феминизирующей, с выраженным эстрогенным действием. Встречается редко, преимущественно у пожилых женщин.

Арренобластома – опухоль обычно маскулинизирующего действия, реже – феминизирующего. Встречается у женщин 20-35 лет, сопровождается симптомами дефиминизации (аменорея, бесплодие, атрофия молочных желез), сменяющихся затем явлениями вирилизации (оволосение по мужскому типу, снижение тембра голоса, гипертрофия клитора). Чаще всего она доброкачественна.

Рак яичников

По своей распространенности рак яичников занимает **седьмое место** среди разновидностей рака, актуальных для женщин. Чаще всего течение заболевания характеризуется собственной незаметностью, причем признаки, указывающие на него, проявляются уже тогда, когда рак в значительной степени подвергся распространению. Примечательно, что рак яичников, симптомы которого характеризуются подобной их особенностью, обнаруживается на начальной стадии лишь у трети женщин.

Причины рака яичников. На сегодняшний день причины, вызывающие рак яичников, все также неизвестны. В числе возможных вариантов называют генетические факторы и гормональные изменения, а также общее состояние, характеризующее окружающую среду. Примечательно, что использование оральных контрацептивов женщинами указывает на низкую степень подверженности подобного рода новообразованиям.

Рак яичников представляет собой группу различного типа новообразований, возникающих в различных тканях в яичниках. Самый распространенный тип рака – это тот, при котором распространение раковых клеток происходит вдоль поверхности яичников. В этой области чаще всего обнаруживают доброкачественные опухоли и кисты. Преимущественно рак яичников возникает при перименопаузе или при постменопаузе.

Кроме того, **повышенная степень риска** возможного развития рака возникает у женщин с диагнозом бесплодие, у женщин, поздно родивших первенца и у женщин, у которых поздно наступила менопауза. Увеличение риска возможного развития рака в данной области актуально при наличии в семейном или в собственном анамнезе рака молочной железы, эндометрия или толстой кишки. Учитывая тот факт, что начальную стадию определить практически невозможно, постановка диагноза происходит достаточно поздно. Ранняя диагностика не предусматривает конкретного скрининг-теста. Дать точного определения относительно наличия данного заболевания не могут даже регулярные осмотры в области таза, анализы крови и ультразвуковые исследования, ориентированные по своей сути на обнаружение на ранних стадиях рака яичников.

Рак яичников: виды заболевания. Как известно, женщина имеет два яичника, которые располагаются с обеих сторон таза. Ими вырабатываются женские гормоны (прогестерон и эстроген), а также яйцеклетки. Сами яичники покрыты эпителиальными клетками, причем подавляющее большинство опухолей развивается именно за счет клеток покрывного

эпителия. В соответствии с источником происхождения спецификой, **различают такие виды рака** как рак первичный, вторичный, а также метастатический рак.

Первичный рак (эндометриоидный рак). Он преимущественно является в двусторонним, нередко солидным строением при этом опухоли характеризуются собственной бугристостью и плотностью, значительные размеры достигаются лишь в редких случаях. Характерно нередкое сочетание первичного рака яичниковс первичным раком эндометрия.

В гистроструктуре могут определятся очаги железистого рака, а также располагающегося очагов эпителия плоского типа. Чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста.

Рак яичника **вторичный**. Преимущественно развивается на фоне пролиферирующих кистом, которые представляют собой опухоли доброкачественного характера. Характеризуются кистозные опухоли различными размерами и могут достигать гигантских размеров. Их содержимым может быть прозрачная водянистая жидкость, слизь или смазкоподобное вещество. Чаще всего вторичный рак развивается в серозных пролиферирующих кистомах, в разрастаниях папиллярного типа, сходных по виду с цветной капустой при частичном заполнении ими полости кисты. Как правило, серозный рак возникает в возрасте в пределах 40-60 лет, а рак муцинозный в возрасте после 60 лет.

Рак яичника метастатический. Данный вид рака может образоваться из рака любого органа, в том числе половых органов. Однако наиболее частыми метастазами в яичник являются раки желудка и кишечника. Опухолевые клетки оттуда заносятся через ток крови или же вдоль лимфатических путей (ретроградно).

Метастатический рак характеризуется быстрым разрастанием, а также более злокачественным течением, тяжелой клинической картиной. Нередко поражение распространяется на оба яичника. На брюшину малого таза опухоль переходит довольно рано, при этом образуются многочисленные опухолевые бугристые узлы.

Гистологические типы злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2003):

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,

- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходно-клеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальныя карцинома,
- недифференцированная карцинома.

Симптомы, определяющие клиническую классификацию. В соответствии с конкретной стадией, рак яичников обладает определенной симптоматикой и особенностями.

- **I стадия** – наблюдается ограничение опухоли одним лишь яичником.
- **II стадия** – поражение опухолью одного или обоих яичников при одновременном ее распространении на органы таза и лимфатические узлы таза.
- **III стадия** – опухоль поражает один или оба яичника, матку, возникают метастазы вдоль брюшины за пределами таза, кроме того, в комплексе или в отдельности, поражаются также забрюшинные лимфатические узлы.
- **IV стадия** – опухоль поражает один или на оба яичника, проявляются в метастазы отдаленных органах (печень, легкие, головной мозг, кости).

Стадии болезни:

1 стадия – опухоль ограничена яичником

1а – капсула интактна, один яичник

1б – оба яичника, капсула интактна

1с – разрыв капсулы, опухоль на поверхности, злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшинной полости

2 стадия – распространение опухоли на малый таз

2а – матка, трубы

2б – другие ткани таза

2с – злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшинной полости

3 стадия – внутрибрюшинные метастазы за пределами таза и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах

3а – микроскопически определяемые внутрибрюшинные метастазы

3б – макроскопически определяемые внутрибрюшинные метастазы до 2 см

3с – внутрибрюшинные метастазы более 2-х см и/или метастазы в регионарных лимфоузлах

4 стадия – отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные)

Метастазирование в лимфатические узлы происходит по ходу сосудов – параортальные лимфатические узлы, по ходу внутренней подвздошной вены и артерии, отдаленные органы.

Стадирование рака яичников по TNM и FIGO* (7-е изд., 2010)

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется.
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T1	I	Опухоль ограничена яичниками.
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток васцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток васцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

TNM	FIGO	
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределамитаза.
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении.
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых лимфоузлах)
T 4M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). *Примечание:* метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV.

Симптомы. Рак яичников характеризуется неспецифическими симптомами, как правило, маскируясь под те или иные распространенные заболевания. В частности, таковыми могут выступать заболевания пищеварительной системы или же заболевания, возникающие в области мочевого пузыря. Зачастую ставится ложный диагноз по причине сходной симптоматики, при этом диагностирование рака возникает на более поздней стадии его развития. Основная особенность рака заключается в постоянном наличии конкретных симптомов или постепенном их усугублении. К примеру, заболевания пищеварительной системы, за которые изначально можно принять рак, располагают определенной периодичностью собственных проявлений, в то время как при раке симптомы, как мы отметили, могут и присутствовать постоянно, и усугубляться.

Наиболее **частыми симптомами** выступают следующие проявления:

- ощущение переедания, вздутия живота или его вспучивание;
- позывы к немедленному мочеиспусканию;

– боли в области таза, ощущение дискомфорта;
– метеоризм;
– тошнота;
– несварение желудка в постоянном режиме;
– повышение частоты мочеиспусканий;
– увеличение в объемах талии;
– ухудшение аппетита;
– быстрое изменение веса (в большую или в меньшую сторону);
– болезненные ощущения при половом акте;
– боли в области поясницы, внизу живота.
– большинство женщин при данном диагнозе сталкивается также и с симптомами неспецифического характера, в числе которых чаще всего возникает **диспепсия, преждевременное насыщение употребляемой пищей, вздутие живота, поясничные боли, боли, вызываемые скоплением газов.**

Более **поздние стадии рака** характеризуются проявлениями симптомов в виде **тазовой боли и анемии, увеличения живота из-за опухоли, кахексии**. Основной симптом, указывающий на рак, определяется при проведении осмотра либо специального исследования. Заключается он в синдроме «плюскатней», характерный признак этого заключается в синдроме патологических выделений, при которых в мокроте и в испражнениях появляется кровь. Этот симптом актуален как при больших в размерах опухолях, так и в опухолях небольших.

Лечение рака яичников. Для лечения данного заболевания используются хирургические методы лечения, химиотерапия (в т.ч. и гормонотерапия), а также лучевые методы. Основной метод при этом заключается в хирургическом вмешательстве, второе место в этом случае закреплено за химиотерапией, которая проводится в комбинации с хирургическим лечением. Лучевая терапия малоэффективна, потому она актуальна в комбинации с перечисленными методами лечения заболевания. Гормональная терапия в данном случае носит вспомогательный характер. При подозрении на рак яичников требуется консультация врача онколога или гинеколога.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. В состав хирургической ножки яичника не входит:

а) воронко-тазовая связка;

б) собственная связка яичника;
в) мезовариум;
г) труба;
д) круглая связка.
Эталон ответа: Д.

2. Кистомы яичников:
а) это доброкачественные опухоли;
б) увеличиваются в размере вследствие пролиферации клеток;
в) имеют капсулу;
г) могут малигнизироваться;
д) все перечисленное верно.
Эталон ответа: Д.

3. При небольшом кровотечении из яичника, обнаруженном лапароскопически, производится:
а) лапаротомия и ушивание яичника;
б) диатермокоагуляция яичника под контролем лапароскопии;
в) лапаротомия и резекция яичника;
г) лапаротомия и удаление придатков матки на стороне поражения.
Эталон ответа: Б.

4. Типичным осложнением поперечного надлобкового доступа является ранение:
а) кишечника;
б) мочевого пузыря;
в) мочеточника;
г) правильные ответы а) и б);
д) все ответы правильные.
Эталон ответа: Б.

5. К опухолевидным образованиям яичников относят все перечисленные ниже, кроме:
а) дермоидной кисты;
б) фолликулярной кисты;
в) кисты желтого тела;
г) тека-лютеиновой кисты.
Эталон ответа: А.

6. Какое осложнение наиболее часто встречается при доброкачественных опухолях яичников?

а) перекрут ножки опухоли;
б) кровоизлияние в полость опухоли;
в) разрыв капсулы;
г) нагноение содержимого;
д) сдавление соседних органов.

Эталон ответа: А.

7. К гормонально-активным опухолям яичников относят все перечисленные ниже, кроме:

а) гранулезоклеточной опухоли;
б) дисгерминомы;
в) тека-клеточной опухоли;
г) арренобластомы.

Эталон ответа: Б.

8. Наиболее информативно в дифференциальной диагностике между миомой матки и опухолью яичника:

а) двуручное влагалищное исследование;
б) УЗИ;
в) проба с пулевыми щипцами;
г) лапароскопия;
д) зондирование полости матки.

Эталон ответа: Г.

9. Гидроторакс – одно из клинических проявлений:

а) гранулезоклеточной опухоли;
б) дисгерминомы яичника;
в) фибромы яичника;
г) муцинозной цистаденомы;
д) зрелой тератомы.

Эталон ответа: В.

10. При операции по поводу параовариальной кисты производится:

а) вылущивание кисты;

б) удаление придатков на стороне поражения;

в) удаление яичника на стороне поражения;

г) резекция яичника на стороне поражения.

Эталон ответа: А.

11. Характерные особенности кист яичников:

а) ретенционные образования;

б) увеличиваются в размере вследствие пролиферации клеток;

в) не имеют капсулы;

г) могут малигнизироваться;

д) все перечисленное выше верно.

Эталон ответа: А.

12. Поперечный надлобковый доступ по сравнению с нижнесрединным имеет все преимущества кроме:

а) меньшего риска эвентерации при воспалительных послеоперационных осложнениях;

б) лучшего косметического эффекта;

в) технической простоты исполнения;

г) возможности раннего вставания и более активного поведения больной в послеоперационном периоде;

д) меньшей вероятности развития послеоперационных грыж.

Эталон ответа: В.

13. При перекруте ножки опухоли яичника наблюдаются:

а) сильные боли внизу живота;

б) неподвижная, резко болезненная опухоль в малом тазу при бимануальном исследовании;

в) симптомы раздражения брюшины на стороне опухоли;

г) все ответы правильные.

Эталон ответа: Г.

14. Лечение доброкачественных опухолей яичника в детском и пубертатном возрасте заключается:

а) в проведение курса химиотерапии;

б) в назначении гормонотерапии;

в) в двухстороннем удалении придатков;

г) в резекции пораженного яичника;
д) в надвлагалищной ампутации матки с придатками;
Эталон ответа: Г.

15. Обследование по поводу опухоли яичника может включать:
а) рентген желудка;
б) ректороманоскопию;
в) гормональную кольпоцитологию;
г) цитологическое исследование мазков-соскобов с шейки матки;
д) флебографию.
Эталон ответа: А.

16. Согласно современным гипотезам ведущее место в генезе опухолей яичника отводится:
а) нарушению гормонального баланса в системе «гипофиз-яичник»;
б) частым беременностям;
в) гормональной контрацепции;
г) внутриматочной контрацепции;
д) вирусному инфицированию.
Эталон ответа: А.

17. Хирургическая ножка опухоли яичника включает:
а) маточную трубу;
б) собственную связку яичника (lig. ovarii proprium);
в) связку, подвешивающую яичник (lig. suspensorium ovarii);
г) круглую маточную связку (lig. teresuvari);
д) кардинальную связку (lig. cardinale).
Эталон ответа: А, Б, В.

18. Симптомокомплекс, характерный для гранулезоклеточной опухоли яичника, включает:
а) галакторею;
б) маскулинизацию больной;
в) преждевременное развитие вторичных половых признаков;
г) кровотечение в менопаузе;
д) снижение либидо.
Эталон ответа: В, Г.

19. Операцией выбора при доброкачественной опухоли яичника в пре- и постменопаузе является:

а) резекция яичника;

б) удаление придатков со стороны поражения;

в) двухсторонее удаление придатков;

г) надвлагалищная ампутация матки с придатками;

д) надвлагалищная ампутация матки с придатками и оментэктомия.

Эталон ответа: Г.

20. Виды рака яичников?

а) первичный;

б) вторичный;

в) метастатический рак.

Эталон ответа: А, Б, В.

21. Для лечения рака яичников используются

а) хирургические методы лечения;

б) химиотерапевтические методы;

в) лучевые методы.

Эталон ответа: А, Б, В.

Студент должен знать:

1. Этиопатогенез доброкачественных новообразований яичников.
2. Гистологическую классификацию доброкачественных опухолей.
3. Классификацию опухолевидных образований яичников.
4. Методы диагностики опухолевидных образований.
5. Врачебную тактику при обнаружении истинной опухоли и опухолевидного образования придатков.
6. Технику оперативных вмешательств при опухолях придатков.

Студент должен уметь:

1. Собрать правильно гинекологический анамнез.
2. Диагностировать опухолевидные образования придатков при влагалищном исследовании.
3. Наметить план дальнейшего обследования больной.
4. Интерпретировать результаты ультразвукового сканирования (дифференцировать опухолевидное образование с истинной опухолью).

5. Оказать помощь больной с перекрутом ножки опухоли яичника на догоспитальном этапе.

Студент должен владеть:

1. Сбором гинекологического анамнеза.
2. Диагностикой опухолевидных образований придатков при влагалищном исследовании.
3. Назначением плана обследования больной с опухолями яичников.
4. Интерпретацией результатов ультразвукового сканирования (дифференцировать опухолевидное образование с истинной опухолью).

Литература

1. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.: ил.
2. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.: ил.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников. – М.: ООО «Мед. инф. аг.», 2006. – 72 с.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008. – 208 с.
6. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г.Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
7. Гинекология от пубертата до постменопаузы / под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 491 с.
8. Вишневкий А.С. Гиперпластический синдром в гинекологии: монография. – СПб.: Информ-Мед, 2013. – 188 с.
9. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. – М.: НГМА, 2003. – 183 с.
10. Гинекология : учебно-методическое пособие / под ред. Л. И. Трубниковой. – Ульяновск : УлГУ, 2009.

11. Воспалительные заболевания неспецифической этиологии. ВЗОМТ

Цель занятия: Изучить этиологию, классификацию, клинику, диагностику и методы лечения неспецифичских воспалительных заболеваний.

Место занятия: Учебная комната, гинекологическое отделение, смотровой кабинет, симуляционный класс.

Наглядные пособия: истории болезни, таблицы, слайды, рисунки.

Инструменты: влагалищные зеркала, пулевые щипцы, корнцанги.

Содержание занятия

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают 1-е место среди всей гинекологической патологии. 40% больных в стационаре – больные с ВЗПО. Рост связан с sex-революцией. Повышается рост трансмиссивных инфекций, то есть инфекций, передающихся половым путем. В 99% инфекция попадает в женские половые органы половым путем.

Классификация ВЗПО

1. По клиническому течению:

а) острые с выраженной клинической симптоматикой;

б) подострые со стертыми проявлениями;

в) хронические.

2. По локализации патологического процесса:

а) воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта – вульвит, вульвовагинит, бартолинит, кольпит, эндоцервицит;

б) воспалительные заболевания верхнего отдела полового тракта – эндометрит, сальпингоофорит, параметрит, пельвиоперитонит.

Этиология

Возбудителями воспалительных заболеваний женских половых органов являются условно патогенные микроорганизмы – стафилококки, кишечная палочка, стрептококк, протей, анаэробная, аэробная инфекция, грибы (Candida, актиномицеты), клебсиелла, коринебактерии (гарднерелы); патогенные микроорганизмы – вирусы.

В настоящее время возбудителями воспалительных заболеваний часто являются ассоциация микроорганизмов.

Пути распространения

Микроорганизмы попадают в половые пути в 99% случаев восходящим путем, но существует лимфогенный и гематогенный пути распространения.

Механизм реализации переноса инфекции:

1. Переносчиками инфекции являются сперматозоиды. Они обладают отрицательным зарядом, который притягивает возбудителей. Жгутиковые – трихомонады – также являются переносчиками инфекции.

2. Существует и пассивный путь распространения инфекции. Попадают микроорганизмы активно – половым путем, а затем пассивно распространяются по гениталиям.

Факторы, способствующие распространению инфекции:

1. Внутриматочные вмешательства: аборты, диагностические выскабливания, гистеросальпингография, зондирование полости матки, введение и удаление внутриматочного контрацептива, а также роды и выкидыши.

2. Переохлаждение.

3. Ослабление защитных сил организма при наличии хронической инфекции.

Физиологические защитные барьеры:

Влагалище и его содержимое:

– многослойный плоский эпителий, выстилающий стенки влагалища;

– сапрофитная микрофлора влагалища, представленная палочками Дедерляйна и другими лактобактериями, которые создают кислую среду во влагалище, препятствующую разомножению патогенных микроорганизмов;

– цервикальная слизь – бактерицидная пробка цервикального канала. Слизь играет огромное значение по предупреждению генерализации инфекции, в ней имеются неспецифические антитела, как факторы защиты. За счет изменения своей вязкости она препятствует проникновению микробов. На протяжении маточного цикла вязкость цервикальной слизи изменяется: уменьшается в середину менструального цикла, что облегчает проникновение сперматозоидов и процесс овуляции. Прием оральных контрацептивов обеспечивает увеличение вязкости цервикальной слизи, затрудняет проникновение сперматозоидов в вышележащие отделы гениталий;

– контрацепция. Прием оральных контрацептивов, особенно женщинами с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий снижает риск развития рецидивов;

– эндометрий: функциональный слой эндометрия ежемесячно отторгается и вместе с ним проникшие в полость матки микроорганизмы элиминируют наружу.

ВУЛЬВИТ (vulvitis) – воспаление наружных женских половых органов. Различают первичный и вторичный вульвит. Первичный вульвит возникает в результате травмы с последующим инфицированием травмированных участков. Возникновению травмы может способствовать зуд наружных половых органов, наблюдаемый при диабете, гельминтозах, недержании мочи, кожных заболеваниях (пиодермия, фурункулез) и др. Вторичный вульвит у женщин возникает при наличии воспалительного процесса во внутренних половых органах. Патологические выделения из влагалища, шейки матки нарушают эпителиальный покров вульвы и тем самым создаются благоприятные условия для проникновения микробов (стафилококки, кишечная палочка, стрептококки и др.). Предрасполагающим к развитию вульвита фактором является гипофункция яичников.

Клиника. Различают острый и хронический вульвит. Острый процесс сопровождается отечностью тканей, диффузной гиперемией, гнойными выделениями, гиперемией области паховых складок, внутренней поверхности бедер, иногда увеличением паховых лимфатических узлов, куда в основном оттекает лимфа из наружных половых органов. Нередко вульвит сочетается с острыми кондиломами, расположенными в области половой щели и заднего прохода. Больные предъявляют жалобы на жжение и зуд наружных половых органов, особенно после мочеиспускания, гнойные выделения, боли при движениях. При поражении вульвы кишечной палочкой выделения жидкие с неприятным запахом, желтовато-зеленого цвета, при стафилококковом поражении бели густые, желто-белого цвета. Хронический вульвит характеризуется зудом, жжением, гиперемией, но эти проявления заболевания носят стертый характер.

Диагностика. Диагноз основывается на данных анамнеза (действие производственной пыли, нарушение правил половой гигиены, химические и физические воздействия), анализе жалоб, результатах гинекологического осмотра, данных бактериоскопического и бактериологического исследований отделяемого вульвы. Диагноз подтверждается при кольпоскопии.

Лечение. Комплексное, включает применение местных и общеукрепляющих средств. Показано лечение сопутствующих заболеваний (диабет, гнойничковые поражения, гельминтозы, цервицит), на фоне которых нередко развивается вульвит. При остром вульвите необходимо соблюдать постельный режим, воздерживаться от половой жизни, 2-3 раза в день проводить туалет наружных половых органов раствором антисептиков (диоксидина 0,5% раствор; фурацилина 1:5000; перманганата калия

1:6000 – 1:8000 и др.), а также назначают сидячие ванночки и промывание влагалища настоем трав (ромашки, календулы, шалфея, зверобоя) 2-3 раза в день по 10 мин. С учетом выделенной микрофлоры назначают антибактериальные препараты. Предпочтение отдается комплексным лекарственным средствам, эффективным в отношении многих патогенных бактерий, грибов, трихомонад – полижинаксу, тержинану в виде свечей во влагалище по 1 ежедневно в течение 10 дней. После стихания воспалительных изменений местно применяют мази с витаминами А, Е, солкосерил, актовегин, облепиховое масло, масло шиповника и др. для ускорения репаративных процессов. При выраженном зуде вульвы используют антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил и др.), местноанестезирующие средства (5% анестезиновая мазь).

БАРТОЛИНИТ (bartholinitis) – воспаление большой железы преддверия влагалища. Воспалительный процесс в цилиндрическом эпителии, выстилающем железу, и окружающих тканях быстро приводит к закупорке ее выводного протока с развитием абсцесса.

Клиника. При бартолините пациентка предъявляет жалобы на боли в месте воспаления. Определяются гиперемия и отек выводного протока железы, гнойное отделяемое при надавливании, которое берут для бактериоскопического и бактериологического исследования. Формирование абсцесса приводит к ухудшению состояния. Появляются слабость, недомогание, головная боль, боли при ходьбе, озноб, повышение температуры до 39 °С, боли в области железы становятся резкими, пульсирующими. При осмотре отмечают отек и гиперемию в средней нижней третях большой и малой половых губ на стороне поражения, болезненное опухолевидное образование, закрывающее вход во влагалище. Хирургическое или самопроизвольное вскрытие абсцесса приводит к улучшению состояния и постепенному исчезновению симптомов воспаления.

Лечение бартолинита сводится к назначению антибиотиков с учетом возбудителя, симптоматических средств. Местно назначают сидячие ванночки с антисептиками, аппликации противовоспалительных мазей (левомиколь), пузырь со льдом, который прикладывают на 1 ч с перерывами по 30 мин 3-4 раза. При улучшении состояния на 7-14-й день на область патологического очага назначаю УФ-лучи, УВЧ или микроволны сантиметрового диапазона. При образовании абсцесса бартолиновой железы показано хирургическое лечение – вскрытие абсцесса с формированием искусственного протока путем подшивания краев слизистой оболочки железы к краям

кожного разреза (марсупиализация). После операции швы обрабатывают антисептическими растворами в течение нескольких дней.

КОЛЬПИТ (colpitis) – воспаление слизистой оболочки влагалища, одно из самых частых заболеваний у пациенток репродуктивного периода, вызывается различными микроорганизмами, может возникнуть в результате действия химических, аллергических, термических, механических факторов.

Клиника. В острой стадии заболевания больные жалуются на зуд, жжение в области влагалища, гнойные или серозно-гнойные выделения из половых путей, боли во влагалище при половом акте (диспареуния). Кольпит нередко сочетается с вульвитом, эндоцервицитом, уретритом. При гинекологическом осмотре обращают на себя внимание отечность и гиперемия слизистой оболочки влагалища, которая легко кровоточит при прикосновении, гнойные наложения и точечные кровоизлияния на ее поверхности. При тяжелом течении заболевания происходит десквамация эпителия влагалища с образованием эрозий и язв, В хронической стадии зуд и жжение становятся менее интенсивными, возникают периодически, основной жалобой остаются серозно-гнойные выделения из половых путей. Гиперемия и отек слизистой оболочки уменьшаются, в местах эрозий могут образовываться инфильтраты сосочкового слоя влагалища в виде точечных возвышений над поверхностью (гранулярный кольпит).

Диагностика кольпита основывается на жалобах, данных анамнеза, гинекологического осмотра. Дополнительным методом исследования является кольпоскопия, помогающая обнаружить слабовыраженные признаки воспалительного процесса. Для выявления возбудителя заболевания используют бактериологическое и бактериоскопическое исследование выделений из влагалища, уретры, цервикального канала.

Лечение кольпитов должно быть комплексным, направленным, с одной стороны, на борьбу с инфекцией, а с другой – на устранение сопутствующих заболеваний. Этиотропная терапия заключается в назначении антибактериальных препаратов, воздействующих на возбудителей заболевания. С этой целью используют как местную, так и общую терапию. Назначают промывания или спринцевания влагалища антисептическими растворами, отварами трав 2-3 раза в день, раствором хлорофиллипта (1 столовая ложка 1% спиртового раствора на 1 л воды). Длительное спринцевание (более 3-4 дней) не рекомендуется, поскольку нарушает восстановление естественного биоценоза и нормальной кислотности влагалища. При си-

нильных кольпитах целесообразно местно использовать эстрогены, способствующие повышению биологической защиты эпителия, – овестин в свечах, мазях.

Антибиотики и антибактериальные средства применяют в виде свечей, вагинальных таблеток, мазей, гелей. Широкое распространение для лечения кольпитов получили комплексные препараты тержинан, полижинакс, гиналгин, нео-пенотран форте, гексикон и др. При анаэробной и смешанно инфекции эффективны бетадин, флагил, клион, метронидазол, далацин, клиндацин. Местное лечение часто комбинируют с общей антибиотикотерапией с учетом возбудителя заболевания.

После антибактериальной терапии назначают эубиотики (бифидумбактерин, лактобактерин, биовестин), восстанавливающие естественную микрофлору и кислотность влагалища.

ЭНДОЦЕРВИЦИТ (endocervicttis) – воспаление слизистой оболочки канала шейки матки. Возбудителем являются стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, энтерококки, гонококки, вирусы, кандиды. Возникновению эндоцервицита способствуют разрывы шейки матки, происшедшие во время родов, абортов, заболевания других отделов половой системы (кольпиты, сальпингоофориты, псевдоэрозии шейки матки и др.).

Клиника. В острой стадии больные предъявляют жалобы на появление слизисто-гнойных или гнойных белей, иногда тянущие боли в нижних отделах живота и пояснице. Повышения температуры обычно не наблюдается. При осмотре с помощью зеркал отмечаются гиперемия вокруг наружного зева и мутные (примесь лейкоцитов) выделения из канала шейки матки. В хронической стадии больные жалоб не предъявляют, редко отмечают выделение слизистого характера из половых путей. При длительном течении заболевания шейка матки гипертрофируется, нередко возникает псевдоэрозия.

Диагностика. Основывается на данных клинической картины и кольпоскопии. Реже приходится прибегать к цитологическому и морфологическому исследованию биоптата, полученного из наиболее измененного участка.

Лечение. В острой стадии назначают антибиотики с учетом чувствительности возбудителей заболевания. Местное лечение противопоказано из-за риска восходящей инфекции. В хронической стадии при фоновых заболеваниях шейки матки после санации половых путей применяют хирургические методы – криодеструкцию, радиохирургию, лазеротерапию, диа-

термокоагуляцию, конизацию шейки матки. При возникновении эндоцервицита на фоне разрывов шейки матки, после противовоспалительного лечения показана пластическая операция шейки матки.

ИСТИННАЯ ЭРОЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ (erosio vera) – отсутствие покровного эпителия на том или ином участке влагалищной части шейки матки, которое встречается сравнительно редко и преимущественно в старшем возрасте. Воспалительные процессы, неосторожное исследование могут привести к десквамации многослойного плоского эпителия и возникновению истинной эрозии шейки матки, выявляемой при гинекологическом исследовании. Истинная эрозия имеет неправильно-округлую форму, ярко-красный цвет, при прикасании легко кровоточит, расположена ниже уровня многослойного плоского эпителия; по периферии иногда определяется край отслоившегося эпителия; дно представляет собой соединительную ткань с многочисленными субэпителиальными сосудами, отечную, с выраженной мелкоклеточной инфильтрацией лейкоцитами. Истинная эрозия может эпителизироваться полностью либо покрыться цилиндрическим эпителием с образованием псевдоэрозии.

Диагностика. Основывается на данных клинической картины, кольпоскопии, цитологического исследования. Реже приходится прибегать к морфологическому исследованию биоптата, полученного из наиболее измененного участка шейки матки. У пожилых женщин следует в первую очередь исключить рак шейки матки.

Лечение. При истинных эрозиях сводится к терапии сопутствующих заболеваний, которые способствовали их возникновению. Местно применяют тампоны с облепиховым маслом, рыбьим жиром, спринцевания 2% раствором бикарбоната натрия.

ЭНДОМЕТРИТ – воспаление слизистой оболочки матки с поражением как функционального, так и базального слоя.

Острый эндометрит, как правило, возникает после различных внутриматочных манипуляций – абортов, выскабливаний, введения внутриматочных контрацептивов, а также после родов. Воспалительный процесс может быстро распространиться на мышечный слой (эндомиометрит), а при тяжелом течении поражать всю стенку матки (панметрит).

Клиника. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела, появления болей внизу живота, озноба, гнойных или сукровично-гнойных выделений из половых путей. Острая стадия заболевания продолжается 8-10 дней и заканчивается, как правило, выздоровлением. Реже происходит генерализация процесса с развитием осложнений (параметрит,

перитонит, тазовые абсцессы, тромбофлебит вен малого таза, сепсис) или воспаление переходит в подострую и хроническую форму.

Диагностика. Гинекологический осмотр позволяет выявить увеличенную, мягковатой консистенции, болезненную или чувствительную матку, особенно в области ребер матки (по ходу крупных лимфатических сосудов). В клиническом анализе крови выявляются лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, ускорение СОЭ. При ультразвуковом сканировании определяется утолщение М-эха. Эндоскопическая картина при гистероскопии зависит от причин, вызвавших эндометрит. В полости матки на фоне гиперемированной и отечной слизистой оболочки могут определяться обрывки некротизированной слизистой, элементы плодного яйца, остатки плацентарной ткани, инородные тела (лигатуры, внутриматочный контрацептив и др.).

Хронический эндометрит возникает чаще вследствие неадекватного лечения острого эндометрита, чему способствуют неоднократные выскабливания матки по поводу кровотечений, шовный материал после кесарева сечения, внутриматочные контрацептивы. Хронический эндометрит – понятие клинико-анатомическое. Роль инфекции в поддержании хронического воспаления весьма сомнительна. Вместе с тем, при хроническом эндометрите есть морфологические признаки: лимфоидные инфильтраты, фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий, плазматические клетки, атрофия желез или, наоборот, гиперплазия слизистой оболочки с образованием кист. В эндометрии снижается число рецепторов к половым стероидным гормонам, результатом чего становится неполноценность превращений слизистой оболочки матки в течение менструального цикла.

Клиника. Клиническое течение латентное. К основным симптомам хронического эндометрита относят нарушения менструального цикла – обильные, длительные менструации (гиперполименорея) или метроррагии вследствие нарушения регенерации слизистой оболочки и снижения сократительной способности матки. Больных беспокоят тянущие, ноющие боли внизу живота, серозно-гнойные выделения из половых путей. Нередко в анамнезе есть указания на самопроизвольные аборты (в результате нарушения имплантации плодного яйца).

Диагностика. Хронический эндометрит можно заподозрить на основании данных анамнеза, клиники, гинекологического осмотра (небольшое увеличение и уплотнение тела матки, серозно-гнойные выделения из половых путей), данных УЗИ, микроскопических и микробиологических

исследований. Однако для окончательной верификации диагноза требуется гистологическое исследование эндометрия.

Лечение – комплексное, включающее антибактериальную терапию, дезинтоксикационную, иммуностимулирующую, обработку влагалища и шейки матки, витаминотерапия. Обычно для лечения эндометрита необходима госпитализация в стационар.

САЛЬПИНГООФОРИТ (АДНЕКСИТ) – воспаление придатков матки (трубы, яичника, связок), возникает либо восходящим либо нисходящим путем, вторично с воспалительно-измененных органов брюшной полости (например, при аппендиците) или гематогенно. При восходящем инфицировании инфекция проникает из матки в просвет маточной трубы, вовлекая в воспалительный процесс все слои (сальпингит), а затем у половины больных и яичник (оофорит) вместе со связочным аппаратом (сальпингоофорит). Воспалительный экссудат, скапливаясь в просвете маточной трубы, может привести к слипчивому процессу и закрытию фимбриалъного отдела. Образуются мешотчатые образования маточных труб (сактосальпинксы). Скопление гноя в трубе ведет к образованию пиосальпинкса, серозного экссудата к образованию гидросальпинкса.

При проникновении микроорганизмов в ткань яичника в нем могут образовываться гнойные полости (абсцесс яичника), при слиянии которых происходит расплавление овариальной ткани. Яичник превращается в мешотчатое образование, заполненное гноем (пиовар).

Иногда в области придатков матки образуется воспалительный конгломерат, обнаруживаемый как объемное тубоовариальное образование. Одной из форм осложнения острого аднексита является тубоовариальный абсцесс, возникший в результате расплавления соприкасающихся стенок пиовара и пиосальпинкса.

При определенных условиях через фимбриальный отдел трубы, а также при разрыве абсцесса яичника, пиосальпинкса, тубоовариального абсцесса инфекция может проникнуть в брюшную полость и вызвать воспаление брюшины малого таза (пельвиоперитонит), а затем и других этажей брюшной полости (диффузный или разлитой перитонит) с развитием абсцессов (ректовагинального углубления, межкишечных абсцессов).

Клиника острого салъпингоофорита (аднексита) включает в себя боли внизу живота различной интенсивности, повышение температуры тела до 38-40 °С, озноб, тошноту, иногда рвоту, гнойные выделения из половых путей, дизурические явления. Выраженность клинической симптоматики

обусловлена, с одной стороны, вирулентностью возбудителей, а с другой реактивностью макроорганизма.

При осмотре язык влажный, обложен белым налетом. Пальпация живота может быть болезненна в гипогастральной области. Гинекологическое исследование выявляет гнойные или сукровично-гнойные выделения из цервикального канала, утолщенные, отечные, болезненные придатки матки. При формировании пиосальпинкса, пиовара, тубооваріалъных абсцессов в области придатков матки или кзади от матки могут определяться неподвижные, объемные, болезненные, без четких контуров образования неравномерной консистенции, нередко составляющие с телом матки единый конгломерат. В периферической крови выявляют лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, диспротеинемию. Анализ мочи может показать повышение белка, лейкоцитурию, бактериурию, что связано с поражением уретры и мочевого пузыря. Иногда клиническая картина острого аднексита стертая, но есть выраженные деструктивные изменения в придатках матки.

Диагностика. Бактериоскопия мазков из влагалища и цервикального канала позволяет выявить повышение числа лейкоцитов, кокковую флору, гонококки, трихомонады, мицелий и споры дрожжеподобного гриба. Бактериологическое исследование флоры выделений из цервикального канала далеко не всегда помогает выявить возбудителей аднексита. Более точные результаты дает микробиологическое исследование флоры из содержимого маточных труб и брюшной полости, полученной при лапароскопии, пункции или операции, так как совпадения с флорой цервикалъного канала составляют 10-25%.

При ультразвуковом сканировании могут визуализироваться расширенные маточные трубы. Ценность УЗИ повышается при сформировавшихся воспалительных тубооваріальных образованиях. Свободная жидкость в малом тазу в сочетании с гнойным образованием в придатках матки чаще всего свидетельствует о его разрыве.

Наиболее информативна в диагностике острого аднексита лапароскопия. Лапароскопия позволяет определить воспалительный процесс матки и придатков, его выраженность и распространенность, провести дифференциальную диагностику заболеваний с картиной «острого живота» для определения правильной тактики. При остром сальпингите эндоскопически выявляются отечные гиперемированные маточные трубы, истечение серозно-гнойного или гнойного экссудата из фимбриальных отделов и его

скопление в ректовагинальном углублении. Яичники могут быть увеличены в результате вторичного вовлечения в воспалительный процесс. Пиосальпинкс визуализируется как ретортообразной формы утолщение трубы в ампулярном отделе, стенки трубы утолщены, отечны, уплотнены, фимбриальный отдел запаян, в просвете гной. Пиовар выглядит как объемное образование яичника с гнойной полостью, имеющей плотную капсулу и наложения фибрина. При формировании тубооваривального абсцесса в области придатков матки образуется гнойная полость, имеются обширные спайки между трубой, яичником, маткой, петлями кишечника, стенкой таза. Длительное существование тубооваривального абсцесса приводит к формированию плотной капсулы, отграничивающей гнойную полость (гнойные полости) от окружающих тканей. При разрыве таких гнойных образований на их поверхности имеется перфорационное отверстие, из которого в брюшную полость поступает гной.

Указанные выше изменения внутренних половых органов, выявленные при лапароскопии в случае острого воспаления придатков матки, можно отметить и при чревосечении, производимом с целью удаления очага воспаления. Получение гнойного содержимого из объемных образований придатков матки при их пункции через задний свод влагалища прицельно или под контролем УЗИ также косвенно подтверждает воспалительный характер заболевания.

Хронический аднексит является следствием перенесенного острого или подострого воспаления придатков матки. К причинам хронизации воспалительного процесса следует отнести неадекватное лечение острого аднексита, снижение реактивности организма, свойства возбудителя. Хронический сальпингоофорит сопровождается развитием воспалительных инфильтратов, соединительной ткани в стенке маточных труб и образованием гидросальнинксов. В ткани яичников происходят дистрофические изменения, из-за сужения просвета кровеносных сосудов нарушается микроциркуляция, в результате чего снижается синтез половых стероидных гормонов. Следствием перенесенного острого или подострого воспаления придатков матки становится спаечный процесс в малом тазу между трубой, яичником, маткой, стенкой таза, мочевым пузырем, сальником и петля ми кишечника. Заболевание имеет затяжное течение с периодическими обострениями.

Клиника. Пациентки предъявляют жалобы на тупые, ноющие боли в нижних отделах живота различной интенсивности. Боли могут иррадииро-

вать в поясницу, прямую кишку, в бедро, т.е. по ходу тазовых сплетений, и сопровождаться психоэмоциональными (раздражительность, нервозность, бессонница, депрессивные состояния) и вегетативными нарушениями. Боли усиливаются после переохлаждения, стрессов, менструации. Кроме того, при хроническом салъпингоофорите наблюдаются нарушения менструальной функции по типу менометроррагий, гипоменструалъного и предменструального синдромов, сопровождающиеся ановуляцией или недостаточностью желтого тела. Бесплодие при хроническом аднексите объясняется как нарушением стероидогенеза яичниками, так и трубно-перито. неальным фактором. Спаечный процесс в придатках матки может стать причиной внематочной беременности. Частые обострения заболевания приводят к сексуальным расстройствам – снижению либидо, диспареунии.

Обострения хронического аднексита возникают в связи с усилением патогенных свойств возбудителя, реинфицированием, снижением иммунобиологических свойств макроорганизма. При обострении усиливаются боли, нарушается общее самочувствие, может повышаться температура, отмечаются гнойные выделения из половых путей. Объективное исследование выявляет воспалительные изменения придатков матки различной выраженности.

Диагностика хронического сальпингоофорита бывает чрезвычайно затруднена, поскольку хронические тазовые боли с периодическим усилением встречаются и при других заболеваниях (эндомет-риозе, кистах и опухолях яичника, колитах, тазовых плекситах). Определенную информацию, позволяющую заподозрить хроническое воспаление придатков матки, можно получить при бимануальном исследовании органов малого таза, гистеросальпингографии и гидросонографии. Гинекологический осмотр выявляет ограниченную подвижность тела матки (спаечный процесс), образования вытянутой формы в области придатков матки (гидросальпинкс). Гистеросальпиигография и гидросонография помогают выявить спаечный процесс при трубно-перитонеальном факторе бесплодия (скопление контраста в замкнутых полостях). При длительном течении заболевания с периодическими болями внизу живота при неэффективности антибиотикотерапии следует прибегать к лапароскопии, которая позволяет визуально определить наличие или отсутствие признаков хронического аднексита. К ним относятся спаечный процесс в малом тазу, гидросальпинксы, межсвязочные полости на маточных трубах, заполненных серозным экссудатом (гидатиды).

Лечение – комплексное, включающее антибактериальную терапию с учетом чувствительности бактерий, иммуностимулирующие, дезинтоксикационные препараты, витаминотерапию. Для лечения сальпингоофорита необходима госпитализация в стационар.

ПЕЛЬВИОПЕРИТОНИТ – воспаление брюшины малого таза возникает вторично при проникновении возбудителей из матки или ее придатков. В зависимости от патологического содержимого в малом тазу различают серозно-фибринозный и гнойный пельвиоперитонит.

Клиника. Заболевание начинается остро с появления резких болей внизу живота, повышения температуры тела до 39-40 °С, озноба, тошноты, рвоты, жидкого стула. При физикальном обследовании обращает на себя внимание влажный, обложенный белым налетом язык. Живот вздут, принимает участие в акте дыхания, при пальпации болезнен в нижних отделах, там же в разной степени выражены симптомы раздражения брюшины (симптом Щеткина-Блюмберга) и напряжение передней брюшной стенки. Пальпация матки и придатков при гинекологическом исследовании иногда не удается из-за резкой болезненности, задний свод сглажен из-за скопления экссудата в ректовагинальном углублении.

Диагностика. В общем анализе крови выявляются признаки воспаления. Из дополнительных методов диагностики следует указать на трансвагинальное ультразвуковое сканирование, помогающее уточнить состояние матки и придатков, определить свободную жидкость в малом тазу. Наиболее информативным методом диагностики является лапароскопия. Отмечается гиперемия брюшины малого таза и прилежащих петель кишечника. По мере стихания острых явлений воспаление локализуется в области малого таза в результате образования спаек матки и придатков с сальником, кишечником, мочевым пузырем. При пункции брюшной полости через задний свод влагалища можно аспирировать воспалительный экссудат. Проводят бактериологический анализ полученного материала.

Лечение – комплексное, включающее антибактериальную терапию с учетом чувствительности бактерий, иммуностимулирующую, дезинтоксикационную, витаминотерапию. Следует учитывать, что терапия проводится в условиях стационара с парэнтеральным введением препаратов.

ПАРАМЕТРИТ – воспаление околоматочной клетчатки. Предрасполагающими к возникновению параметрита факторами могут быть расширение канала шейки матки, диагностическое выскабливание, операции на шейке матки, введение ВМС, осложненное травматизацией стенок мат-

ки, удаление интралигаментарно расположенной опухоли, что создает благоприятные условия для проникновения инфекции в параметральную клетчатку. Микробы могут попадать в нее различными путями, но чаще всего по лимфатическим сосудам из матки. В зависимости от топографии клетчатки малого таза параметриты делят на передние, боковые и задние. Наиболее часто встречаются боковые параметриты, при которых воспалительный процесс сверху ограничивается верхним отделом широкой связки, снизу – нижним отделом кардинальных связок, сбоку – стенкой малого таза. При боковом параметрите инфильтрат располагается рядом с боковой поверхностью матки и переходит на боковую поверхность стенки таза. При этом происходит сглаживание бокового свода влагалища и слизистая оболочка под инфильтратом быстро теряет подвижность. При переднем параметрите инфильтрат определяется спереди от матки, сглаживая передний свод; инфильтрат может распространяться на предпузырную клетчатку и переднюю брюшную стенку. Воспаление клетчатки между маткой и прямой кишкой описывается как задний параметрит. Инфильтрат плотно охватывает прямую кишку, нередко вызывая сужение ее просвета.

В клиническом течение параметрита различают три стадии: инфильтрации, экссудации и уплотнения экссудата. В начальной стадии воспаления отмечаются расширение сосудов, периваскулярный отек и мелкоклеточная инфильтрация клетчатки. В стадии экссудации происходит массивный выход из сосудистого русла лейкоцитов и других форменных элементов крови, инфильтрат доходит до стенок таза. Если экссудат нагнаивается, возникает гнойный параметрит, который может сопровождаться прорывом гноя, чаще в прямую кишку или мочевой пузырь.

Если в воспалительный процесс вовлекается мочевой пузырь или прямая кишка, появляются признаки цистита, проктита. СОЭ и количество лейкоцитов увеличены, происходит сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Воспалительный экссудат богат фибриногеном. При превращении фибриногена в фибрин инфильтрат приобретает значительную плотность.

Клиника. Наиболее ранним симптомом параметрита являются боли внизу живота, которые предшествуют появлению инфильтрата; они носят постоянный характер и иррадиируют в крестец и поясницу. Вскоре повышается температура до 38-39 °С; отмечаются учащение пульса, головные боли, жажда, сухость во рту. При влагалищном исследовании определяется только резко выраженная болезненность матки. На 3-4-й день обнаруживают отклонение матки в здоровую сторону или вверх. Отделить ее от ин-

фильтрата невозможно, он становится плотным, неподвижным, крестцово-маточные связки четко не определяются. При распространении процесса больная принимает вынужденное положение (на стороне поражения нога согнута в тазобедренном суставе).

При нагноении параметральной клетчатки состояние резко ухудшается, температура принимает гектический характер, появляется озноб, значительно нарастает лейкоцитоз, увеличивается сдвиг нейтрофилов влево, резко повышается СОЭ. Нагноение параметрального инфильтрата и прорыв гнойника в мочевой пузырь диагностируют на основании исследования мочи и цистоскопии. Прорыв гнойника в прямую кишку устанавливают на основании обнаружения гноя в каловых массах и данных ректоскопии. Важным дифференциально-диагностическим признаком параметрита является притупление перку торного тона над верхней передней подвздошной остью на стороне поражения.

Не смотря на наличие активной клинической картины и выраженного интоксикационного синдрома диагноз ставится только на основании данных бимануального исследования. Слизистая влагалища при пальпации и исследовании сводов не подвижна так как туда распространяется инфильтрация (инфильтрат окутывает матку). Отметим некоторые анатомические особенности: клетчатки с одной стороны ограничивается маткой, с другой – стенкой таза, внизу – влагалищным сводом. Из вышесказанного следует, что шейка матки и матка при параметрите неподвижны. Также неподвижен влагалищный свод. Вышеперечисленные особенности касаются двухстороннего параметрита. При одностороннем параметрите шейка матки отклонена в противоположную сторону. При пальпации матка болезненна. Инфильтрация плотная, болезненная, неподвижная, имеет тугоэластическую консистенцию, идет веером от боковой стенки матки до стенок таза по передней или задней поверхности. Однако в клинике чаще всего наблюдается боковой параметрит.

Диагностика. Основывается на данных анамнеза (предшествующие выкидыши, роды, внутриматочные вмешательства, гинекологические операции) и ректовагинального исследования. Чаше всего параметрит приходится дифференцировать от экссудативного пельвиоперитонита, дифференциальную диагностику также необходимо проводить с пиоваром, тубоовариальным абсцессом. Дифференциальный диагноз проводится для решения вопроса о способе терапии. Оперативное лечение проводится только в случае нагноения инфильтрата (дренирование). Также проводится

дифференциальная диагностика с острым аднекситом, острым сальпингоофоритом, внематочной беременностью, перекрутом ножки опухоли, МКБ, острым пиелонефритом.

Лечение **–** консервативное, комплексное, антибиотикотерапия, общеукрепляющее, десенсибилизирующее. При нагноении параметрия показано хирургическое лечение – дренирование параметрального абсцесса через кольпотомное отверстие.

Общие принципы терапии

Этиотропное лечение:

- Антибиотикотерапия (группа пенициллина: оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин; аминогликозиды: гентамицин, нетилмицин, амикацин; цефалоспорины: цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон; фторхинолоны: ципрофлоксацин, офлоксацин; макролиды: спирамицин, азитромицин, эритромицин; тетрациклины: доксициклин, юнидокс; производные нитромидазола: метронидазол, трихопол, метрогил).
- Детоксикационная терапия (раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и глюкозы, дисоль, трисоль, гемодез, реополиглюкин, реоглюман, глюкозо-новокаиновая смесь, гепарин, фраксипарин).
- Антимикотические препараты (нистатин, леворин, дифлюкан, низорал, орунгал и др.).
- Коррекция кислотно-основного равновесия (5% раствор бикарбоната натрия), коррекция диспротеинемии (плазма, раствор альбумина).
- Антигистаминная терапия (димедрол, супрастин, тавегил, диазолин, пипольфен, кларитин).
- Витаминотерапия (аскарбиновая кислота, токоферола ацетат, В1, В6, В12).
- Противовоспалительные препараты (индометацин, вольтарен, ибубруфен, пироксикам).
- Иммунотерапия (гамма-глобулин, Т-активин, левамизол, тимолин, тимоген, лейкинферон, интерферон,УФО крови, лазеротерапия).
- Физиотерапия (токи УВЧ на область гипогастрии, электрофорез йодистого калия, меди, цинка, магния, фонофорез гидрокортизона, переменные магнитные поля).

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Каковы основные пути распространения инфекции:

а) восходящий;

б) лимфогенный;

в) гематогенный.

Эталон ответа: все вышеперечисленное.

2. Больным с кистой большой железы преддверия влагалища рекомендуется:

а) УФО;

б) лечение только в стадию обострения воспалительного процесса;

в) оперативное лечение вылущивание кисты бартолиниевой железы;

г) правильные ответы а) и б);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: В.

3. Кольпит:

а) может быть одним из проявлений гипофункции яичников;

б) трихомонадной этиологии обычно не имеет характерных клинических признаков;

в) трихомонадной этиологии успешно лечится антибиотиками и сульфаниламидными препаратами;

г) кандидозной этиологии требует лечения полового партнера;

д) в большинстве случаев протекает остро.

Эталон ответа: А.

4. Для острого эндометрита характерно:

а) температура тела 38 °С и выше;

б) боли внизу живота;

в) гнойные или сукровичные выделения из половых путей;

г) болезненность при пальпации в области ребер матки;

д) в клиническом анализе крови лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, лимфопения, повышение СОЭ.

Эталон ответа: все вышеперечисленное.

5. Каковы показания к хирургическому лечению ВЗПО:

а) пиосальпинкс;

в) пиовар;

г) эндометрит.

Эталон ответа: А, В.

6. К основным клиническим симптомам воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта относятся:

а) жжение и зуд половых органов;

б) жжение при мочеиспускании;

в) бели различного характера;

г) боли внизу живота.

Эталон ответа: все вышеперечисленное.

7. При обострении хронического сальпингоофорита по типу невралгии тазовых нервов неэффективно:

а) антибиотикотерапия;

б) электрофорез амидопирина;

в) диадинамические токи;

г) ультрафиолетовая эритемотерапия;

д) амплипульсотерапия.

Эталон ответа: А.

8. Возникновению послеоперационного перитонита способствует все, кроме:

а) недостаточности швов;

б) инфицирования брюшной полости во время операции;

в) некроза ткани культи дистальнее лигатуры (при больших культях);

г) недостаточно тщательного гемостаза;

д) продолжительности операции до 2,5-3 часов.

Эталон ответа: Д.

9. При сформировавшемся гнойном воспалительном образовании придатков матки показано:

а) пункция образования через задний влагалищный свод;

б) хирургическое лечение;

в) терапия пирогеналом;

г) терапия гоновакциной;

д) электрофорез цинка по брюшно-крестцовой методике.

Эталон ответа: Б.

10. Укажите возможные осложнения острого воспаления придатков матки:

а) переход в хроническую форму;

б) генерализация инфекции с развитием местного или разлитого перитонита;

в) абсцедирование;

г) формирование синдрома хронической тазовой боли;

д) все перечисленное выше.

Эталон ответа: Д.

11. При воспалительных заболеваниях женских половых органов отмечается:

а) преобладание ассоциаций микроорганизмов;

б) возрастание числа анаэробов и вирусов;

в) наличие хламидий и микоплазм;

г) правильные ответы б) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Д.

12. К возбудителям неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов относится:

а) стафилококк;

б) хламидии;

в) гонококк;

г) гарднерелла;

д) анаэробы.

Эталоны ответа: А, Д.

Вопросы для самостоятельной работы студентам:

1. Какие основные признаки воспалительного процесса?
2. Как классифицируют воспалительные процессы гениталий неспецифической этиологии?
3. Какие существуют механизмы биологической защиты от воспалительных заболеваний женских половых органов?

4. Каковы особенности возбудителей воспалительных заболеваний половых органов в настоящее время?

5. Каковы основные пути распространения инфекции?

6. Каковы основные клинические симптомы воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта?

7. Каковы данные гинекологического осмотра при воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта?

8. В чем заключаются особенности клинического течения абсцесса бартолиниевой железы?

9. Каковы основные клинические симптомы воспалительных заболеваний верхнего отдела полового тракта?

10. Какие существуют методы диагностики воспалительных процессов внутренних половых органов?

11. Каковы общие принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов?

Литература

1. Гинекология: учебник / Э.К. Айламазян. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 415 с.

2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с. (Серия – «Национальное руководство»).

3. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 880 с.

4. Макаров О.В. Гинекология. Клинические лекции: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

5. Радзинский А.Е. Женская консультация. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

6. Практическая гинекология (Клинические лекции) / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпрессинформ, 2011.

7. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся выделениями из половых путей женщин // Клинические рекомендации / под ред. В.Н. Прилепской и соавт. – М., 2013 – 50 с.

12. Специфические воспалительные заболевания половых органов

Цель занятия: Ознакомить студентов с этиологией, патогенезом, клиникой, диагностикой и лечением специфических воспалительных заболеваний, передающихся половым путём.

Место занятия: Учебная комната, гинекологическое отделение, смотровой кабинет, симуляционный класс, женская консультация.

Наглядные пособия: истории болезни, таблицы, слайды, рисунки.

Инструменты: влагалищные зеркала, пулевые щипцы, корнцанги, кольпоскоп, УЗИ-аппарат.

Содержание занятия

Воспалительные заболевания половых органов у женщин занимают первое место в структуре гинекологической патологии и составляют 60-65% при обращаемости в женские консультации. Рост числа воспалительных заболеваний половых органов во всех странах мира является следствием усиленной миграции населения, изменения полового поведения молодежи, нарушения экологии и снижения иммунитета.

К специфическим воспалительным заболеваниям женских половых органов относятся: трихомониаз, хламидийная инфекция, микоплазмозменная инфекция, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, гонорея, сифилис.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

Урогенитальный трихомониаз – инфекция, передаваемая половым путем, возбудителем которой является *Trichomonas vaginalis*.

Эпидемиология

Trichomonas vaginalis – жгутиковый простейший паразит, вызывающий поражение урогенитального тракта человека.

Урогенитальный трихомониаз является одной из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В структуре всех ИППП трихомониаз занимает одно из первых мест у лиц, обратившихся за специализированной дерматовенерологической, акушерско-гинекологической и урологической помощью по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Показано, что за последние 5 лет отмечено снижение уровня заболеваемости с 167,5 на 100 000 населения в 2008 году до 94,1 на 100 000 населения в 2012 году,

однако среди всех ИППП заболеваемость трихомониазом продолжает оставаться наиболее высокой.

Морфология возбудителя

Trichomonas vaginalis – одвижный одноклеточный микроорганизм размерами 10-20 мкм в длину и 2-14 мкм в ширину. Важной особенностью трихомонад является способность к фагоцитозу микроорганизмов, в том числе гонококков. Однако проведенные исследования не подтвердили выживаемость в трихомонадах хламидий, а средний срок выживаемости микоплазм и уреаплазм составил около 3 ч. Трихомонады быстро теряют жизнеспособность вне человеческого организма. Неустойчивость урогенитальных трихомонад в окружающей среде связана с невозможностью образовывать цисты, что резко ограничивает возможность заражения при непрямом контакте, поэтому вода как фактор передачи инфекции исключается. Трихомонады быстро погибают при воздействии высокой температуры (более 40 °С), прямых солнечных лучей, антисептических средств.

Пути передачи трихомониаза

У взрослых: основной путь передачи – половой. Трихомоноз относится к ИППП. Передача при орально-генитальных контактах не доказана.

У детей основной путь – вертикальный, при прохождении через родовые пути больной матери встречается редко в виде инфицирования трихомонадами влагалища девочек и в более редких случаях – поражения легких у обоих полов. Вопрос о контактно-бытовом инфицировании через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, медицинский инструментарий дискутируется и пока не доказан. Описаны единичные случаи инфицирования при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми.

Факторы риска трихомониаза:

– новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время;
– ИППП в настоящее время или в анамнезе;
– сексуальный контакт с инфицированным партнером;
– отсутствие барьерной контрацепции.

Клиника трихомоноза

Инкубационный период в среднем равен 4-28 дням. Инфекция может персистировать длительное время у женщин, но у мужчин существует, как правило, не дольше 10 дней.

После инфицирования и инкубационного периода в среднем через 2 нед. у мужчин могут развиться уретрит и/или баланопостит, которые не-

редко завершаются самоизлечением. У женщин также могут быть уретрит, вагинит, в некоторых случаях носительство. В 50-75% случаев урогенитальный трихмоноз протекает бессимптомно. Инфекция может поражать только влагалище или уретру пациентки. Наиболее часто урогенитальный трихомоноз у женщин проявляется в виде специфического вагинита. У мужчин в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно.

Трихомонадный вагинит

Поражение влагалища – наиболее частое проявление трихомониаза у женщин.

Характерные симптомы – сильный зуд и обильные «пенистые» слизисто-гнойные выделения из влагалища. Заболевание начинается, как правило, остро.

Трихомонадный уретрит

Поражение уретры выявляют у 90% пациенток с трихомониазом, в то время как только в уретре инфекционный процесс локализуется менее чем в 5% случаев.

Поражения кожи при трихомонадной инфекции у женщин и мужчин. Поражения кожи наружных половых органов встречаются при длительно протекающем трихомонозе в отсутствие лечения. Проявляются в виде красных пятен, поверхностных эрозий и даже язвенных поражений, сопровождающихся жжением и зудом в участках поражения. У женщин протекает в виде вульвита, у мужчин – баланопостита.

Субъективные признаки:

– выделения из половых путей серо-желтого цвета, слизисто-гнойные, нередко пенистые, с неприятным запахом;

– зуд, жжение в области вульвы и влагалища;

– диспареуния;

– дизурия;

– дискомфорт и/или боль в нижней части живота.

Объективные признаки:

– гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища;

– зелено-желтые, жидкие пенистые выделения с неприятным запахом;

– эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер;

– петехиальные кровоизлияния на слизистой оболочке влагалищной части шейки матки («клубничная» шейка матки).

Что такое «клубничная» шейка матки? При поражении шейки матки отмечаются мелкие петехиальные кровоизлияния – так называемая «клубничная» шейка матки, или макулярный кольпит (Strawberry cervix, Colpitis macularis). «Клубничная» шейка матки является специфическим клиническим признаком трихомониаза у женщин и отмечается у 5-10%, а при кольпоскопии выявляется до 45% у женщин с трихомонадным вагинитом. Причина возникновения неизвестна, некоторые исследователи связывают это явление с воздействием токсических продуктов деятельности трихомонад. Обычно pH выделений 5,0-5,5.

Что такое трихомонадоносительство?

Под трихомонадоносительством следует понимать наличие трихомонад в организме человека при отсутствии клинических признаков заболевания. Частота трихомонадоносительства, по данным разных авторов, составляет от 2 до 41%. Истинное число трихомонадоносителей неизвестно. Трихомонадоносительство зависит как от штамма трихомонад, так и от особенностей организма человека. У трихомонадоносителя естественный иммунный ответ на внедрение трихомонадных антигенов, родственных антигенам собственных эритроцитов, развивается в недостаточной степени. Играет свою роль и местный клеточный иммунитет. Трихомонадоносители, как и больные с вялотекущим воспалительным процессом, представляют серьезную опасность в эпидемиологическом отношении, являясь источником распространения трихомониаза. Наиболее часто трихомонадоносительство встречается у мужчин (около 70-80% от всех выявленных лабораторными методами больных).

Осложнения трихомониаза

Установлена связь с разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела. Однако для подтверждения доказательств этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования (С).

Женщины с трихомонадной инфекцией значительно чаще инфицируются ВИЧ-инфекцией и значительно чаще инфицируют ВИЧ-инфекцией своих половых партнеров.

Также установлен более высокий риск инфицирования половыми инфекциями (включая хламидийную, гонококковую инфекции) и онкогенными папилломавирусами женщин с урогенитальным трихомониазом, чем здоровых. Возможно повышение риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду из-за повреждений воспаленной слизистой

влагалища женщины. Возможно повышение риска респираторных и генитальных инфекций новорожденных (С).

ВЗОМТ: влагалищная трихомонада относительно редко поражает цервикальный канал, матку и придатки матки. Ее участие в формировании воспалительных заболеваний малого таза у женщин не доказана, есть данные одного исследования о повышении риска ВЗОМТ и одного исследования о повышении риска трубного фактора бесплодия в 1,9 раза (С).

Возможно повышение риска цервикальной неоплазии и послеоперационных инфекционных осложнений.

Примеры формулировки диагноза

Трихомонадный вульвовагинит.

Трихомонадоносительство.

Диагностика трихомониаза

В идеале все женщины с жалобами на выделения из половых путей должны быть обследованы на *T. vaginalis* (С), в отсутствие такой возможности в обязательном порядке обследование на *T. vaginalis* должны проходить следующие группы женщин:

– при обнаружении *T. vaginalis* при кольпоцитологическом исследовании;

– при обнаружении *T. vaginalis* у полового партнера;

– при отсутствии эффекта в случае эмпирического лечения вульвовагинита;

– при тяжелых или рецидивирующих симптомах вульвовагинита;

– при наличии факторов риска (ИППП в анамнезе, новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время, инъекционные наркотики).

Диагноз трихомониаза устанавливается на данных клинического осмотра и определения возбудителя лабораторными методами.

Лабораторные методы:

– Микроскопическое исследование (мазок из заднего свода влагалища, цервикального канала). Обычно используется световая микроскопия нативного материала или окрашенного акридиновым оранжевы. Метод обладает достаточно низкой чувствительностью (40-70%) и требует исследования мазка сразу после взятия из-за утраты подвижности *T. vaginalis*. Этот метод не следует использовать для диагностики трихомониаза у мужчин; рекомендован культуральный метод исследования выделений, мочи и/или спермы.

– Культуральный метод исследования (чувствительность 95%).

– Полимеразная цепная реакция (чувствительность и специфичность приближаются к 100%). Имеет более высокую диагностическую чувствительность по отношению к *T. vaginalis* у мужчин.

– При подтверждении диагноза «трихомониаз» обязателен скрининг на наличие других ИППП.

Лечение трихомониаза

Показания к терапии трихомониаза:

– положительный результат любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* независимо от наличия симптомов;

– одновременное лечение половых партнеров.

Препараты группы нитроимидазолов являются единственными средствами для лечения урогенитального трихомониаза с доказанной эффективностью (А) при сохранении высокой чувствительности к *T. vaginalis*.

Первая линия терапии (А):

Метронидазол 400-500 мг внутрь 2 раза в сутки 5-7 дней

или

Метронидазол 2 г 1 раз внутрь

или

Тинидазол 2 г 1 раз внутрь.

Общие замечания по фармакотерапии

Пациенты должны избегать употребления алкоголя в течение 24 ч после приема метронидазола и в течение 72 ч после приема тинидазола из-за риска антабусных реакций.

Вследствие высокой частоты поражения уретры и парауретральных желез у женщин рекомендовано использование препаратов системного действия, поэтому использование геля, содержащего метронидазол или другие местные формы нитроимидазолов, не рекомендовано, поскольку он не достигает терапевтических концентраций в уретре и парауретральных железах.

Использование однократной схемы применения метронидазола в дозе 2 г имеет лучший комплаенс со стороны пациентов, но большую частоту неудач терапии, особенно если партнеры лечатся не одновременно. В 20-25% случаев возможно спонтанное излечение от трихомониаза.

Тактика при персистенции/рецидиве трихомонадной инфекции

В большинстве случаев при персистенции и/или рецидиве трихомонадной инфекции оказывается эффективным повторный курс стандартной

терапии. Если повторный курс стандартной терапии оказывается неэффективным и исключены перечисленные выше причины рецидивирования трихомоноза, следует прежде всего исключить герпесвирусную инфекцию. Еще одной причиной неэффективности терапии могут оказаться некоторые микроорганизмы, которые могут обнаруживаться в вагинальном отделяемом, например, β-гемолитический стрептококк. Эти микроорганизмы способны вступать во взаимодействие с метронидазолом, снижая его эффективность. В таких случаях до повторного назначения очередного курса метронидазола с целью элиминации кокковой флоры рекомендовано провести эмпирическую терапию эритромицином или амоксициллином.

В подавляющем большинстве случаев при увеличении дозы метронидазола или при использовании тинидазола происходит элиминация возбудителя. Устойчивость *T. vaginalis* к высоким дозам метронидазола встречается крайне редко. Период полувыведения у тинидазола более продолжительный, чем у метронидазола, а концентрация тинидазола в тканях мочеполовых органов выше таковой для метронидазола. Кроме того, в отношении большинства штаммов *T. vaginalis* минимальная подавляющая концентрация тинидазола ниже, чем метронидазола.

Возможные варианты терапии трихомониаза при неэффективности описанных выше схем:

1. Метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + Метронидазол 1 г во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней.

2. Метронидазол (тинидазол) 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3-5 дней.

Особые ситуации

У женщин во время беременности трихомониаз сопровождается осложнениями исходов беременности, поэтому для их предотвращения лечение беременных при наличии симптомов осуществляется на любом сроке беременности, а при отсутствии симптомов лечение может быть отсрочено до 37 нед. беременности.

Схема лечения:

Метронидазол – 2,0 г внутрь однократно.

Безопасность тинидазола во время беременности не оценивалась.

На время лечения следует воздержаться от грудного вскармливания. Возобновление кормления возможно через 12-24 ч в случае применения метронидазола и через 3 сут. в случае применения тинидазола.

Существует множество доказательств эпидемиологической взаимосвязи ВИЧ-инфекции и *T. vaginalis*. ВИЧ-инфицированные женщины при наличии трихомониаза легче инфицируют партнёра из-за увеличенной вирусной нагрузки в гениталиях, в то же время лечение трихомониаза снижает вирусную нагрузку ВИЧ. Поэтому скрининг на трихомониаз целесообразен всем ВИЧ-позитивным пациенткам.

Контроль излеченности показан всем через 3 мес. после лечения из-за высокой частоты персистенции инфекции.

Схема лечения:

Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутрь.

Скрининг и лечение половых партнеров

Все половые партнеры должны быть обследованы на ИППП и пролечены от трихомоноза независимо от результатов анализа на наличие *T. vaginalis*.

Если у мужчины – партнера женщины с трихомонозом предполагается негонококковый уретрит, ему следует провести терапию против *T. vaginalis* перед постановкой диагноза.

Во время лечения рекомендовано воздержаться от половых контактов до подтверждения излеченности всех половых партнеров.

Контроль излеченности и наблюдение

На основании микроскопического и культурального методов и методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения.

Контроль излеченности на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее, чем через 1 мес. после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования и исчезновении признаков воспаления у исходно симптомных пациентов дальнейшее наблюдение не показано.

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Хламидийная инфекция – инфекция, передаваемая половым путём, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis*.

Классификация:

1. Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта: хламидийный: цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит.

2. Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов.

3. Хламидийный(ые): – эпидидимит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, орхит.

4. Хламидийная инфекция аноректальной области.

5. Хламидийный фарингит.

6. Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации.

7. Хламидийный конъюнктивит.

Этиология и патогенез. *Chlamydia trachomatis* – грамотрицательная внутриклеточная бактерия, относящаяся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Серотипы *Chlamydia trachomatis* A, B, Ba, C – возбудители трахомы; D-K – урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 – венерической лимфогранулемы.

Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). Неуклонный рост выявляемости заболевания в различных странах объясняется внедрением скрининга хламидийной инфекции и использованием чувствительных методов диагностики, таких, как амплификация нуклеиновых кислот.

Распространенность хламидийной инфекции в популяции варьирует в зависимости от возраста, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц более молодого возраста.

Клиническая картина

Пути инфицирования

У взрослых лиц инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным хламидийной инфекцией.

Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта

Женщины

Более чем у 70% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- слизисто-гнойные выделения из уретры и/или половых путей;
- межменструальные кровянистые выделения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;

– отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, эрозии слизистой оболочки шейки матки.

Хламидийная инфекция аноректальной области

У лиц обоего пола, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

– при локальном поражении прямой кишки: зуд, жжение в аноректальной области, незначительные выделения желтоватого или красноватого цвета;

– при локализации процесса выше анального отверстия: болезненные тенезмы, болезненность при дефекации, слизисто-гнойные выделения, нередко с примесью крови, вторичные запоры.

Объективные симптомы:

– гиперемия кожных покровов складок анального отверстия;

– слизисто-гнойное отделяемое из прямой кишки.

Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов

Женщины

Субъективные симптомы:

– вестибулит: незначительные слизисто-гнойные выделения из половых путей, болезненность и отечность в области вульвы;

– сальпингоофорит: боль в области нижней части живота схваткообразного характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;

– эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются пост- и межменструальные скудные кровянистые выделения;

– пельвиоперитонит: резкая боль в животе, тошнота, рвота, слабость, нарушение дефекации.

Объективные симптомы:

– незначительные слизисто-гнойные выделения из половых путей, гиперемия наружных отверстий протоков вестибулярных желез, болезненность и отечность протоков при пальпации;

– сальпингоофорит: при остром течении воспалительного процесса – увеличенные, болезненные при пальпации маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания – незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;

– эндометрит: при остром течении воспалительного процесса – болезненная, увеличенная матка мягковатой консистенции, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания – плотная консистенция и ограниченная подвижность матки;

– пельвиоперитонит: характерный внешний вид – facies hypocratica, гектическая температура тела, гипотензия, олигурия, резкая болезненность живота при поверхностной пальпации, в нижних отделах определяется напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом раздражения брюшины.

Хламидийное поражение парауретральных желез

Субъективные симптомы:

– зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

– слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;

– болезненность во время половых контактов (диспареуния);

– болезненность в области наружного отверстия уретры.

Объективные симптомы:

– слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, наличие плотных болезненных образований величиной с просяное зерно в области выводных протоков парауретральных желез.

Диагностика

Диагностику хламидийной инфекции рекомендовано проводить:

– лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, – при наличии показаний – прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы, суставов;

– при предгравидарном обследовании;

– при обследовании женщин во время беременности;

– при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;

– лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;

– половым партнёрам больных ИППП;

– лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С – через 3-6-9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

– у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);

– у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации *C. trachomatis* методом амплификации РНК (NASBA) – не ранее, чем через 14 дней после окончания приема препаратов, методами амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) – не ранее, чем через месяц после окончания приема препаратов;

2) получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15-20 минут после мочеиспускания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;

4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

Верификация диагноза хламидийной инфекции базируется на результатах лабораторных исследований молекулярно-биологическими методами, направленными на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *C. trachomatis,* с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Чувствительность методов составляет 98-100%, специфичность – 100%. На чувствительность исследования могут влиять различные ингибирующие факторы, вследствие которых возможны ложноотрицательные результаты. Ввиду высокой чув-

ствительности методов предъявляются строгие требования к организации и режиму работы лаборатории для исключения контаминации клинического материала.

Метод выделения *C. trachomatis* в культуре клеток не рекомендуется применять в рутинных исследованиях и для установления этиологии бесплодия.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *C.trachomatis*, микроскопический и морфологический методы недопустимо использовать для диагностики хламидийной инфекции.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

– акушера-гинеколога – при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных, больных хламидийной инфекцией;

– уролога – с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы, при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии эпидидимоорхита, простатита, сопутствующего уретриту;

– офтальмолога, оториноларинголога, проктолога, ревматолога, у детей – неонатолога, педиатра – с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования.

Дифференциальный диагноз

Симптомы хламидийной инфекции не являются специфичными, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других урогенитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

Дифференциальный диагноз хламидийной инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичника, заболеваниями органов брюшной полости (панкреатитом, холециститом и др.).

Лечение. Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *C. trachomatis* с помощью молекулярно-биологических методов или культурального метода у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения:

- эрадикация *C. trachomatis*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Общие замечания по терапии

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические еакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций). **С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.**

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Показания к госпитализации

Диссеминированная хламидийная инфекция (пневмония, перигепатит, перитонит).

Схемы лечения

Лечение хламидийных инфекций нижнего отдела мочеполовой системы, аноректальной области.

Препараты выбора: доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (А) или азитромицин 1,0 г перорально однократно (А) или джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней (С).

Альтернативный препарат: офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (В).

Лечение хламидийных инфекций верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов (А).

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. В зависимости от вышеперечисленных факторов длительность терапии может варьировать от 14 до 21 дня.

Препараты выбора:

– доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14-21 дней (А) или джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 14-21 дней (С).

Альтернативный препарат:

– офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14-21 дней (В).

При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической терапии и физиотерапии.

Особые ситуации

Лечение беременных:

– джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней (В) или азитромицин 1,0 г перорально однократно (А).

Лечение беременных, больных хламидийной инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии неонатологов.

Требования к результатам лечения

– эрадикация *C. trachomatis*;

– клиническое выздоровление.

Установление излеченности хламидийной инфекции на основании методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

– исключение реинфекции;

– назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы.

МИКОПЛАЗМОЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Микоплазменная инфекция – это воспалительные заболевания урогенитальной системы, возбудителями которых являются три представителя класса Mollicutes (микоплазм): *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis.*

Mycoplasma hominis, Ureaplasma spp. – условно-патогенные микроорганизмы, которые при определенных условиях могут потенцировать раз-

витие воспалительных процессов мочеполового тракта: цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения.

Классификация:

Клинически урогенитальная инфекция, вызванная *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*, подразделяется на:

– неосложнённую (уретрит у мужчин и уретрит и/или цервицит у женщин);

– осложнённую (развитие воспалительных заболеваний органов малого таза).

Диагностика

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: при сборе анамнеза уделяется внимание данным акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза; данным аллергологического анамнеза; данным о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 месяцев; наличию соматических заболеваний, применению и методам контрацепции.

Основные субъективные и объективные симптомы:

Женщины

1) слизисто-гнойные выделения из половых путей;
2) кровоточивость после полового акта или между менструациями;
3) болезненность во время половых контактов (диспареуния);
4) зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия), дискомфорт или боль в нижней части живота;
5) гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное уретральное отделяемое;
6) рыхлость и отек шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала.

Дети

У детей данная инфекция сопровождается следующими субъективными и объективными симптомами и признаками:

1) слизисто-гнойные выделения из половых путей;
2) зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
3) зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании;

4) гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистое или слизисто-гнойное уретральное отделяемое;

5) гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища и из цервикального канала.

Особенностью клинического течения воспалительного процесса в детском возрасте является более выраженная субъективная симптоматика и поражение слизистых оболочек вульвы и влагалища, чему способствуют анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы девочек.

Физикальное обследование: проводится осмотр кожного покрова и видимых слизистых генитальной и перианальной области.

Пальпаторное обследование лимфатических узлов – для исключения регионарного лимфаденита. У женщин пальпируется живот, большие вестибулярные и парауретральные железы, уретра, проводится бимануальное гинекологическое обследование. Пальпация проводится для исключения сопутствующей патологии и клинической оценки пораженных органов.

Лабораторные исследования

Диагноз может быть установлен при одновременном наличии клинических и лабораторных признаков.

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, базируется на результатах лабораторных исследований с помощью одного из методов:

– МАНК-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени для идентификации специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, идентификация *Ureaplasma spp.* или культурального исследования с выделением ДНК *M. hominis*;

– микроскопия мазка из уретры, цервикального канала (окраска метиленовым синим и/или по Граму) – для оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала; оценки степени лейкоцитарной реакции; оценки состояния микробиоценоза влагалища; исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз).

Важным аспектом является правильная интерпретация результатов мазка на степень чистоты.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа ×1000.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является соотношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1:1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа ×1000.

Необходимые требования для получения достоверных результатов лабораторных исследований:

– сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации *M. genitalium* методом амплификации РНК (NASBA) – не ранее, чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) – не ранее, чем через месяц после окончания приема препаратов;

– получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15-20 минут после мочеиспускания;

– получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики не целесообразным.

Инструментальные исследования по показаниям:

– кольпоскопия;
– уретроскопия;
– вагиноскопия;
– УЗИ органов малого таза.

Для диагностики возможных осложнений беременности и ее планирования необходимо назначать динамическое наблюдение гинеколога и уролога:

– консультация гинеколога – для диагностики возможных осложнений, беременность и ее планирование;

– консультация уролог – для диагностики возможных осложнений.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Поскольку симптомы микоплазменной инфекции нижних отделов мочеполового тракта (уретрит и цервицит) не являются специфичными,

необходимо проведение лабораторных исследований для исключения другой урогенитальной инфекции, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса) на основании клинико-лабораторных критериев.

Лечение

Цели лечения:

1) клиническое выздоровление (ликвидация соответствующих клинических симптомов);

2) ликвидациялабораторныхпризнаковвоспаления.

Эрадикация *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Основные положения терапии

1. Этиоптогенетически обоснованной терапией при микоплазмозе и уреаплазмозе являются препараты тетрациклинового ряда и макролиды.

Тетрациклины: доксициклина моногидрат (средства первой линии) 100 мг перорально 2 раза в сутки течение 10 дней (B).

Макролиды:

– азитромицин 500 мг в первые сутки, затем по 250 мг в течение 2-5 дней (C);

– джозамицин (средства первой линии) 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10 дней (C).

2. Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных – течения настоящей беременности. В зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выраженности ответа на проводимую антибактериальную терапию (клинические показатели, при необходимости – результат промежуточного теста ПЦР в реальном времени, NASBA), длительность лечения может быть увеличена до 14 дней.

3. При сопутствующем кандидозе могут использоваться противогрибковые средства: флуконазол 150 мг 1 раз per os, интраконазол 100 мг 1 раз в день per os 7-14 дней, фентиконазол 600 мг или 1000 мг 1 капсулу интравагинально однократно (при наличии кандидозной инфекции) или крем 2% по 5 мг 1 раз в сутки 7 дней.

4. Лечение беременных женщин осуществляется на любом сроке беременности. Лекарственным средством первой линии является могут джозамицин. Джозамицин применяется по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней.

5. При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической и физиотерапевтической терапии.

Лечение заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* у детей старшего возраста с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

6. С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

Индикаторы эффективности лечения:

– эрадикация (микробиологическое излечение) *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.*;

– клиническоевыздоровление (ликвидация соответствующих клинических симптомов);

– предотвращение осложнений.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный не воспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом вагинальной микробиоты, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекисьпродуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов.

Этиология и патогенез

При бакваганозе играет роль комплекс микроорганизмов с различными механизмами жизнедеятельности, которые существенно изменяют дисбиоз влагалища и приводят к развитию соответствующих симптомов (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Veillonella spp., Megasphera spp., Leptotrichia spp., Atopobium vaginae* и др.).

По данным мировой статистики, бактериальный вагиноз занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Частота его распро-

странения в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. БВ выявляется у 80-87% женщин с патологическими вагинальными выделениями; частота выявления заболевания у беременных достигает 37-40%.

БВ выявляют преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У женщин с БВ могут развиваться эндометрит и сепсис после кесарева сечения. В настоящее время БВ рассматривается, как одна из причин развития инфекционных осложнений после гинекологических операций и абортов, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов. Длительное течение БВ является одним из факторов риска развития неоплазий шейки матки, а также повышенной восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), особенно к ВИЧ-инфекции и генитальному герпесу.

К эндогенным факторам риска развития БВ относятся гормональные изменения (возрастные – в пубертатном периоде и менопаузе; при патологии беременности; в послеродовом и послеабортном периодах), гипотрофия и атрофия слизистой оболочки влагалища, наличие кист и полипов стенок влагалища, гименальной области, нарушения рецепторной функции вагинального эпителия, антагонизм между вагинальными микроорганизмами, снижение концентрации перекиси водорода в вагинальной среде за счёт уменьшения концентрации лактобацилл и др.

К экзогенным факторам риска развития БВ относятся инфицирование возбудителями ИППП и колонизация половых путей генитальными микоплазмами, лекарственная терапия (антибактериальными, цитостатическими, глюкокортикостероидными, антимикотическими препаратами), лучевая терапия; присутствие инородных тел во влагалище и матке; пороки развития половых органов или их деформации после родов и хирургических вмешательств; нарушение гигиены половых органов, в том числе, частое применение спринцеваний и вагинальных душей; использование спермицидов.

БВ не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако заболевание выявляют преимущественно у женщин, ведущих половую жизнь с частой сменой половых партнёров.

Клиническая картина

Клинические проявления не являются специфическими, жалобы женщины связаны, главным образом, с секреторной функцией и своеобразными белями:

– гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, часто с неприятным «рыбным» запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта, проведения гигиенических процедур с использованием мыла, после менструации;

– дискомфорт в области наружных половых органов;

– болезненность во время половых контактов (диспареуния);

– редко – зуд и/или жжение в области половых органов;

– редко – зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Объективные симптомы: гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища.

У большинства больных симптомы воспалительной реакции со стороны половых органов отсутствуют.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев (критерии Amsel):

– выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;

– значение pH вагинального отделяемого > 4,5;

– положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10% раствором КОН в равных пропорциях);

– обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

Лабораторные исследования

1. Микроскопическое исследование вагинального отделяемого является наиболее информативным, достоверным и доступным методом диагностики бактериального вагиноза.

Для диагностики БВ необходимо отмечать наличие/отсутствие следующих признаков:

– уменьшение количества или исчезновение лактобацилл – грамположительных палочек различной длины и толщины в мазке из влагалища;

– увеличение количества смешанной микробной (не лактобациллярной) микрофлоры;

– наличие «ключевых» клеток – поверхностных клеток вагинального эпителия с адгезированными на них бактериями, за счет чего эпителиальная клетка имеет «зернистый» вид. Края «ключевых» клеток выглядят нечеткими или «пунктирными» вследствие адгезии мелких грамотрицательных или грамвариабельных палочек, кокков, коккобацилл и других бактерий;

– отсутствие местной лейкоцитарной реакции (у большинства пациенток количество полиморфноядерных лейкоцитов в вагинальном отделяемом на превышает 10-15 клеток в поле зрения).

Для оценки результатов исследования препаратов, полученных из отделяемого влагалища и окрашенных по Граму, предложена стандартная десятибалльная система, которая основана на определении трех бактериальных морфотипов:

1) крупные грамположительные бактерии (лактобациллы),

2) небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (*G. vaginalis* и анаэробные бактерии),

3) изогнутые грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, *Mobiluncus*). Эта система позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющихся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании *G. vaginalis* и анаэробов, а также *Mobiluncus*. Состояние первого морфотипа оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, второго – от 0 до 4, третьего – от 0 до 2, далее баллы суммируются. Если количество баллов в сумме по всем трем морфотипам варьирует в пределах от 7 до 10, по результату микроскопического исследования можно диагностировать наличие БВ.

2. Культуральное исследование. Рутинное бактериологическое исследование для верификации диагноза БВ не используется, однако может применяться для определения видового и количественного состава микробиоты влагалища, в том числе:

– выделения и идентификации *G. vaginalis*;

– выделения и идентификации других факультативных и/или облигатных анаэробов;

– выделения и идентификации лактобацилл (при БВ наблюдается отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их количества ($< 10^4$ КОЕ/мл));

– выделения и идентификации *M. hominis u Ureaplasma spp.*

Для оценки результатов микроскопического и бактериологического исследования используется комплексная система выявления нарушения микрофлоры влагалища «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических инфекций» (Анкирская А.С., Муравьева В.В., 2011).

3. Молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК микроорганизмов, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации, используются для выявления лактобацилл, *A. vaginae, G. vaginalis, M. hominis u Ureaplasma spp.* и других, в том числе трудно культивируемых бактерий (ДНК-тест на баквагиноз).

Лечение

Цели лечения

– клиническое выздоровление;

– нормализация лабораторных показателей;

– предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, патологией плода, послеродовым периодом, послеоперационном периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

Схемы лечения

Рекомендованные схемы лечения:

– клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней (А),

– или метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней (А),

– или метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (А),

– или тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней (А).

Альтернативные схемы лечения:

– клиндамицин, овули 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3 дней (В),

– или клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (В),

– или тинидазол 1,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (А).

Лечение беременных:

– метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, назначается со второго триместра беременности (А),

– или метронидазол 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней, назначается со второго триместра беременности (А),

– или клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (А).

Требования к результатам лечения

– клиническое выздоровление;

– нормализация лабораторных показателей.

Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida*.

У женщин эта болезнь характеризуется генитальным зудом, жжением или выделениями из влагалища.

Передача происходит эндогенным распространением или половым путем.

Синонимы: вульвовагинальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, генитальный кандидоз, кандидоз вульвы и влагалища.

Эпидемиология

75% женщин репродуктивного возраста переносят один эпизод неосложненного (острого) ВВК, 40-45% – отмечают 2 эпизода заболевания и более, у 10-20% – кандидоз имеет осложненное, часто рецидивирующее течение, требующее специальных диагностических и терапевтических мероприятий. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных – 30-35%, у ВИЧ-инфицированных – до 40%. На долю неосложненного (острого) ВВК приходится до 90% случаев, на долю рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) – около 10%.

Грибы рода *Candida* чаще всего локализуются на слизистой оболочке влагалища и коже вульвы. Клинические проявления инфекции отсутствуют при количественных значениях грибов < 105 КОЕ/мл.

Кандидоз – это инфекционно-воспалительный процесс, протекающий с участием грибов *Candida spp.*

Этиология

Виды грибов рода *Candida*, вызывающие ВВК:

1. Доминирующий возбудитель – *Candida albicans*. На его долю приходится до 90% случаев ВВК.

Другие виды *Candida spp.* встречаются в 8-20% случаев при следующих ситуациях: рецидивирующем течении кандида-инфекции, у пациенток с сахарным диабетом (СД), у ВИЧ-инфицированных и женщин в постменопаузе.

2. *Candida non-albicans*: наиболее часто *C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis* (реже другие виды: *C. lipolytica, C. norvegensis, C. rugosa, C. zeylanoides, C. famata*).

Морфология грибов-возбудителей

Candida spp. – одноклеточные эукариоты размером 8-20 мкм в длину и 6-10 мкм в ширину. Клетки гриба могут иметь различные формы: круглую, овальную, цилиндрическую, эллипсовидную. Многие *Candida spp.* полиморфны, т.е. могут существовать в дрожжевой, псевдомицеллярной и мицеллярной формах. Образуют бластомицеты (клетки-почки), псевдомицелий (цепочки почкующихся дрожжевых клеток) и/или мицелий. В отличие от мицелия псевдомицелий не имеет общей оболочки и перегородок. *C. non-albicans*-возбудители, в частности *C. glabrata*, не формируют псевдомицелий. Гифы обнаруживают в образцах влагалищной ткани женщин с клиническими проявлениями ВВК.

Candida spp. – условные патогены, факультативные анаэробы, им свойствен тропизм к тканям, богатым гликогеном (слизистая оболочка влагалища).

Пути передачи ВВК

Согласно современным данным, у взрослых ВВК не передается половым путем и не относится к ИППП, что не исключает возможности возникновения кандидозного баланопостита у мужчин – половых партнеров женщин с ВВК. Существует предположение, что ВВК распространяется эндогенно, но также может передаваться половым путем.

У доношенных новорожденных инвазивный кандидоз возникает очень редко, в зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный. Врожденный кандидоз – результат трансплацентарного или вертикального инфицирования плода, его диагностируют с первых часов до 6 суток после родов. Клинически врожденный и приобретенный кандидозы могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек и как инвазивный кандидоз, кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют от 6-го до 14-го дня периода новорожденности с частотой 6-8%. Интранатальное инфицирование особенно опасно для новорожденных с низкой

массой тела при рождении и сроком гестации менее 32 нед. Возможно экзогенное инфицирование новорожденных (от рук матери, персонала в роддоме, с объектов окружающей среды).

Факторы риска ВВК

К эндогенным предрасполагающим факторам относятся:

– нарушения местного иммунитета, недостаточность факторов местной резистентности, обусловленной врожденными качествами эпителиоцитов влагалища;

– эндокринные заболевания (декомпенсированный и субкомпенсированный СД, ожирение, патология щитовидной железы и др.);

– фоновые гинекологические заболевания.

К экзогенным предрасполагающим факторам относятся:

– медикаментозные факторы: антибиотики широкого спектра (системного или местного применения), глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты, лучевая терапия;

– микроклимат с повышенной температурой и влажностью;

– ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок;

– длительное использование внутриматочных средств (особенно медьсодержащих), влагалищных диафрагм, спринцевание с антисептиками, использование спермицидов.

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего ВВК не решен окончательно, так как рецидивирующие формы встречаются также у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Ведущее значение придают локальным иммунным нарушениям, обусловленным и врожденными качествами эпителиоцитов влагалища.

Клиника ВВК

Несмотря на типичную клинику ВВК, ни один из симптомов и признаков не является патогномоничным.

Субъективные признаки:

– зуд, жжение в области вульвы и влагалища;

– болезненность во влагалище;

– выделения творожистого характера;

– диспареуния;

– дизурия.

Объективные признаки:

– отечность, гиперемия слизистой оболочки;

– наличие беловатых налетов, легко снимаемых тампоном;

– при тяжелом ВВК трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и перианальной области;

– при РВВК могут наблюдаться сухость, атрофия, лихенификация в области поражения, скудные беловатые выделения из влагалища.

Осложнения ВВК

Возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретрит, цистит).

На фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск анте- и интранатального инфицирования плода (плацентиты, хориоамнионит). Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам. У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии и острого диссеминированного кандидоза.

Диагностика ВВК

Женщинам без клинических симптомов не следует проводить обследование на *Candida spp.*

Во всех ситуациях верификация диагноза должна базироваться на сочетании клинической симптоматики и данных лабораторного обследования для выделения возбудителя инфекционного процесса.

Получение материала. Для исследования с целью обнаружения дрожжеподобных грибов получают материал путем забора отделяемого с верхнебоковой стенки влагалища. Для микроскопического исследования окрашенных вагинальных мазков материал берут с помощью универсального гинекологического зонда в объеме 10 мкл и тонким слоем распределяют на предметном стекле.

Для получения материала с целью культурального и молекулярно-биологического исследования пользуются ватным/дакроновым тампоном. В случае бактериоскопического исследования материал помещают в стерильную транспортную пробирку, а в случае молекулярно-биологического исследования – в пробирку типа Эппендорф, содержащую специальную транспортную среду. Время между отбором проб материала и лабораторным исследованием должно быть минимальным. При проведении прямой микроскопии нативного препарата необходимо доставить материал в лабораторию в течение нескольких минут, при необходимости хранения мате-

риала более 24 ч после высушивания каждый образец отдельно фиксируют 96° этиловым спиртом течение 3 мин. После взятия материала для культурального исследования его следует доставить в лабораторию в течение 2 ч, для молекулярно-биологического исследования материал можно хранить в течение 24 ч в холодильнике при 2±6 °С.

Лабораторные методы:

– световая микроскопия нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия);

– культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро);

– молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.*

При неосложненном (остром) ВВК диагноз может быть подтвержден при положительной микроскопии и результате бактерилогического исследования. Критерием диагностики в случае неосложненного (острого) ВВК является клиническая картина в сочетании с положительными результатами микроскопии или результатами бактериологического исследования.

Культуральный метод следует проводить при рецидивирующем течении ВВК для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) с целью определения тактики лечения.

Чувствительность грибов к антимикотикам in vitro не всегда является однозначным показателем терапевтической эффективности. Рутинное определение чувствительности к антимикотикам нецелесообразно. Определение чувствительности показано в случае рецидивирующего течения ВВК или рефрактерности к антимикотической терапии. Выявление *Candida spp.* в культуре при отсутствии симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку у 10-20% женщин имеет место носительство *Candida spp.*

Молекулярно-биологические методы, направленные на количественное обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* в реальном времени, являются современными и высокоточными.

Дифференциальная диагностика: исключить бактериальные, протозойные, вирусные инфекции, дерматозы, аллергические реакции. Возможно сочетание ВВК с этими заболеваниями.

Лечение

Неосложненный (острый) ВВК. Рекомендуемые режимы

Безрецептурные влагалищные препараты:

– Клотримазол 1% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7-14 дней,

– или Клотримазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней,

– или Миконазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней,

– или Миконазол 4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней,

– или Миконазол 100 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 7 дней,

– или Миконазол 200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 3 дней,

– или Миконазол 1200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий однократно,

– или Тиоконазол 6,5% мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией.

Рецептурные влагалищные препараты:

– Бутоконазол 2% крем (однократная доза биоадгезивного лекарства), 5 г интравагинальной однократной аппликацией,

– или Терконазол 0,4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней,

– или Терконазол 0,8% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней,

– или Терконазол 80 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий ежедневно в течение 3 дней.

Оральные препараты:

– Флуконазол 150 мг перорально однократно.

Лечение тяжелого (осложненного) ВВК

Флуконазол 150 мг внутрь, 2 дозы с промежутком 72 ч (А) или местные азоловые антимикотики 10-14 дней (В).

Лечение рецидивирующего ВВК (возбудители чувствительны к азолам)

Купирование рецидива:

Флуконазол 150 мг per os 3 дозы с интервалом 72 ч (1, 4 и 7-й дни) (А) или топические азоловые антимикотики, 5-14 дней (В).

Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 мес.:

Первая линия:

Флуконазол 150 мг per os, 1 раз в неделю в течение 6 мес. (А).

Альтернатива:

– Топические азоловые антимикотики в течение 6 мес. ежедневно, 2 раза в неделю

– или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате (В).

Лечение *non-albicans* ВВК (купирование рецидива в случае *C. non-albicans* РВВК)

– Натамицин 100 мг вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 6 дней и более (С),

– или нистатин 100 000 ЕД вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 21 день (В),

– или борная кислота 600 мг интравагинальные капсулы 1 раз в сутки, 14 дней и более (В).

В период беременности

Не следует использовать пероральные препараты.

До 12 нед. беременности и в период лактации при грудном вскармливании используется натамицин по 1 суппозиторию в течение 6 дней.

После 12 нед. беременности с осторожностью возможно интравагинальное применение итраконазола, кетоконазола, клотримазола, сертаконазола, тиоконазола, циклопирокса, эконазола.

Профилактика ВВК при назначении антибиотикотерапии

Первичная профилактика поверхностного кандидоза (в том числе ВВК) не рекомендована. Вторичная профилактика должна быть проведена женщинам с РВВК на период риска рецидивов заболевания (например, прием антибиотиков, глюкокортикоидов) с 1-го дня антибиотикотерапии: Флуконазол 150 мг 1 раз в неделю.

Контроль излеченности и наблюдение

При исчезновении клинических симптомов заболевания проведение микроскопического или бактериологического исследования не требуется. Инфекцию считают излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений.

У пациенток с рецидивирующим ВВК рекомендован гинекологический осмотр через 1 мес. после окончания лечения.

В случае рецидивирующих форм ВВК и ВВК, резистентных к стандартной терапии, обязательно необходимы видовая идентификация, определение чувствительности к антифунгальным препаратам, исключение сопутствующих состояний и/или терапии, способствующей РВВК.

Задачи

Задача № 1.

Больная 24 лет обратилась к гинекологу с жалобами на зуд, жжение в области вульвы и промежности.

Больна в течение 10 дней, в последние 3 дня симптомы обострились. Менструации с 13 лет, без нарушений. Последняя менструация 20 дней назад. Половая жизнь с 20 лет, вне брака. Контрацепция – марвелон в течение 1,5 лет.

По органам и системам без патологии.

В зеркалах: слизистые влагалища и влагалищной части шейки матки гиперемированы. Наружный зев закрыт. Симптом «зрачка» (-). Выделения пенистые, гноевидные, обильные, с запахом.

Бимануально: матка и придатки без патологии. Инфильтратов и уплотнений в малом тазу нет. Предварительный диагноз, необходимое обследование больной, план лечения.

Задача № 2.

Больная 27 лет, обратилась в женскую консультацию с жалобами на неприятные ощущения во влагалище, чувство жжения, зуд, бели.

Менструальная функция не нарушена. Последняя менструация 2 недели назад. Половая жизнь с 21 года, одни роды и один аборт без осложнений. Гинекологические болезни отрицает. Общий статус без патологии.

Гинекологический статус: слизистая влагалища и шейки матки резко гиперемированы, отечны. Имеются белесоватые налеты, которые легко снимаются марлевым шариком, и выделения творожистого вида. Влагалищная часть шейки матки не эрозирована, цилиндрической формы, обычной консистенции, наружный зев закрыт. Тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Область придатков без особенностей.

Предполагаемый диагноз. Дополнительные методы исследования. Методы лечения.

Задача № 3.

Больная 32 лет поступила в гинекологическое отделение с жалобами на сильные боли внизу живота, озноб, тошноту, слабость. Заболела остро, температура повысилась до 39 °С.

Менструации с 14 лет, регулярные, умеренные, безболезненные. Последняя менструация началась 7 дней назад. Половая жизнь с 23 лет. Б-4 (Р-1, А-3). Гинекологические заболевания отрицает. 10 дней назад было случайное половое сношение.

Объективно: состояние средней тяжести. Пульс 120 уд. в мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, сухость во рту. При пальпации живота резкая болезненность, особенно в нижних отделах, где определяются положительные симптомы раздражения брюшины. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Мочеиспускание болезненное, учащенное. В зеркалах: влагалищная часть шейки матки цилиндрическая, зев щелевидный, из цервикального канала гнойные выделения.

Бимануально: наружный зев закрыт. Пальпация матки и придатков затруднена ввиду резкой болезненности. Смещение шейки матки болезненно. Своды глубокие.

Предварительный диагноз, план обследования и наблюдения больной, тактика лечения.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1 К инфекциям передающимся половым путем не относится

А. Хламидийная инфекция
Б. Трихомониаз
В. Эндометриоз
Г. Микоплазменная инфекция

Эталон ответа: В.

2. Возбудителем трихомониаза является

А. Вирус
Б. Бактерия
В. Простейшее
Г. Грибок

Эталон ответа: В.

3. Хламидии

А. Имеют внеклеточный цикл развития

Б. Не передаются половым путем

В. Не могут привести к бесплодию

Г. Лечатся антибактериальным путем

Эталон ответа: Г.

4. Для трихомониаза наиболее характерны

А. Кольпит

Б. Сальпингит

В. Метрометрит

Г. Пельвиоперитонит

Эталон ответа: А.

5. Выделения, характерные для трихомоноза

А. Голубоватые

Б. Творожистые

В. Желтовато-зеленоватые обильные пенистые

Г. Ярко-кровянистые

Эталон ответа: В.

6. При лечении трихомоноза не эффективны

А. Флагил

Б. Тинидазол

В. Метронидазол

Г. Метилэргометрин

Эталон ответа: Г.

7. Методом профилактики хламидийной инфекции не является

А. Применение внутриматочной контрацепции

Б. Применение презерватива

В. Проведение профилактических гинекологических осмотров

Г. Соблюдение гигиены брака и личной гигиены

Эталон ответа: А.

8. Что представляет с собой микоплазменная инфекция

А. Вирус

Б. Бактерия

В. Простейшее

Г. Грибок

Эталон ответа: А, Г.

Вопросы для самостоятельной работы студентам:

1. В чем особенность возбудителя трихомоноза?
2. Какова клиника, диагностика трихомоноза?
3. Основные схемы лечения урогенитального трихомоноза?
4. Этиопатогенез хламидийной инфекции?
5. Основные методы диагностики хламидийной инфекции?
6. Что представляет собой микоплазменная инфекция?
7. Каковы методы лечения, диагностики микоплазменной инфекции?
8. Диагностика бактериального вагиноза.
9. Лечение бактериального вагиноза.
10. Клиника и лечение кандидозного кольпита.

Литература

1. Гинекология: учебник / Э.К. Айламазян. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 415 с.

2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с. (Серия – «Национальное руководство»).

3. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 880 с.

4. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. – М.: Бином, 2008. – 192 с.

5. Макаров О.В.Гинекология. Клинические лекции: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

6. Радзинский А.Е. Женская консультация. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

7. Практическая гинекология (Клинические лекции) / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской – М.: МЕДпрессинформ, 2011.

8. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. Российское

общество дерматовенерологов и косметологов. – М.: Деловой экспресс, 2012. – 112 с.

9. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся выделениями из половых путей женщин // Клинические рекомендации / под ред. В.Н. Прилепской и соавт. – М., 2013 – 50 с.

10. Учебно-методическое пособие по гинекологии. Ч. 3 / Л.И. Трубникова, Н.В. Вознесенская, В.Д. Таджиева, Т.Ю. Корнилова, М.Л. Албутова, М.А. Иглина. – Ульяновск, 2007.

13. Бесплодный брак

Цель занятия: освоить понятие «бесплодный брак», изучить основные факторы и причины бесплодного брака, основные этапы диагностики и лечения.

Место занятия: учебная комната, центр ВРТ, женская консультация.

Наглядные пособия: таблицы регуляции месячного цикла, препараты, используемые в системе ВРТ, рисунки из презентации.

Содержание занятия

Бесплодный брак – отсутствие беременности у женщины детородного возраста в течение одного года регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств.

МКБ-10:

- **N97** Женское бесплодие.

В мире 60-80 млн бесплодных пар. Частота бесплодных браков в России превышает 15%, что, по данным ВОЗ, считают критическим уровнем. Причиной бесплодия могут быть нарушения в половой системе у одного или обоих супругов. В России зарегистрировано 6,5 млн женщин, страдающих бесплодием, и около 4 млн мужчин с данной патологией. Их число с каждым годом увеличивается. По экспертной оценке, показатель только женского бесплодия за последние 5 лет увеличился на 14%.

Выделяют женское бесплодие, мужское бесплодие и общие факторы бесплодия в браке.

Классификация женского бесплодия

У женщин различают первичное бесплодие, вторичное, относительное и абсолютное.

Первичное бесплодие – это бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

Вторичное бесплодие – это бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

Абсолютное женское бесплодие означает, что возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов.

Относительное женское бесплодие означает, что вероятность наступления беременности при определенных условиях сохраняется.

По этиологическому фактору выделяют следующие формы женского бесплодия (МКБ-10):

- трубно-перитонеальное;
- ановуляторное (эндокринное);
- маточное;
- цервикальное;
- связанное с мужскими факторами;
- другие формы;
- неуточненное.

Этиология первичного бесплодия у женщин:

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии развития и сопутствующие гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся нарушениями менструального цикла.

Этиология вторичного бесплодия у женщин:

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндометрит, эндоцервицит, вагинит);
- инфекции, передающиеся половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение;
- неполноценное питание;
- иммунные факторы.

Кроме того, ***по классификации ВОЗ (1992)*** различают 22 женских и 16 мужских факторов бесплодия. Большинство факторов увеличивает риск бесплодия, и только некоторые из них являются непосредственной причиной бесплодия. К женским факторам бесплодия относятся:

1. Психосексуальные расстройства.
2. Гиперпролактинемия.
3. Гипофизарный уровень поражения (опухоль).
4. Аменорея с высоким уровнем ФСГ.
5. Аменорея с нормальным уровнем эстрогенов.
6. Аменорея с низким уровнем эстрогенов.
7. Олигоменорея.
8. Нерегулярные менструации и/или ановуляция.
9. Ановуляция при регулярном ритме менструации.
10. Врожденные аномалии половых органов.
11. Двусторонняя непроходимость маточных труб.
12. Спаечный процесс в малом тазу.
13. Эндометриоз.
14. Приобретенная патология матки и шейки матки.
15. Приобретенная патология маточных труб.
16. Приобретенная патология яичников.
17. Туберкулез эндометрия.
18. Диагноз не установлен.
19. Ятрогенные причины.
20. Системные заболевания.
21. Ненормальный посткоитальный тест (ПКТ).
22. Причин бесплодия не выявлено.

Диагностика

Бесплодных супругов необходимо обследовать одновременно.

Обследование мужчины начинают с анализа спермы. Эякулят для исследования получают путем мастурбации после 2-3-дневного воздержания. При исследовании спермы оценивают объем эякулята, общее количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию, определяют pH, вязкость спермы, количество лейкоцитов и другие показатели (см. табл. 13.1).

Наиболее частая терминология при оценке показателей спермограммы:

- ***нормоспермия*** – показатели в пределах нормы;
- ***аспермия*** – отсутствие эякулята (объем спермы 0 мл);
- ***азооспермия*** – отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- ***олигозооспермия*** – сперматозоидов менее 20×10^6/мл;
- ***астенозооспермия*** – подвижных сперматозоидов менее 25% категории а или менее 50% категории а + b;

– ***тератозооспермия*** – менее 14% сперматозоидов нормальной морфологии;

– ***олигоастенотератозооспермия*** – сочетание трех вариантов патологии.

Таблица 13.1

Нормальная спермограмма по критериям ВОЗ

Показатели	Значения
Характеристика сперматозоидов	
Концентрация сперматозоидов	≥20×10^6/мл
Общее количество сперматозоидов	≥40×10^6/эякулят
Подвижность сперматозоидов	≥50% категории *a+b* или ≥25% категории *a*
Морфология	≥14% нормальных форм
Жизнеспособность	≥50% живых сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
Реакция смешивания антиглобулинов (MAR-тест)	<50% подвижных сперматозоидов, покрытых АТ
Характеристика семенной жидкости	
Объем эякулята	≥2 мл
pH	7,2–7,8
Вид и вязкость	Нормальные
Разжижение	<60 мин
Лейкоциты	<1,0×10^6/мл
Микрофлора	Отсутствует или <10^3КОЕ/мл

При выявлении патологии спермы показана консультация уролога-андролога для дальнейшего обследования и лечения. При нормальных показателях спермограммы других исследований у мужчины не проводят.

Обследование женщины осуществляют в два этапа.

На первом этапе используют стандартные методы обследования, позволяющие предварительно диагностировать 3 наиболее распространенные причины женского бесплодия:

1) расстройства овуляции (эндокринное бесплодие) (35-40%);
2) трубные и перитонеальные факторы (20-30%);
3) различные гинекологические заболевания, негативно отражающиеся на фертильности (15-25%).

Выделение этих групп не всегда может объяснить все причины бесплодия, поэтому выделена группа больных с так называемым *необъяснимым бесплодием* (10%), причину которого применяемыми методами исследования установить не удается.

Исследования **второго этапа** всегда индивидуальны, причем набор и порядок использования диагностических процедур всегда определяются результатами обследования, проведенного на первом этапе. На втором этапе уточняют предварительное заключение (характер и выраженность имеющейся патологии), а также максимально сократить количество больных с предварительным диагнозом «необъяснимого» бесплодия. Именно на этом этапе возможно выделить еще один фактор развития инфертильности женщины – иммунное бесплодие, частота которого составляет 2%.

У 48% бесплодных женщин выявляют один фактор бесплодия, у остальных 52% – два и более.

Стандартные методы обследования

(I этап – предварительное установление причинных факторов бесплодия)

Анамнез. Опрашивать женщин целесообразно по определенной схеме, рекомендуемой ВОЗ.

Выясняют:

– число и исход предыдущих беременностей и родов, послеабортные и послеродовые осложнения, число живых детей;

– продолжительность бесплодия;

– методы контрацепции, продолжительность их применения;

– заболевания (диабет, туберкулез, патология щитовидной железы, надпочечников и др.);

– медикаментозная терапия (применение цитотоксических препаратов, психотропных и транквилизирующих средств);

– операции, способствующие развитию бесплодия (операции на матке, яичниках, маточных трубах, мочевыводящих путях и почках, кишечнике, аппендэктомия);

– воспалительные процессы органов малого таза и заболевания, передающиеся половым путем, тип возбудителя, продолжительность и характер терапии;

– заболевания шейки матки и характер проведенного лечения (консервативное, крио- или лазеротерапия, электрокоагуляция);

– наличие галактореи и ее связь с лактацией;

– эпидемические, производственные факторы, вредные привычки (курение, алкоголь, наркомания);

– наследственные заболевания у родственников первой и второй степени родства;

– менструальный анамнез (возраст менархе, характер цикла, характер нарушений цикла, наличие межменструальных выделений, болезненность менструаций);

– половая функция – боль при половом акте (диспареуния поверхностная или глубокая).

Объективное обследование. Определяют рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела, кг}}{(\text{Длина тела, м})^2}.$$

В норме ИМТ равен 20-26. При наличии ожирения ИМТ > 30, выясняют время его начала, возможные причины и быстроту нарастания массы тела.

Оценивают состояние кожи и кожных покровов (сухая, влажная, жирная, наличие угревой сыпи, полос растяжения), характер оволосения, наличие гипертрихоза и его степень (по шкале Ферримана-Галвея). При избыточном оволосении уточняют время его появления.

Определяют состояние молочных желез (степень развития, наличие выделений из сосков, объемных образований).

Производят бимануальное гинекологическое исследование и осмотр шейки матки в зеркалах, кольпоскопию, цитологическое исследование мазков. При наличии воспалительного процесса половых органов дополнительно производят бактериоскопическое и бактериологическое исследования для идентификации возбудителей инфекции в отделяемом влагалища и шейки матки. Воспалительные процессы влагалища и шейки матки должны быть излечены. Между купированием симптомов воспаления и началом II этапа исследований должно пройти не менее 4-6 нед.

Проводят УЗИ матки и яичников. При наличии клинических признаков гиперандрогении исследуют надпочечники. Целесообразно также УЗИ молочных желез для уточнения их состояния и исключения опухолевых образований.

Стандартное обследование I этапа включает также заключение терапевта о возможности беременности. При выявлении эндокринных и психических заболеваний, а также пороков развития проводят консультацию специалистов соответствующего профиля (эндокринолог, психиатр, генетик).

Специальные методы обследования (II этап – окончательная идентификация причинных факторов женского бесплодия), а также основные принципы терапии, направленной на восстановление естественной фертильности.

Эндокринное бесплодие. Эндокринное бесплодие – это бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции. Частота этой формы бесплодия колеблется от 4 до 40%.

При проведении предварительного стандартного обследования эндокринное бесплодие можно заподозрить у инфертильных женщин с нарушениями менструального цикла (олиго-, опсо-, аменорея), клиническими признаками андрогении, гиперпролактинемии, гипоэстрогении, обменными нарушениями (ожирение, выраженный дефицит массы тела), а также у женщин с той же симптоматикой на фоне эндокринных заболеваний, относящихся к компетенции общих эндокринологов (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипо- и гипертиреоз и др.).

Принято выделять следующие виды эндокринного бесплодия:

1. Ановуляция.
2. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ).
3. Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ-синдром).

Ановуляция – патология, характеризующаяся нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего яйцеклетка не созревает и/или не совершает необходимого движения из яичника в маточную трубу. Типичными синдромами ановуляции являются синдром ПКЯ, постпубертатная форма АГС, гиперандрогения, различные формы гиперпролактинемии, послеродовый нейроэндокринный синдром.

В основе НЛФ лежит нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичника. Недостаточный синтез прогестерона ведет к неполной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием либо спонтанным выкидышем в первом триместре беременности. Причинами НЛФ могут быть разные факторы:

- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, возникающая после физического или психического стресса, травм, нейроинфекции;

- гиперандрогения яичникового, надпочечникового или смешанного генеза;
- функциональная гиперпролактинемия;
- затяжной воспалительный процесс в придатках матки;
- патология желтого тела, обусловленная биохимическими изменениями перитонеальной жидкости;
- гипо- или гипертиреоз.

ЛНФ-синдром – это преждевременная лютеинизация предовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия. Причина развития ЛНФ-синдрома не установлена. Существует точка зрения, что этот синдром может быть случайным явлением, встречается не в каждом цикле, в его возникновении могут играть роль стресс и гиперпролактинемия.

Поскольку эндокринное бесплодие всегда ассоциируется с нарушениями овуляции, первым специальным методом диагностики является ***измерение базальной температуры*** в 2-3 циклах. О нормальной функции яичников свидетельствует двухфазная температурная кривая с подъемом ректальной температуры на 0,4-0,6 ºС с последующим ее снижением на 0,2-0,3 ºС в день овуляции. На основании данных этого теста либо подтверждается наличие овуляции, либо устанавливается ановуляция или укорочение лютеиновой фазы цикла (НЛФ).

Для подтверждения данных измерения базальной температуры ***можно определить содержание прогестерона*** во II фазе цикла. Недостаточное повышение уровня гормона на 22-23-й день цикла свидетельствует об отсутствии овуляции или недостаточности лютеиновой фазы цикла.

Факт овуляции можно установить и по данным ***УЗИ яичников***. Ее подтверждением является достоверное уменьшение размеров предовуляторного фолликула или исчезновение его изображения, а также появление внутри фолликула сгустков крови с включением фибрина, которые определяются как дополнительные эхо-структуры.

После установления у больной ановуляции или НЛФ, т.е. эндокринного бесплодия, приступают к уточнению его причин.

С этой целью проводят гормональные исследования, позволяющие выявить и характеризовать имеющийся гормональный дисбаланс, а также специальные гормональные пробы и инструментальные методы, устанавливающие причины этих нарушений.

Обследование целесообразно начинать с ***определения уровня пролактина***. При выявлении гиперпролактинемии проводят исследования для исключения опухоли гипофиза (макро-, микропролактином) и патологии щитовидной железы. Для уточнения состояния гипофизарной области производят ***рентгенографию черепа и турецкого седла***. При повышенном уровне пролактина и отсутствии изменений на краниограмме дополнительно проводят ***компьютерную или магнитно-резонансную томографию для диагностики микроаденомы.*** Гипотиреоз как возможная причина гиперпролактинемии исключается на основании ***определения гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ).*** **Диагноз функциональной гиперпролактинемии** подтверждается при отсутствии признаков опухоли гипофиза и гипотиреоза.

При нормальном содержании пролактина необходимо ***определить базальный уровень ФСГ***.

В случае его повышенного содержания можно предположить наличие яичниковой формы бесплодия (первичной или вторичной). В дальнейшем причины яичниковой недостаточности уточняются на основании ***сопоставления данных анамнеза, объективного исследования, УЗИ яичников***, а также результатов, получаемых при дополнительном проведении больным биопсии гонад, а женщина с первичной аменореей – еще и ***исследования кариотипа***.

При нормальной или сниженной концентрации ФСГ можно предположить наличие гипотоламо-гипофизарной недостаточности или дисфункции, а также деструктивной опухоли в гипоталамо-гипофизарной области. Последнее предположение исключается с помощью методов, используемых при диагностике макро- и микропролактином при гиперпролактинемии.

Обследование больных с эндокринным бесплодием, сочетающимся с клиническими признаками гиперандрогении, дополняют ***определением содержания в плазме крови тестостерона (маркер яичниковой гиперандрогении) и дегидроэпиандростерона сульфата (маркер надпочечниковой гиперандрогении).*** Для уточнения источника гиперпродукции андрогенов (функциональная или обусловленная андрогенсекретирующими опухолями) ***может быть использована дексаметазоновая проба, УЗИ яичников и надпочечников***, при необходимости – ***биопсия яичников и надпочечников*** в условиях лапароскопии с последующим гистологическим исследованием полученных образцов.

При ожирении рекомендуется дополнительно ***проводить стандартный тест для выявления больных с нарушенной толерантностью к глюкозе***.

Трубное и перитонеальное бесплодие. Трубное бесплодие обусловлено анатомо-функциональными нарушениями маточных труб и составляет 30-74%. Причиной перитонеального бесплодия является спаечный процесс в малом тазу при проходимости одной или обеих маточных труб. Частота перитонеальных форм женского бесплодия варьирует в широких пределах – от 9,2 до 34%. В связи с их частым сочетанием данная форма женской инфертильности часто обозначают термином «трубно-перитонеальное бесплодие».

Причинами трубно-перитонеального бесплодия являются:

– перенесенный воспалительный процесс органов малого таза;

– оперативные вмешательства на матке, придатках, кишечнике (в том числе аппендэктомия);

– инвазивные диагностические и лечебные процедуры (гистеросальпингография, кимопертубация, гидротубация, диагностическое выскабливание);

– осложнения после абортов и родов.

Выявление этих факторов при опросе больной, а также признаки хронического сальпингоофорита и спаечного процесса при двуручном гинекологическом исследовании позволяют заподозрить трубно-перитонеальное бесплодие уже на I этапе стандартного обследования. Его можно заподозрить также у больных с эндокринным бесплодием, у которых не происходит восстановление естественной фертильности в течение года после начала адекватно подобранной гормональной терапии.

При уточнении диагноза широко используется *гистеросальпингография*. ***В настоящее время рекомендуется применять лапароскопию с хромосальпингоскопией метиленовым синим***, позволяющую более точно охарактеризовать проявления трубной и перитонеальной патологии.

Бесплодие при гинекологических заболеваниях. Бесплодие могут обусловливать эндометриоз, миома матки, синдром поликистозных яичников, анатомо-функциональные изменения матки, эндометрия, цервикальные факторы.

Как правило, диагноз бесплодия устанавливают уже на I этапе обследования с использованием стандартных процедур. Из специальных методов в сомнительных случаях могут использоваться лапароскопия и гис-

тероскопия. При подозрении на наличие эндокринных факторов бесплодия специализированное обследование осуществляется по плану, применяемому у женщин с эндокринным бесплодием.

Иммунное бесплодие. Диагноз иммунного бесплодия, связанного с наличием антиспермальных антител, устанавливают следующим образом.

При использовании стандартных диагностических процедур на I этапе обследования выделяют группу инфертильных больных с отсутствием у них очевидных признаков эндокринного и трубно-перитонеального бесплодия и без гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивную функцию. На II этапе специализированных исследований у этих больных необходимо окончательно исключить:

1) трубно-перитонеальное бесплодие на основании данных диагностической лапароскопии;

2) эндокринное бесплодие с помощью методов, подтверждающих овуляцию;

3) внутриматочную патологию с помощью гистероскопии.

Лишь после проведения указанных диагностических процедур приступают ***к постановке посткоитального теста***.

При отрицательных данных теста, не связанных с сексуальной дисфункцией или с ухудшением качества шеечной слизи, используются методы количественного определения антиспермальных антител – микроагглютинационный тест Фриберга, спермоиммобилизационный тест Изоджима, реакция НИФ по Хьерту и др., позволяющие определять антитела в сыворотке крови обоих супругов, плазме сперме и экстракте цервикальной слизи.

Это позволяет окончательно диагностировать и дифференцировать женское и мужское иммунное бесплодие, связанное с гиперпродукцией антиспермальных антител.

MAR-тест

(mixed antiglobulin reaction, смешанная антиглобулиновая реакция)

IgG

IgG(+), %

к головке	8
к шейке	5
к хвосту	5
всего	18

IgG(-), %

всего	82

Референсные значения

MAR-тест отрицательный <25% (IgG(+))
MAR-тест положительный >25% (IgG(+))

Заключение по IgG

MAR-test отрицательный.

☐ Образовались агрегаты непоступательно подвижных сперматозоидов и иммунных шариков IgG.

IgA

IgA(+), %

к головке	10
к шейке	5
к хвосту	10
всего	25

IgA(-), %

всего	75

Референсные значения

MAR-тест отрицательный <25% (IgA(-))
MAR-тест положительный >25% (IgA(-))

Заключение по IgA

MAR-test положительный.

☐ Образовались агрегаты непоступательно подвижных сперматозоидов и иммунных шариков IgA.

MAR-тест - метод выявления антиспермальных антител. Выявляются антитела классов IgG и IgA, связывающие различные части сперматозоида (к головке, шейке, хвосту). При недостаточном количестве сперматозоидов и в цервикальной слизи проводится непрямой MAR-тест с использованием сперматозоидов. Отрицательный MAR-тест свидетельствует об отсутствии повышенных значений антиспермальных антител.

Бесплодие неясного генеза («необъяснимое» бесплодие). Заключение о бесплодии неясного генеза, т.е. констатация факта невозможности идентификации причинных факторов женской инфертильности, правомерно лишь после использования всех диагностических процедур, применяемых на I и II этапах обследования.

Лечение эндокринного бесплодия

Эффективной терапии эндокринного бесплодия прежде способствует устранение гормонального дисбаланса путем адекватно подобранного лечения выявленных эндокринопатий.

У больных с эндокринным бесплодием и ожирением (ИМТ > 30) проводится коррекция последнего путем назначения гипокалорийной диеты, дополняемой ксеникалом (по 1 капсуле перед каждым приемом пищи). В процессе лечения у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе целесообразно назначить метформин (по 500 мг 3 раза в сутки). Лечение функциональной и опухолевой гиперпролактинемии, гиперандрогении, тиреоидной патологии и других эндокринных заболеваний описано в соответствующих руководствах.

При сохраняющемся бесплодии терапия может быть дополнена применением препаратов, стимулирующих овуляцию. Стимуляторы овуляции используются при эндокринном бесплодии и как самостоятельный вид терапии в том случае, когда у инфертильных женщин установлен лишь факт овуляторных нарушений, но не удалось выяснить их причину.

Существуют следующие варианты стимуляции овуляции:

– ***для повышения активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы*** назначают комбинированные эстраген-гестагенные (или только гестагенные) препараты, а также агонисты гонадолиберина;

– ***для стимуляции эндогенного гонадолиберина*** применяют кломифен;

– ***для активизации фолликулогенеза*** назначают гонадотропины;

– ***для активизации выработки эндогенных гонадотропинов*** применяют препараты гонадолиберина.

Первые два варианта лечебных воздействий эффективны лишь при сохранении резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Третий вариант целесообразно применять при сохранении резервных возможностей яичников, четвертый – при сохранении резервных возможностей яичников и гипофиза.

Наиболее часто для терапии, обеспечивающей ***ребаунд-эффект***, используются комбинированные эстраген-гестагенные препараты (КОК). Обычно применяют КОК типа нон-овлона или бисекурина ***(1 вариант стимуляции овуляции)***. Их назначают по 1 таблетке в сутки в течение 3 нед. Всего проводится 2-4 цикла с перерывами в 7 дней, после чего делают перерыв в лечении (1-3 мес.). Ребаунд-эффект можно вызвать и гестагенами: норколут по 10 мг, дюфастон по 10 мг в течение 10 дней (с 16-го по 25-й день цикла) или 17-оксипрогестерона капронат 125-250 мг по той же схеме. Гестагены принимают на протяжении 2-4 циклов.

Другими средствами, эффективно обеспечивающими ***ребаунд-эффект,*** являются аналоги гонадолиберина (декапептил, нафарелин и др.). В сравнении с КОК синтетические аналоги практически не дают побочных реакций. Аналоги гонадолиберина ***(1 вариант стимуляции овуляции)*** могут использоваться не только для активации образования эндогенного рилизинг-гормона путем ребаунд-эффекта, но и для прямой стимуляции синтеза эндогенных гонадотропинов. С этой целью их вводят внутривенно с часовым интервалом в пульсирующем режиме, имитирующем выделение гонадолиберина гипоталамусом. Для введения используется специальный прибор, закрепляемый на теле женщины.

Назначение кломифена цитрата ***(2 вариант стимуляции овуляции)*** является методом, альтернативным ребаунд-терапии, но также рассчитанным на активацию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При наличии регулярного ритма менструаций терапию начинают с 5-го дня менструального цикла в дозе 50 мг/сут. в течение 5 дней. При олигоменорее вначале назначают гестагены, например дидрогестерон, по 10 мг/сут. в течение 8-10 дней. После наступления менструальноподобной реакции переходят к приему кломифена цитрата (КЦ) по указанной схеме с 5-го до 9-го дня созданного цикла. После окончания терапии в течение месяца отслеживается ее эффект. При сохраняющемся бесплодии проводят повторный курс лечения либо той же дозой препарата у больной с нормальной продолжительностью гипертермической фазы цикла по данным базальной температуры, либо увеличенной до 100 мг/сут. у больной с монофазной кривой базальной температуры или с признаками недостаточности лютеиновой фазы цикла. При отсутствии эффекта в последующих циклах курсовая доза клюмифен цитрата может быть доведена до 150 мг. Допускается проведение 6 курсов терапии.

При отсутствии эффекта от лечения КЦ возможна стимуляция овуляции гонадотропинами (пергонал, менопур, мерионал и др.), в том числе и препаратами ФСГ (гонал-Ф, пурегон и др.). Без предшествующего применения КЦ гонадотропины ***(3 вариант стимуляции овуляции)*** назначают при гипогонадотропной аменорее, поскольку при нарушениях системы гипоталамус-гипофиз-яичники, локализующихся на уровне гипоталамуса или гипофиза, любые варианты ребаунд-терапии и лечение с использованием КЦ являются изначально бесперспективными. Препараты ФСГ предпочтительны у больных с симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции, сопровождаемой повышением базального уровня ЛГ и/или величины соотношения ЛГ/ФСГ (> 2,5). Дозы гонадотропинов подбирают индивидуально. Для оценки активности созревания фолликулов в ответ на стимуляцию необходимо отслеживать их рост с помощью УЗИ и следить за изменениями содержания эстрадиола в плазме крови. УЗ-мониторинг роста фолликулов начинают с 4-5 дней цикла, первое определение уровня эстрадиола выполняют через 4-5 дней после начала лечения и в дальнейшем повторяют с 1-2-дневными интервалами до выявления предовуляторного пика. Лечение гонадотропинами начинают со 2-го дня цикла и продолжают обычно в течение 10-12 дней до увеличения содержания эстрадиола до 1000-3000 пкмоль/л и визуализации фолликулов диаметром до 20 мм. В процессе стимуляции при отсутствии или расслабленной реакции яичников суточная доза гонадотропинов может быть увеличена с 75 до 225 МЕ/л. Курс лечения гонадотропинами завершают введением овуляторной дозы ХГ, например 7500-10 000 МЕ «Профази» при достижении доминантным фолликулом диаметра 18-20 мм.

У больных эндокринным бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ), основой лечения также является проведение патогенетической терапии выявленных эндокринопатий. Кроме того, больным назначают заместительную терапию препаратами желтого тела или норстероидами. С этой целью назначают прогестерон (по 1 мл 1% р-ра с 18-20-го дня цикла в течение 6-8 дней) или дидрогестерон (с 16-го по 25-й день менструального цикла в суточной дозе 20 мг). При сохраняющемся бесплодии рекомендуется использовать также стимуляторы овуляции (кломифен или гонадотропины) с последующей поддержкой лютеиновой фазы назначением препаратов ХГ или прогестерона.

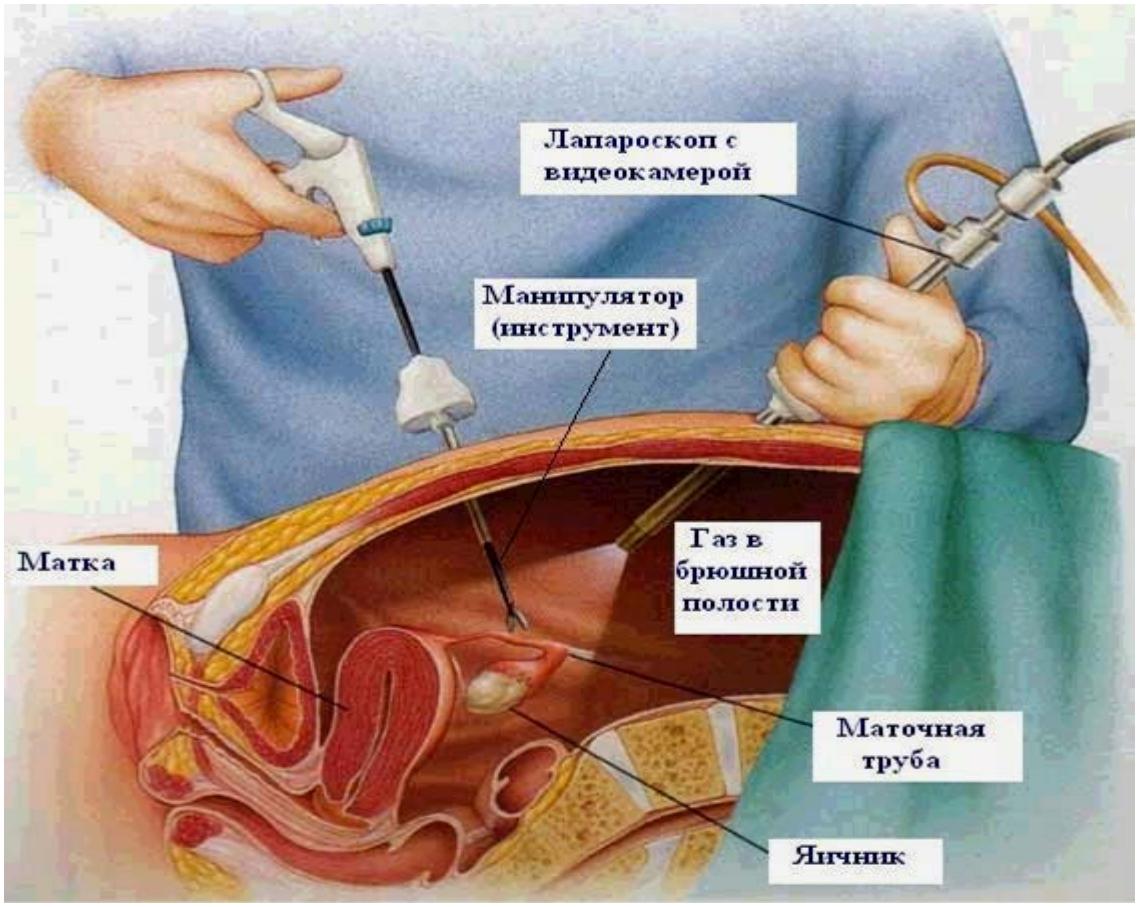
Специального лечения ЛНФ-синдрома не существует, так как этиология и патогенез не установлены. Беременность у больных с ЛНФ насту-

пает одинакового часто на фоне лечения кломифеном и без него (Cheesman K., 1983).

Женщинам с эндокринным бесплодием, остающимся инфертильными в течение года после начала гормональной терапии, рекомендуется диагностическая лапароскопия. Отсутствие беременности в эти сроки при адекватно подобранном лечении нередко оказывается следствием сочетания эндокринных и трубно-перитонеальных факторов бесплодия. При выявлении последних лечение осуществляется так же, как и у больных с трубно-перитонеальным бесплодием.

Лечение трубно-перитонеального бесплодия

Для восстановления анатомической проходимости маточных труб при трубном бесплодии применяют методы оперативной лапароскопии.



При этом возможно освободить маточные трубы от сдавливающих их спаечных сращений (сальпинголизис), восстановить вход в воронку маточной трубы (фимбриопластика), создать новое отверстие в зараще нном ампулярном отделе трубы (сальпингостомия). При перитонеальном бесплодии производят разделение и коагуляцию спаек. Параллельно при ла-

пароскопии устраняют сопутствующую хирургическую патологию (эндометриодные гетеротопии, субсерозные и интрамуральные узлы миомы матки, ретенционные образования яичников).

Противопоказания для хирургического лечения:

– возраст больной старше 35 лет, длительность бесплодия свыше 10 лет;

– острые воспалительные заболевания внутренних половых органов, перенесенные в течение предшествующего года; длительное течение хронического сальпингита (более10 лет), а также его частые обострения в прошлом;

– не поддающиеся коррекции нарушения овуляции;

– эндометриоз III-IV степени по классификации AFS;

– спаечный процесс в малом тазу III-IV степени по классификации Hulka;

– туберкулез внутренних половых органов.

Относительно целесообразности использования операции сальпингостомии при наличии гидросальпинкса нет единой точки зрения. Существует мнение, что выполнение реконструкции трубы в этом случае имеет смысл лишь при небольших размерах (< 25 мм) гидросальпинкса, отсутствии выраженного спаечного процесса в области придатков матки и при наличии фимбрий. При поражении маточных труб в истмическом и интерстициальном отделах ранее производили достаточно сложные и малоэффективные реконструктивно-пластические операции по созданию трубных анастомозов и имплантации труб в матку. В настоящее время при таких изменениях, так же как и при абсолютном трубном бесплодии (отсутствие маточных труб) или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, не связанных с острыми воспалительными процессами в момент обследования и туберкулезным поражением внутренних половых органов, рекомендуется ЭКО.

Лечение бесплодия, обусловленного гинекологическими заболеваниями

Эндометриоз. Для лечения эндометриоза используются консервативные (гормональные) и оперативные методы, дополняемые терапией осложнений (анемии, болевого синдрома) и сопутствующей патологии.

При консервативном лечении широко используют даназол (дановал), гестринон (неместран) и агонисты гонадолиберина (золадекс и др.). Даназол назначают по 400 мг/сут в непрерывном режиме в течение 4-6 мес., ге-

стринон – по 2,5 мг 2 раза в неделю в течение того же времени, золадекс (гозерелин) вводят под кожу передней брюшной стенки в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней, всего 3-6 раз.

Характер оперативных вмешательств при эндометриозе зависит от его формы (локализации) и степени распространения. Для удаления эндометриоидных гетеротопий при лапароскопии применяют лазеровапоризацию, диатермокоагуляцию, криодеструкцию, хирургическое иссечение.

При выявлении у инфертильных больных с эндометриозом нарушений овуляции их лечение проводят в том же режиме, что и при эндокринном бесплодии.

Миома матки. Консервативное (гормональное) лечение миомы показано при субсерозном и интестициальном расположении миоматозных узлов, увеличивающих размеры матки не более чем до 12-недельной беременности, при отсутствии мено- и метроррагий. Применяют те же препараты и в той же суточной и курсовой дозировке, что и для лечения эндометриоза. Препараты гонадолиберина назначают и при этапной подготовке к миомэктомии. Лечение, способствующее уменьшению опухолевых узлов, вызывает сокращение объема последующего оперативного вмешательства, выполнение которого становится возможным в условиях лапароскопии.

Абсолютным показанием к оперативному лечению миомы является субмукозное расположение опухолевых узлов, наиболее оптимальным методом удаления которых является оперативная гистероскопия. При других локализациях миомы (субсерозной или интерстициальной) функциональные органосберегающие операции в настоящее время выполняются лапароскопически и комбинируются с гормональным лечением, проводимым в послеоперационном периоде в течение 4-6 мес.

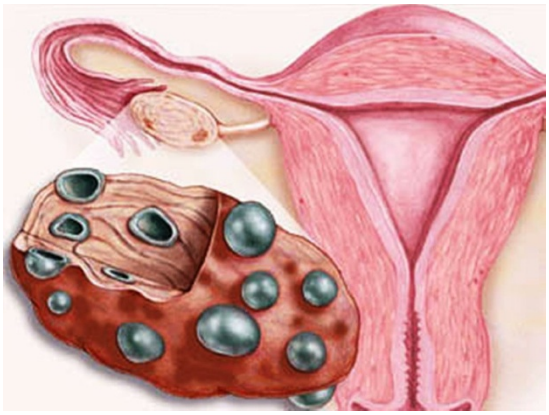
Преимуществом комбинированного лечения в сравнении с чисто гормональным является меньшая вероятность рецидива миомы, хотя и в этом случае она остается достаточно высокой (до 40% в ближайшем 5-летнем периоде после выполненной миомэктомии).

Синдром поликистозных яичников.

Рекомендуется следующий порядок использования средств восстановления естественной фертильности:

При наличии у больных ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, а также некоторых гормональных нарушений (как правило, гиперандрогении, реже – гиперпролактинемии) в первую очередь проводят их

фармакологическую коррекцию, дополняемую при сохраняющейся инфертильности применением стимуляторов овуляции. Лечение проводится в соответствии с принципами, используемыми при терапии эндокринного бесплодия.



Для стимуляции овуляции предпочтительно назначать препараты мочевого или рекомбинантного ФСГ (метродин, пурегон и др.), т.к. у данного контингента больных характерным является повышение обшего уровня ЛГ и/или соотношения ЛГ/ФСГ.

Если консервативные методы лечения не обеспечивают восстановления репродуктивной функции в течение 1 года, производят лапароскопическую резекцию или каутеризацию яичников.

При сохраняющихся гормональных и овуляторных нарушениях в послеоперационном периоде последующая консервативная терапия не отличается от применяемой на предоперационном этапе, т.е. вновь назначают препараты, обеспечивающие коррекцию гормональных и метаболических нарушений, а также стимуляторы овуляции.

У больных с синдромом поликистозных яичников альтернативой методам восстановления естественной фертильности является использование ЭКО. Как первоочередной метод лечения бесплодия его проводят при сочетании синдрома с эндометриозом, трубно-перитонеальными факторами и/или мужским бесплодием, а также у больных старше 35 лет. В остальных случаях у инфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников ЭКО применяют, как правило, лишь после установления факта очевидной неэффективности консервативных и оперативных методов лечения бесплодия.

Анатомо-функциональные изменения матки и эндометрия. Врожденные пороки развития матки (двурогость, удвоение тела, наличие перегородки), а также возникшие после воспаления или хирургических вмеша-

тельств маточные синехии устраняют оперативным путем. Так, при врожденных аномалиях, в зависимости от их вида, выполняют различные варианты метропластики эндоскопическим доступом. Синехии в полости матки разъединяют острым путем под контролем гистероскопии. В течение 6 мес. после разделения спаек рекомендуется циклическая гормонотерапия эстроген-гестагенными препаратами.

При полипах эндометрия общепринятым является их удаление с последующим выскабливанием слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии. При существующей железисто-кистозной гиперплазии эндометрия проводят циклическую эстраген-гестагенную терапию в течение 3-4 мес., при рецидивирующем течении – в течение 6-8 мес.

При атипической гиперплазии (аденоматоз при внутреннем эндометриозе) эстраген-гестагенные препараты не используются. Назначают гестагены в течение 6-8 мес. Или применяют другие препараты (агонисты гонадолиберина, даназол, гестринон), используемые при эндометриозе.

Цервикальные факторы. Инфертильность, обусловленная нарушением транспорта мужских гамет в связи с изменениями шейки матки, определяется как цервикальное бесплодие. Его причиной могут быть:

– анатомические изменения шейки (врожденные или приобретенные после абортов, родов, операций);

– изменения слизистой оболочки канала шейки (гиперплазия, полипы, эндометриоз);

– эктопии шейки матки;

– лейкоплакия влагалищной части шейки матки с распространением процесса на слизистую оболочку цервикального канала;

– изменения цервикальной слизи инфекционной природы при хроническом цервиците или при гормональном дисбалансе, сопровождаемом абсолютной или относительной гипоэстрогенией.

Лечение цервикальной формы бесплодия определяется характером обусловившей его патологии.

При анатомических изменениях шейки проводят реконструктивно-пластические операции, позволяющие восстановить не только эндоцервикс, но и правильную веретенообразную, форму канала шейки матки.

Гиперпластические процессы в эндоцервиксе являются показанием к диагностическому выскабливанию всей слизистой оболочки цервикального канала и гистологическому исследованию полученного материала. Диагностическое выскабливание является одновременно и лечебной проце-

дурой. Профилактике рецидива помогает лечение часто наблюдаемых у таких больных различных эндокринных расстройств и обменных заболеваний.

Полипы удаляют откручиванием их с последующей коагуляцией основания ножки. При расположении ножки вблизи наружного зева ее клиновидно иссекают, на раневую поверхность накладывают шов (обычно один), после чего производят выскабливание всей слизистой оболочки цервикального канала. Высоко расположенные полипы удаляют под контролем гистероскопии. Для уменьшения вероятности рецидива целесообразно производить криодеструкцию ложа полипа.

Очаги лейкоплакии на шейке матки и эндометриоидные гетеротопии подвергают диатермокоагуляции, крио- и лазеродеструкции. Эти же методы используют для терапии эктопий.

Восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки шейки матки и улучшению качества цервикальной слизи способствует лечение хронических воспалительных процессов (кольпита, цервицита, аднексита), а также нарушений функции яичников.

Лечение иммунного бесплодия

При женском иммунном бесплодии предпочтение отдают использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий – искусственной инсеминации спермой мужа или ЭКО. Это связано с тем, что при женском бесплодии, обусловленном антиспермальными антителами, все применяемые методы восстановления естественной фертильности оказываются значительно менее эффективны, чем процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. Поэтому лишь при невозможности применения последних используют методы, обеспечивающие преодоление бесплодия путем наступления спонтанной беременности. Для этого осуществляют следующие мероприятия:

1. При наличии признаков латентной инфекции в половых путях женщины проводят лечение, способствующее устранению дополнительных активирующих воздействий инфекционных агентов на иммунную систему. Это, как полагают, может способствовать снижению активности образования антител, в том числе и антиспермальных.

2. В течение 2-3 дней в предовуляторном периоде назначают препараты чистых эстрогенов. Предполагается, что достигаемое на фоне усиления эффектов эстрогенов более активное образование слизи улучшает ее качество и уменьшает концентрацию содержащихся в ней антиспермальных антител.

3. Проводят кондомотерапию в течение не менее 6 мес. Ее лечебный эффект связывают с ослаблением сенсибилизации иммуннокомпетентных клеток к спермальным антигенам при продолжительном отсутствии контакта между ними.

Предлагавшееся некоторыми авторами применение глюкокортикоидов для торможения образования антиспермальных антител не получило распространения из-за высокой частоты нежелательных реакций организма и крайне малой терапевтической эффективности.

Бесплодие неясного генеза («необъяснимое» бесплодие)

Заключение о бесплодии неясного генеза, т.е. констатация факта невозможности идентификации причинных факторов женской инфертильности, правомерно лишь после использования всех диагностических процедур, применяемых на I и II этапах обследования.

Лечение. В настоящее время при «необъяснимом» бесплодии рекомендуется стандартная процедура ЭКО, которая при этой форме женской инфертильности обладает значительно большим терапевтическим потенциалом в сравнении с методами, рассчитанными на наступление спонтанной беременности. Поэтому лишь при невозможности применения ЭКО можно пытаться восстановить естественную фертильность путем использования стимуляторов овуляции. Лечение при этом проводится так же, как и у больных с эндокринным бесплодием.

Психогенные факторы бесплодия

У женщин с эмоционально неустойчивой психической сферой (конфликтные ситуации в семье, на работе, неудовлетворенность половой жизнью, а также настойчивое желание иметь ребенка или, наоборот, боязнь беременности), могут вызывать нарушения овуляции, имитирующие эндокринное бесплодие.

Аналогичным образом, индуцируемые стрессовыми ситуациями вегетативные нарушения могут обусловить дискоординацию в работе мышечных элементов маточных труб, что может стать причиной функциональной трубной непроходимости.

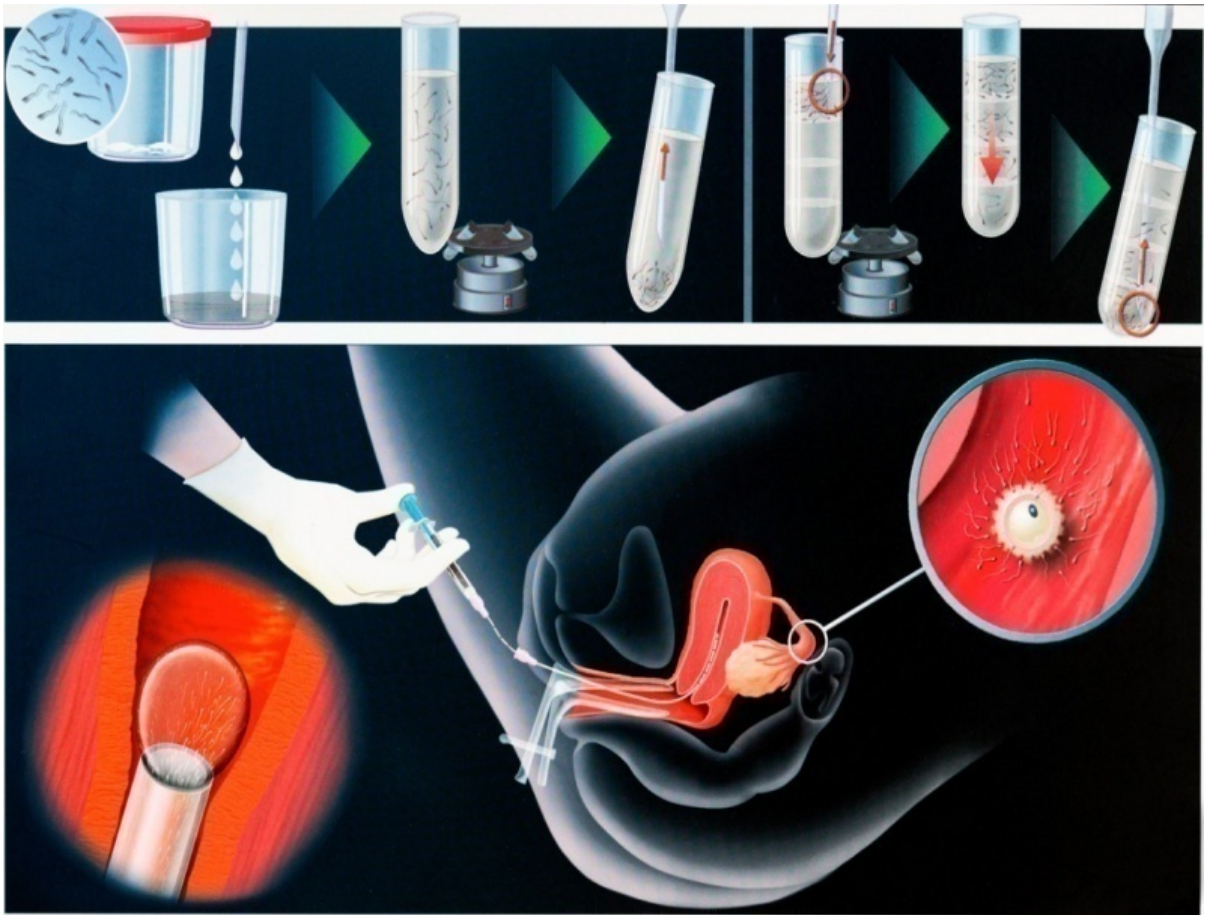
С учетом этих обстоятельств у всех больных с нарушениями овуляции, не сопровождающимися какими-либо гормональными отклонениями, а также у женщин с «необъяснимым» бесплодием целесообразно прицельно оценивать состояние психоэмоциональной сферы с привлечением консультантов-психоневрологов. По решению этих специалистов могут быть использованы транквилизаторы, седативные препараты, психотерапевти-

ческие процедуры. В ряде случаев такая терапия может оказаться эффективной без применения стимуляторов овуляции. При сохраняющемся бесплодии последующее лечение проводится в соответствии с принципами, используемыми при лечении больных с эндокринным бесплодием при сохраняющихся овуляторных нарушениях или с бесплодием неясного генеза.

Использование вспомогательных репродуктивных технологий в лечении женского и мужского бесплодия

Искусственная инсеминация – введение спермы в половые пути женщины с целью индуцировать беременность. Можно использовать сперму мужа или донора.

Инсеминацию проводят амбулаторно 2-3 раза в течение менструального цикла на его 12-14-й день (при 28-дневном цикле).



Донорскую сперму получают от мужчин моложе 36 лет, физически и психически здоровых, не имеющих наследственных заболеваний и нарушений развития и без случаев потери плода и спонтанного аборта у родственниц.

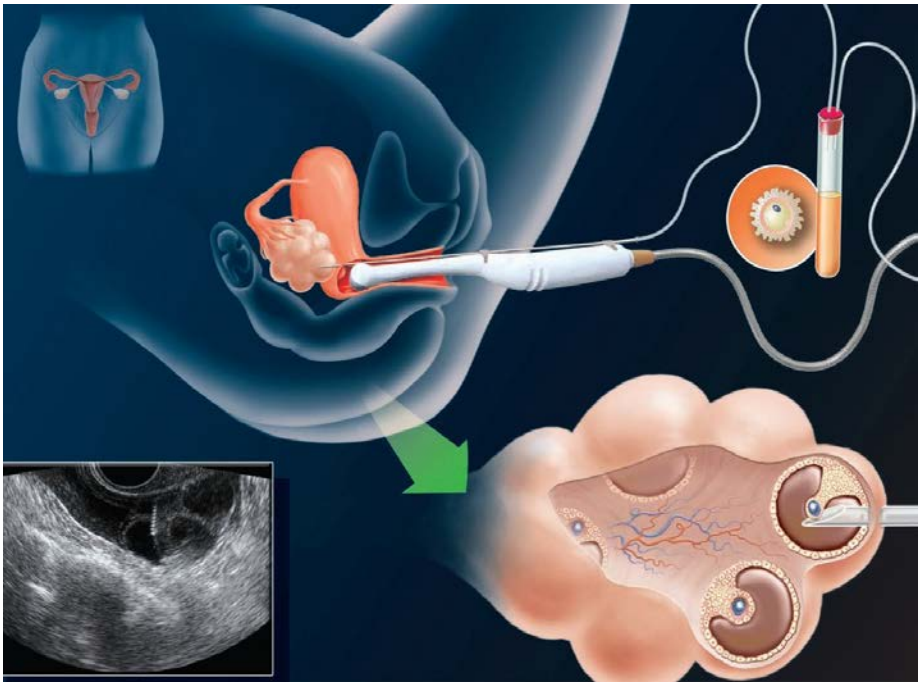
По данным литературы, частота беременности после искусственной инсеминации составляет 10-20%. Течение беременности и родов аналогичны таковым при естественном зачатии, а пороки развития плода регистрируют не чаще, чем в общей популяции.

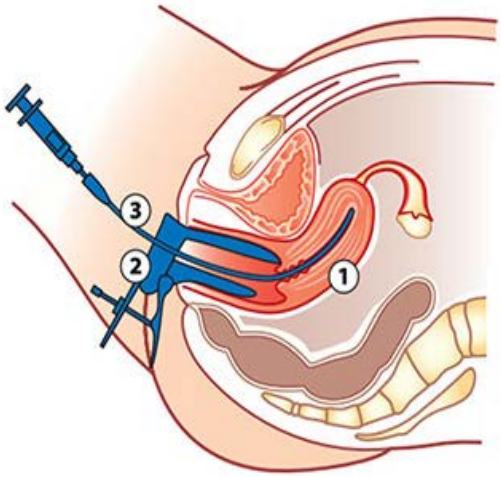
Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – оплодотворение яйцеклеток in vitro, культивирование и перенос полученных эмбрионов в матку.

В настоящее время экстракорпоральное оплодотворение проводят с применением индукторов овуляции, чтобы получить достаточно много зрелых ооцитов.

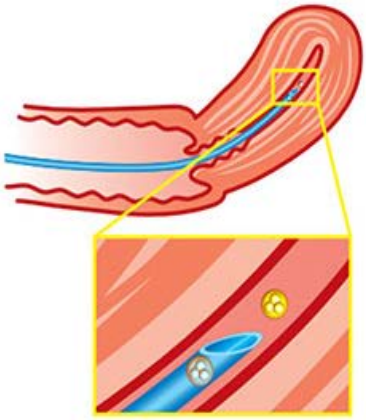
Вспомогательные репродуктивные технологии позволяют использовать программы криоконсервации не только спермы, но и ооцитов и эмбрионов, что уменьшает стоимость попыток ***ЭКО***.

Стандартная процедура ЭКО состоит из нескольких этапов. Сначала проводят активацию фолликулогенеза в яичниках с помощью стимуляторов суперовуляции по тем или иным схемам, затем делают пункцию всех фолликулов диаметром более 15 мм под контролем ультразвукового сканирования яичников и инсеминацию ооцитов путем введения в среду не менее 100 000 сперматозоидов. После культивирования эмбрионов в течение 48 ч переносят не более 2 эмбрионов с помощью специального катетера в полость матки. Оставшиеся эмбрионы с нормальной морфологией можно подвергнуть криоконсервации для дальнейшего использования в повторных циклах ЭКО.

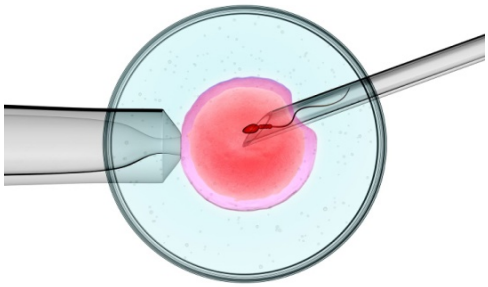


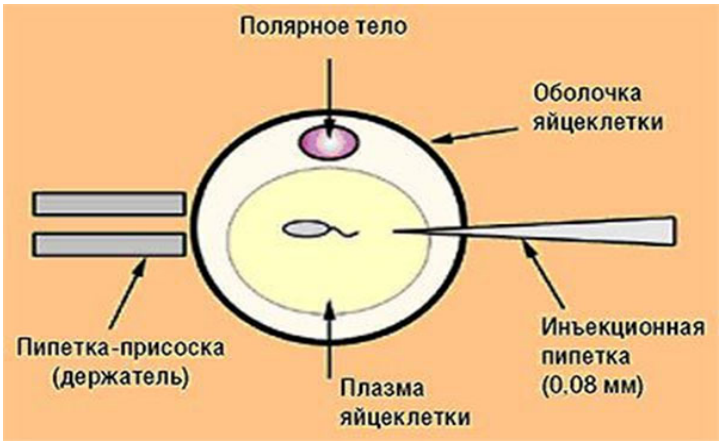


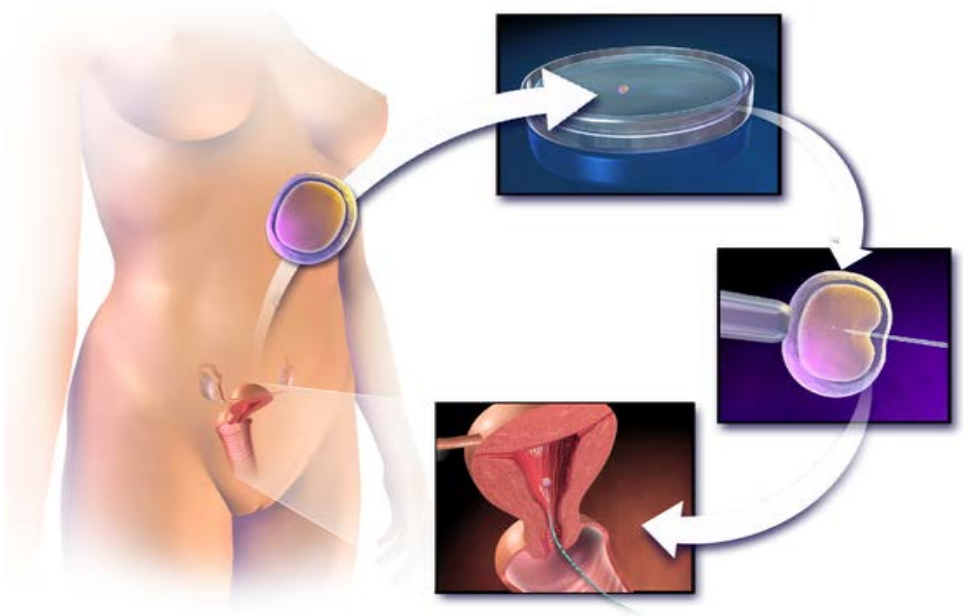
1. Матка
2. Гинекологическое зеркало
3. Катетер с эмбрионами



Эмбрионы, выходящие из катетера и попадающие в полость матки







При экстракорпоральном оплодотворении единичными сперматозоидами возможно оплодотворение ооцитов ***(Intra Cytoplasmic Sperm Injection – ICSI)*** – *интроплазматическая инъекция сперматозоидов – ИКСИ*.

При ИКСИ осуществляют микроманипуляционное введение единственного сперматозоида под визуальным контролем в зрелый ооцит, находящийся в стадии метафазы II деления мейоза. Все остальные этапы процедур аналогичны ***ЭКО***.

При азооспермии используют методы в рамках программы ***ЭКО + ИКСИ***, позволяющие получать сперматозоиды из эпидидимиса и яичка. В ряде случаев при проведении ЭКО целесообразно выполнение ***пренатальной генетической диагностики (ПГД)***. Генетическое исследование клеток эмбриона проводится при риске появления хромосомных аномалий, подозрении на моногенные заболевания (муковисцидоз, миелосенсорная глухота и др.), а также женщинам с резус-отрицательной кровью, мужья которых являются бизиготными по RhD.

Синдром гиперстимуляции яичников – одно из осложнений процедуры ***ЭКО***. Это комплекс патологических симптомов, возникающих на фоне применения стимуляторов овуляции (боль в животе, увеличение яичников, в тяжелых случаях картина «острого живота»). При этом к овуляции готовится много фолликулов в обоих яичниках, что приводит к их выраженному увеличению. Лечение заключается в проведении дегидратации, инфузионной терапии (плазма).

Показанием к хирургическому лечению синдрома гиперстимуляции яичников являются признаки внутреннего кровотечения вследствие разрыва яичника. Объем оперативного вмешательства должен быть щадящим, с максимальным сохранением яичниковой ткани. При гиперстимуляции наложить швы на разорвавшийся яичник и остановить кровотечение достаточно сложно. Иногда приходится тампонировать разорвавшийся яичник по Микуличу.

Особенности течения и ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения обусловлены высокой вероятностью ее прерывания, недонашивания и развития тяжелых форм гестозов. Частота этих осложнений зависит в первую очередь от характера бесплодия (чисто женское, сочетанное или только мужское), а также от особенностей проведенной процедуры ***ЭКО***.

У детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения, частота врожденных аномалий не выше таковой в общей популяции новорожденных.

Частота многоплодия при экстракорпоральном оплодотворении составляет 25-30%.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Что называется бесплодным браком?

Эталон ответа: Бесплодный брак – отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 1 года регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств (ВОЗ, 1992).

2. Какая существует классификация женского бесплодия в браке?

Эталон ответа: Различают первичное и вторичное, относительное и абсолютное женское бесплодие.

3. Что такое первичное бесплодие?

Эталон ответа: Первичное бесплодие – это бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

4. Что такое вторичное бесплодие?

Эталон ответа: Вторичное бесплодие – это бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

5. Что такое абсолютное женское бесплодие?

Эталон ответа: Абсолютное женское бесплодие означает, что возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов.

6. Какие существуют женские факторы бесплодия?

Эталон ответа: По классификации ВОЗ (1992) различают 22 женских фактора бесплодия:

1. Психосексуальные расстройства.
2. Гиперпролактинемия.
3. Гипофизарный уровень поражения (опухоль).
4. Аменорея с высоким уровнем ФСГ.
5. Аменорея с нормальным уровнем эстрогенов.
6. Аменорея с низким уровнем эстрогенов.
7. Олигоменорея.
8. Нерегулярные менструации и/или ановуляция.
9. Ановуляция при регулярном ритме менструации.
10. Врожденные аномалии половых органов.
11. Двусторонняя непроходимость маточных труб.
12. Спаечный процесс в малом тазу.
13. Эндометриоз.
14. Приобретенная патология матки и шейки матки.
15. Приобретенная патология маточных труб.
16. Приобретенная патология яичников.
17. Туберкулез эндометрия.
18. Диагноз не установлен.
19. Ятрогенные причины.
20. Системные заболевания.
21. Ненормальный посткоитальный тест (ПКТ).
22. Причин бесплодия не выявлено.

7. Каковы причины женского бесплодия?

Эталон ответа:

По этиологическому фактору выделяют следующие формы женского бесплодия (МКБ-10):

- трубно-перитонеальное;
- ановуляторное (эндокринное);

- маточное;
- цервикальное;
- связанное с мужскими факторами;
- другие формы;
- неуточненное.

8. Что такое эндокринное бесплодие?

Эталон ответа: Эндокринное бесплодие – это бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции.

9. Какие выделяют виды эндокринного бесплодия?

Эталон ответа:

Принято выделять следующие виды эндокринного бесплодия:

- ановуляция;
- недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ);
- синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ-синдром).

10. Чем характеризуется и когда наиболее часто наблюдается ановуляция?

Эталон ответа: Ановуляция – патология, характеризующаяся нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего яйцеклетка не созревает и/или не совершает необходимого движения из яичника в маточную трубу. Типичными синдромами ановуляции являются синдром СПКЯ, постпубертатная форма АГС, гиперандрогения, различные формы гиперпролактинемии, послеродовый нейроэндокринный синдром.

11. Что лежит в основе НЛФ?

Эталон ответа: В основе НЛФ лежит нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичника.

12. Что такое ЛНФ-синдром?

Эталон ответа: Это преждевременная лютеинизация предовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия.

13. Какие гинекологические заболевания могут явиться причиной бесплодия?

Эталон ответа: Причинами бесплодия могут быть начальные формы внутреннего эндометриоза, подслизистая миома матки, полипы, гиперплазия эндометрия, воспалительные процессы различной этиологии.

14. Чем обусловлены иммунологические факторы бесплодия?

Эталон ответа: Это бесплодие связано с образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин.

15. Чем проявляется иммунная форма бесплодия?

Эталон ответа: Основными реакциями антиспермального иммунитета являются образование тканевых гуморальных антител и фагоцитоз сперматозоидов. Чаще всего и наиболее активно происходит образование антител в шейке матки, реже в эндометрии и трубах. Шейка матки является основным звеном так называемого локального иммунитета.

16. Каковы методы лечения бесплодия в браке?

Эталон ответа:

Существуют следующие методы лечения бесплодия:

- *лекарственные* (стимуляция овуляции, противовоспалительная/ противоспаечная терапия, торможение овуляции);
- *оперативные;*
- *вспомогательные репродуктивные технологии* (искусственная инсеминация, ЭКО, ПЭ, ИКСИ и др.).

17. Какие группы препаратов применяют для стимуляции овуляции?

Эталон ответа:

Существуют следующие группы препаратов для стимуляции овуляции:

- антигормоны;
- гонадотропины;
- гонадолиберины.

18. Каковы хирургические методы лечения женского бесплодия в браке?

Эталон ответа:

- лапароскопия;
- оперативная гистероскопия.

Студент должен знать:

1. Что такое бесплодный брак и какова его частота в браке.
2. Классификацию женского бесплодия.
3. Основные факторы и причины женского бесплодия.
4. Клинические проявления различных видов бесплодия.
5. Алгоритм обследования бесплодной пары.
6. Основные методы лечения женского бесплодия.
7. Показания к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Студент должен уметь:

1. Правильно собрать анамнез у больной.
2. Диагностировать трубно-перитонеальное бесплодие при объективном гинекологическом исследовании.
3. Интерпретировать результаты дополнительных методов исследования (УЗИ, гистеросальпингографии, измерения базальной температуры, посткоитального теста и др.).
4. Назначить лекарственные препараты для стимуляции овуляции.

Литература

1. Серова В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство, краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова // Проблемы репродукции. Спецвыпуск. – 2015. – № 6.
4. Блэкулл Р., Карр Б., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине. – М.: Практика, 2015.
5. Баисова Б.И. Гинекология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

14. Планирование семьи. Контрацепция

Цель занятий: ознакомить студентов с проблемами планирования семьи и регуляцией рождаемости как факторами сохранения репродуктивного здоровья.

Место занятий: учебная комната, центр планирования семьи, женская консультация.

Наглядные пособия: таблитцы, презентации, образцы контрацептивных препаратов.

Содержание занятия

В 1968 г. ООН впервые провозгласила право на планирование семьи, свободное, ответственное родительство как неотъемлемое право каждого человека и каждой страны заниматься планированием семьи на государственном уровне. В резолюции конгресса было написано: «Каждый индивидуум имеет право на выбор количества детей, несет ответственность за их развитие». В 1984 г. на конгрессе в Мехико более 100 стран мира подтвердили свое участие в международной программе планирования семьи.

Планирование семьи является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, включает комплекс мероприятий, направленных на решение нескольких задач одновременно.

Задачи планирования семьи:

1) помочь избежать нежелательной беременности;
2) регулировать интервалы между беременностями и родами;
3) выбрать время рождения детей в зависимости от возраста и здоровья родителей;
4) помочь произвести на свет желанных детей;
5) выбрать желаемое время рождения ребенка в семье;
6) обеспечить желаемое число детей в семье.

По определению ВОЗ, термин «планирование семьи» предусматривает те виды деятельности, которые имеют целью помочь отдельным лицам или супружеским парам достичь указанных результатов. Виды деятельности, которые делают эту практику возможной, включают в себя санитарное просвещение и консультирование по вопросам планирования семьи, обеспечение противозачаточными средствами, лечение бесплодия, просвещение по вопросам семьи и брака, организацию генетических кон-

сультаций, рентгенологическое обследование и т.п. для оценки состояния репродуктивного здоровья населения.

Таким образом, планирование семьи, осуществляемое на государственном уровне, способствует сохранению репродуктивного здоровья населения, уменьшению числа нежелательных беременностей, абортов и преждевременных родов, снижению частоты бесплодных браков, воспалительных заболеваний органов малого таза, материнской и детской заболеваемости и смертности. Кроме того, планирование семьи положительно влияет на экономическое положение семьи и всего государства в целом (ресурсы, еда, образование, медицинское обслуживание).

Известно, что только здоровая женщина может родить здорового ребенка. Установлено, что эндокринно обусловленные заболевания репродуктивной системы, а также болезни сердечно-сосудистой, кроветворной и мочевыделительной систем вызывают осложненное течение беременности и родов, способствующее перинатальной заболеваемости и смертности; передаются по наследству от матери к дочери. Следовательно, оздоровление женщин вне и во время беременности способствует снижению акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Профилактика беременности и родов у несовершеннолетних и пожилых женщин, чей организм ни физически, ни биологически не готов к физиологическому течению беременности и родов, уменьшает число преждевременных родов, мертворождений и различных аномалий развития плода и новорожденного, перинатальная смертность у которых вдвое выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний как генитальной, так и экстрагенитальной локализации снижает внутриутробное инфицирование, а, следовательно, перинатальную заболеваемость и смертность.

Увеличение интергенетического интервала до 2 лет, в течение которых все системы женского организма восстанавливаются до физиологических параметров, уменьшает случаи внутриутробного инфицирования и гипотрофии, а также снижает младенческую смертность в 2 раза.

Удлинение интервалов между деторождениями обеспечивает большую выживаемость детей, так как предотвращает истощение организма матери после недавней беременности. В многодетных регионах мира увеличение интергенетического интервала до 2 лет снижает материнскую смертность в 4 раза, а младенческую – в 2 раза.

Очень молодые женщины физически, эмоционально и социально не готовы к обеспечению ухода за ребенком. Пожилой возраст матери опасен

ростом мертворождений, самопроизвольных абортов, внутриутробных аномалий.

Увеличение частоты деторождений вызывает рост внутриутробной, младенческой, детской и материнской смертности, которая связана с патологией репродуктивной системы, нежелательными беременностями, абортами, родами в неблагоприятных условиях.

Каждое общество передавало свои традиции контроля за деторождением. В древности люди использовали в качестве противозачаточных средств различные барьерные приспособления (слепая кишка, мочевой пузырь животных, льняные влагалищные чехлы, губка, губчатые вещества), спермицидные материалы (лимонный сок, кока-кола, дубильные кислоты, пасты, смолы, сода, дольки лимона, экскременты животных и др.); свечи во влагалище (опиум, камни, шарики); препараты системного действия (корни папоротника, саббина, ивовый чай).

Долгое время основным методом регуляции рождаемости являлся искусственный аборт. Несмотря на законодательство, разрешающее искусственные аборты до 12 нед. беременности, продолжают иметь место криминальные аборты.

Осложнения после абортов наблюдаются у каждой третьей женщины, у первобеременных их частота доходит до 45%. Основными осложнениями после абортов являются бесплодие, невынашивание беременности, воспалительные заболевания гениталий, эндокринные нарушения. Таким образом, аборт – довольно опасная операция.

Большое значение в предупреждении нежелательной беременности, а, следовательно, в профилактике абортов, снижении гинекологической заболеваемости и материнской смертности имеет правильное и адекватное использование партнерами существующих методов контрацепции. ***Методология предохранения от нежелательной беременности является одной из наиболее важных в программе планирования семьи.*** В настоящее время существует достаточно много различных противозачаточных средств. Согласно ВОЗ, современные контрацептивы должны максимально отвечать следующим условиям:

- быть высокоэффективными;
- не оказывать системного влияния на организм;
- обладать обратимым действием;
- быть простыми в применении;
- быть доступными для любых социальных групп;

– быть экономически выгодными.

Существующие в настоящее время контрацептивные средства принято классифицировать следующим образом:

традиционные методы контрацепции:

– ритмический (или календарный);
– барьерный (или механический);
– химический;
– прерванное половое сношение;

Современные методы контрацепции:

– внутриматочная;
– гормональная;

хирургическая стерилизация – является особым видом регулирования рождаемости, характеризующаяся необратимостью воздействия на организм.

Контрацептивную эффективность (надежность) средства принято определять с помощью индекса Перля (коэффициент беременности, R), который рассчитывают по формуле:

$$R = \frac{\text{количество зачатий}}{\text{время наблюдения } (\textit{мес.})} \times 1200.$$

Данный показатель отражает количество беременностей, наступивших в течение года среди 100 женщин, использующих конкретное контрацептивное средство: чем ниже индекс Перля, тем выше контрацептивная эффективность средства.

Таким образом, выбор метода контрацепции является сложной задачей, решение которой должно осуществляться совместно гинекологом и пациенткой (а зачастую и партнером), с учетом преимуществ и недостатков методов:

1. Календарый метод контрацепции.

Основан на определении времени овуляции, которая наблюдается на 14-й (±2) день нормопонирующего (идеального) цикла, и ограничением количества половых сношений в периоовуляторный период. Учитывая жизнеспособность яйцеклетки (48 часов) и сперматозоидов (48 часов) следует избегать незащищенного полового акта с 10-го по 18-й день менструального цикла.

2. Барьерный метод контрацепции.

Барьерные методы контрацепции широко использовали с древнейших времен и в начале нашего столетия. В настоящее время их примене-

ние имеет большое значение в качестве средства профилактики ИППП. Их преимуществами перед другими методами контрацепции являются: снижение риска ИППП, СПИДа, рака шейки матки, низкая стоимость и высокая степень безопасности.

Различают **мужские** (презервативы) и **женские** (диафрагмы, колпачки, вагинальные губки) **виды барьерных контрацептивов.**

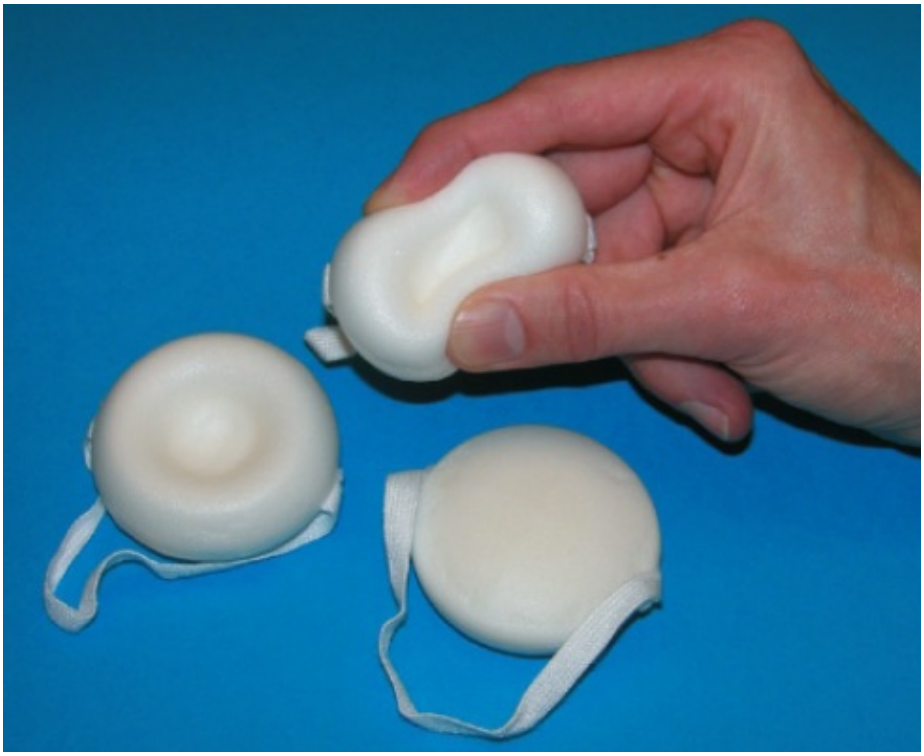
Частота применения мужских презервативов зависит от образовательного уровня партнеров, их возраста и степени заинтересованности в контрацепции.

Контрацептивная эффективность – 5-10 случаев на 100 женщин в год. Латексные презервативы, не пропускающие воздух, воду и микроорганизмы, могут предотвращать распространение ИППП.

Женские барьерные контрацептивы подразделяют на нетребующие индивидуального подбора (вагинальные губки) и требующие специального подбора (влагалищные диафрагмы, шеечные колпачки).

Контрацептивная губка сочетает эффекты механического и химического методов – препятствует проникновению сперматозоидов в канал шейки матки и выделяет спермицидное вещество. Влагалищные губки изготавливают из полиуритана, пропитанного 1 г ноноксилнола-9. Выпускаются одного размера.

Контрацептивная губка имеет вид подушечки округлой формы с углублением на стороне, прилегающей к шейке матки, и полиэстеровой петлей для извлечения губки – на противоположной стороне.



Контрацептивная эффективность – 13.9-24.5 беременностей на 100 женщин/год, причем у рожавших женщин частота неудач в два раза выше, чем у нерожавших. Влагалищные губки можно вводить только на 24 ч, опасны они развитием синдрома токсического шока (СТШ).

Показания:

– местная контрацепция у женщин со сниженным риском наступления беременности (при редких половых сношениях или в позднем репродуктивном периоде);

– в комбинации с ритмическим методом контрацепции;

– временный метод контрацепции во время перерыва в применении оральных контрацептивов (ОК) или внутриматочных средств (ВМС).

Противопоказания:

– аллергия на резину, спермициды, латекс;

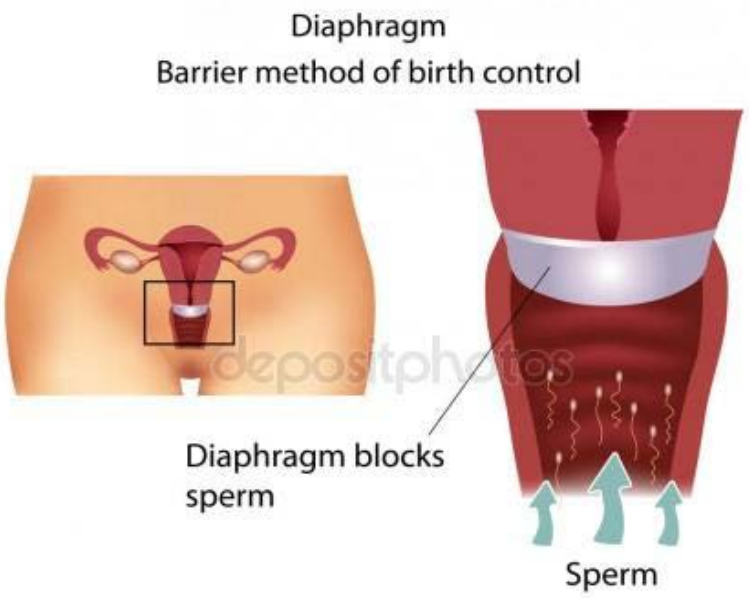
– эндоцервит, эрозия шейки матки;

– кольпит;

– аномалии развития влагалища;

– опущения стенок влагалища (исключение – диафрагма шарнирной конструкции).

Влагалищные диафрагмы – латексные купола, которые помещают между лоном и задней стенкой влагалища. Диафрагма является барьером для сперматозоидов. Наиболее эффективна в сочетании со спермицидными гелями и кремами.



Подбор диафрагмы осуществляет врач. Однако в дальнейшем помощь врача не требуется. Частота наступления беременности – 5-10 на 100 женщин в год. Эффективность зависит от времени действия: диафрагму необходимо оставлять во влагалище в течение 8 часов после полового акта. Вследствие сдавления уретры увеличивается частота инфекции мочевыводящих путей.

Различают типы диафрагм по структуре ободка. Каждый тип выпускается размером от 50-55 до 95 мм:

- диафрагма с плоской пружиной - наиболее подходит для нерожавших женщин с хорошим тонусом мышц влагалища, а также для пациенток с неглубокой выемкой позади дуги лобковой кости; она легко складывается и может вводиться во влагалище с помощью специального инструмента;
- диафрагма со спиралеобразной пружиной - рекомендуется пациенткам с умеренным тонусом мышц влагалища и умеренно выраженной выемкой лобковой дуги; для удобства при введении может использоваться специальный инструмент;
- диафрагма с дугообразной пружиной - имеет большую пружинную силу и в сложенном состоянии принимает форму дуги; существует несколько моделей данного типа:
  - диафрагмы, складывающиеся в любой точке вдоль ободка;
  - диафрагмы, складывающиеся только в двух точках (шарнирная конструкция) – приемлемы для большинства женщин, включая пациенток со слабым тонусом мышц влагалища, с цисто- и ректоцеле;
- диафрагма с широкой перемычкой в виде гибкой каймы (шириной 1.5 см, соединенной с внутренним краем ободка), которая обеспечивает плотное соприкосновение со стенками влагалища, и удобна для нанесения спермицида.

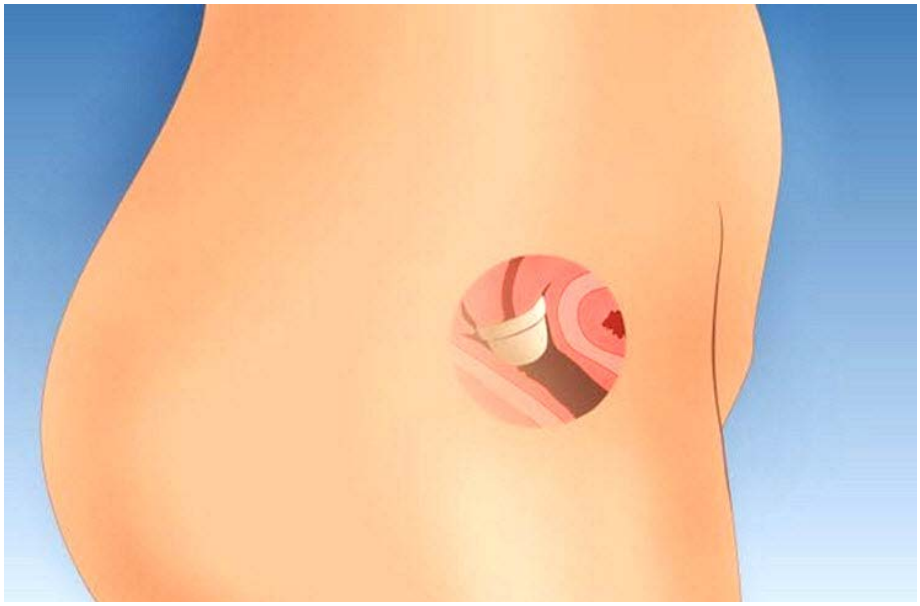
Следует отметить сравнительно низкую эффективность данного метода контрацепции в периоды высокой фертильности (25-35 лет) и/или половой активности (более 4 половых сношений в нед.).

Шеечные колпачки – металлические и резиновые, имеют форму широкого наперстка или чашки. Существует несколько типов шеечных колпачков:

- колпачок Кафка из каучука, алюминия или плотной резины, размерами 25, 28, 31 мм (соответственно внутреннему диаметру колпачка в мм); надевается врачом на шейку матки через 3 дня после окончания менструации и извлекается за 3 дня до очередной менструации; рекомендуется пациенткам с длинной шейкой матки цилиндрической формы;
- колпачок Прентифа из мягкой резины, вдоль внутренней поверхности ободка имеет выемку; надевается врачом или пациенткой на шейку матки на 36-48 часов; размеры – 22, 25, 28, 31 мм; рекомендуется женщинам с цилиндрической формой шейки матки;

- колпачок Цумаса – неглубокий, из толстой мягкой резины, плотно прилегает к сводам влагалища, напоминая диафрагму; размеры – 50-75 мм; рекомендуется при деформациях или рубцовых изменениях шейки матки; надевается пациенткой на 36-48 часов.

Способ действия – барьер для сперматозоидов, особенно в сочетании со спермицидами. Колпачки оставляют во влагалище на срок не более трех дней.



К недостаткам относятся: неудобство введения, необходимость помощи специалиста для подбора и введения средства, ограничение во времени пребывания во влагалище; опасность – инфекции мочевых путей, СТШ.

Альтернатива методу – комбинация барьерного метода и контрацептивного стероида:

– Вагинальное кольцо с левоноргестрелом. Контрацептив представляет собой силастиковое кольцо 5,5 см в диаметре и 8,5 мм толщиной. Стержень кольца содержит гормональный препарат. Ежедневно выделяется 20 мкг левоноргестрела. Основной побочный эффект – нерегулярные кровянистые выделения.

– Вагинальное кольцо «Новаринг» содержит этоногестрел и этинилэстрадиол. Этоногестрел – прогестаген, производное 19-нортестостерона, обладающее высоким сродством к прогестероновым рецепторам в органах-мишенях. Этинилэстрадиол – эстроген, широко применяющийся в контрацептивных препаратах.

Контрацептивный эффект НоваРинг базируется на разных механизмах, основной из которых – торможение овуляции.

Индекс Перля для кольца НоваРинг составляет 0,765.

3. Химический метод (*Вагинальные спермициды*).

Спермицидные вещества выпускаются в следующих формах: желе, пены, таящие свечки, пенящиеся свечки, пенящиеся таблетки, растворимые пленки.

Механизм контрацептивного действия спермицидов (химические средства контрацепции) основан на способности активного ингредиента, входящего в их состав, разрушать сперматозоиды в течение нескольких секунд (не более 60). Столь жесткое требование к временному интервалу объясняется способностью сперматозоидов проникать в канал шейки матки уже спустя несколько секунд после эякуляции, а через 90 секунд – достигать маточных труб.

В качестве активного ингредиента современных спермицидов применяют:

- сурфактанты: ноноксинол-9, октоксинол, менфегол, хлорид бензалкония (вызывает тотальное разрушение сперматозоидов в течение 20 секунд в концентрации 0,005%, обладает бактерицидным и вирусоцидным действием против вирусов герпеса типов 1 и 2, цитомегаловируса, ВИЧ);
- ингибиторы активных ферментов: А-ген 53 (A-gen 53), син-а-ген (Syn-a-gen).

Помимо активного вещества в состав спермицидов входит носитель – средство, обеспечивающее во влагалище дисперсию и обволакивающий эффект, благодаря которым возникает своеобразный барьер вокруг шейки матки.

Преимущества метода:

– простота и доступность;

– предохраняет от заболеваний, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия при одновременном использовании с барьерными средствами (ноноксинол-9 in vitro вызывает гибель гонококков, вируса генитального герпеса, трихомонад, бледной трепонемы, вируса иммунодефицита);

– можно использовать женщинам любого возраста, в том числе в период лактации, после родов и после аборта.

Недостатки метода:

– низкий контрацептивный эффект – 25-30 беременностей на 100 женщин/год;

– при использовании свечей, таблеток и пленок необходимость соблюдать 15-минутный интервал перед половым актом;

– аллергическая реакция на спермицид, раздражение кожи.

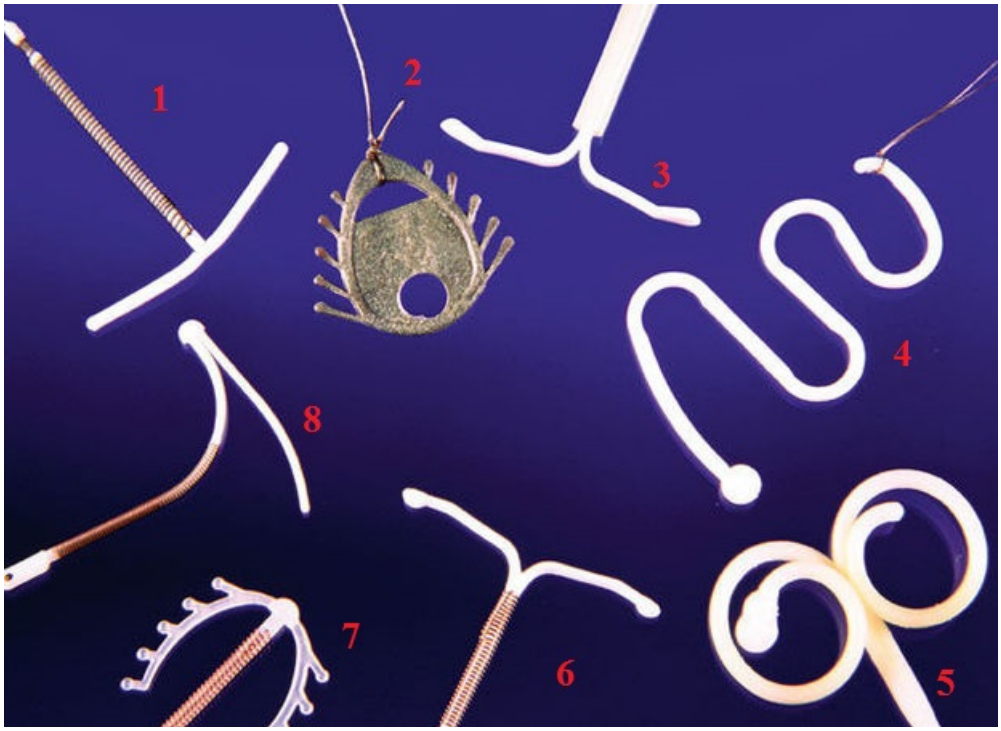
Химические контрацептивы (спермициды)

Название	Состав	Фирма
Контрацептин Т (суппозитории вагинальные)	Оксихинолин 30 мг, танин 60 мг, борная кислота 0,3 г	Нижфарм
Контрацептол	Ноноксинол-9	Cilag
Патентекс Овал	Ноноксинол-9	Merz Co
Фарматекс	Бензалкония хлорид	Innotech Int

4. Внутриматочная контрацепция.

Внутриматочная контрацепция (ВМК) известна с древнейших времен. Широко используется с середины нашего столетия. В 1960 году бум внутриматочной контрацепции связан с появлением пластполимерных соединений и изготовлением из них внутриматочных спиралей различных форм.

Формы ВМК: «петля», «зонтик», 7-образные, Т-образные, кольца, спирали.



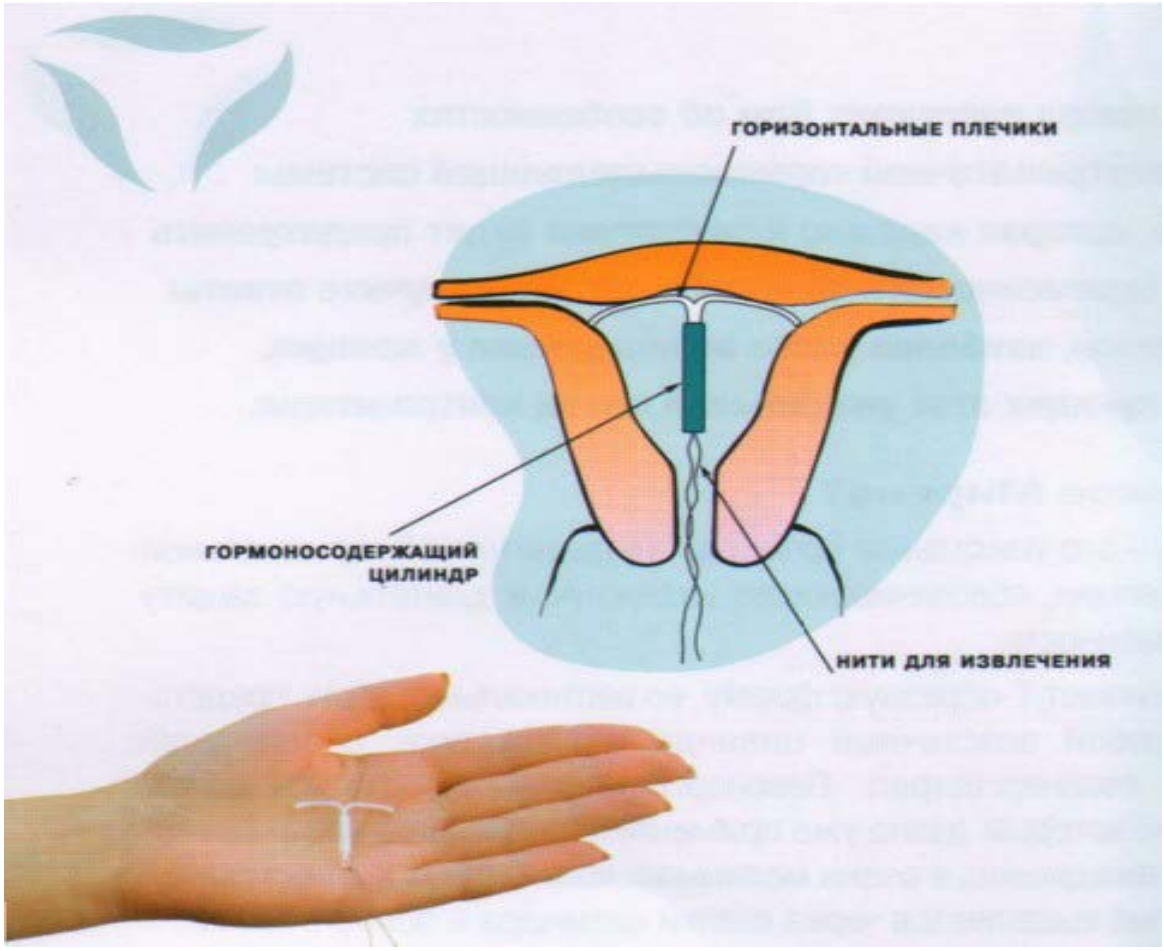
Материалы: медь, серебро, пластмасса, платина. По составу известны инертные, медьсодержащие, гестагенсодержащие ВМК. Инертные ВМК практически изъяты из употребления.

Внутриматочные средства

Название	Состав	Фирма
Гайне – Т 380S	Медь	Cilag
Гравигард	Медь	Searle
Коппер – Т 200	Медь	Leiras
Коппер – Т 380А	Медь	GynoPharma, Inc.
«Мирена» (ЛевоНова)	Левоноргестрел	Leiras
Мультилоуд Cu – 375	Медь	Organon
Мультилоуд Cu – 250	Медь	Organon
Нова – Т Cu – 200 Ag	Медь	Leiras

В итоге постоянного совершенствования и научного поиска в 1970-х годах появилась внутриматочная гормональная рилизинг-система – «Мирена» («ЛевоНова»). Конструктивно «Мирена» представляет собой пластиковое ВМС Т-образной формы длиной 32 мм. В вертикальном стержне спирали имеется резервуар в виде муфты, в котором содержится 52 мг левоноргестрела. Стенки резервуара изготовлены из полидиметилсилоксана и работают как мембрана, способная регулировать выделение левоноргестрела в полость матки со скоростью 20 мкг/сут.

Механизм действия ВМК: уменьшение активности и выживаемости сперматозоидов; усиление спермицидного эффекта слизи эндометрия за счет увеличения количества лизоцима и продуктов его распада в связи с полиморфноядерной лейкоцинтарной инфильтрацией эндометрия; уменьшение срока жизни яйцеклетки; торможение миграции сперматозоидов в трубу; ускорение транспорта оплодотворенной яйцеклетки в матку; торможение процесса оплодотворения; лизис бластоцисты; препятствие имплантации вследствие асептического воспаления, локального увеличения образования простагландинов.



Преимущества ВМК:

– высокая эффективность (98-99% – для медь- и гормонсодержащих и 92% – для инертных ВМК);

– снижение менструальной кровопотери и риска воспалительных заболеваний при использовании гормонсодержащих ВМК;

– уменьшение симптомов альгодисменореи при использовании гормонсодержащих ВМК;

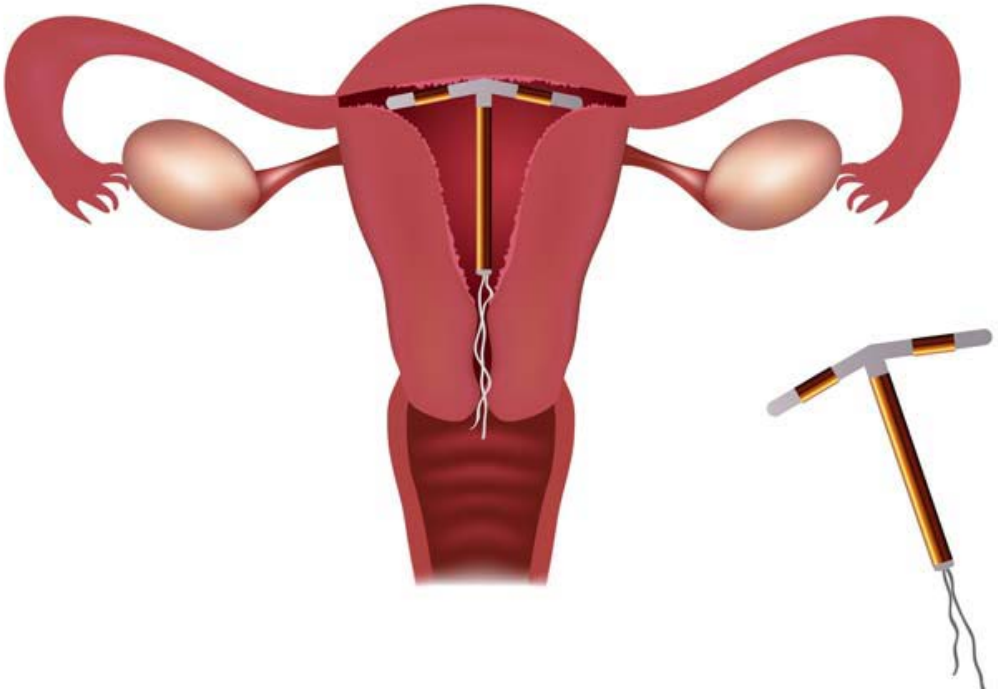
– отсутствие побочного действия на обменные процессы (для медьсодержащих ВМК);

– для введения достаточно одной процедуры, быстрое восстановление фертильности после извлечения ВМК.

Побочные эффекты для инертных ВМК: перфорация матки, экспульсия контрацептива в брюшную полость или из матки, кровотечение, развитие инфекции.

Побочные эффекты для гормонсодержащих ВМК: ряд побочных эффектов левоногестренола. При наступлении беременности: самопроизвольное прерывание, внематочная беременность, преждевременные роды.

ВМС должна вводится при определенных условиях и отсутствии противопоказаний.



Условия:

– полностью обследованная женщина;

– контрацептив вводят на 4-5 день менструации, возможно введение после аборта, родов;

– в течение первых 10 дней требуется наблюдение;

– устанавливается на 5 лет.

Противопоказания:

– острые воспалительные процессы или обострения хронических процессов любой локализации;

– инфекционно-септические заболевания (гепатит, туберкулез);

– истмико-цервикальная недостаточность;

– опухоли матки и придатков;

– пороки развития;

– нарушения свертывающей системы крови.

5. Хирургические методы.

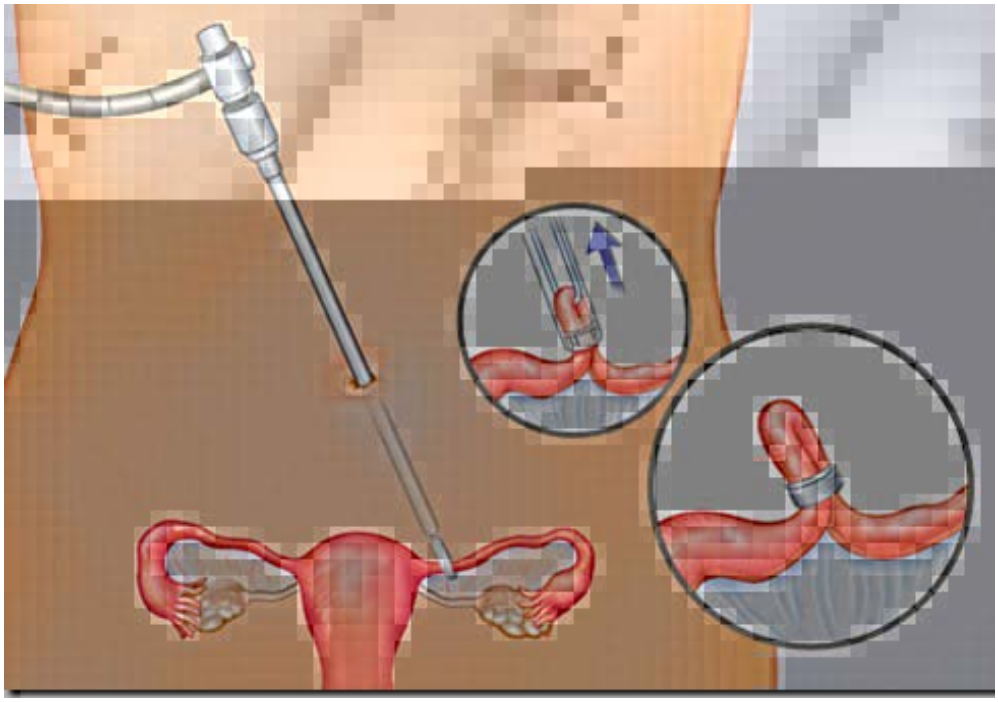
Добровольной хирургической стерилизации (ДХС) отводится особое место в программе планирования семьи, так как, во-первых, данный метод сопряжен с хирургическим вмешательством и, во-вторых, отличается необратимостью.

<u>Женская стерилизация</u> основана на создании искусственной непроходимости маточных труб хирургическим путем во время лапароскопии, мини-лапаротомии или традиционного чревосечения (например, во время кесарева сечения). В современной медицине предпочтительным является использование лапароскопического доступа как наименее травматичного вмешательства. Могут подвергаться женщины, имеющие не менее двух детей, старше 35 лет.

В литературе описаны ***<u>различные способы создания искусственной окклюзии маточных труб</u>***, среди которых наиболее распространенные можно разделить на 4 группы:

- ***Методы перевязки и разделения*** (по Померою, по Паркланду) – маточные трубы лигируют с помощью шовного материала (перевязка) с последующим пересечением (разделение) или иссечением (резекция) фрагмента трубы. Метод Помероя – маточную трубу складывают с образованием петли, перетягивают рассасывающимся шовным материалом и иссекают вблизи места перевязки. Метод Паркланда – маточную трубу перевязывают в двух местах с удалением небольшого внутреннего участка.
- ***Механические методы*** основаны на блокировании маточной трубы с помощью специальных устройств – силиконовых колец, зажимов (зажим Фильши, изготовленный из титана, покрытого силиконом; пружинный зажим Халка-Вульфа). Зажимы или кольца накладывают на истмическую часть маточной трубы на расстоянии 1-2 см от матки. Преимуществом зажимов является меньшая травматизация тканей трубы, что об-

легчает проведение реконструктивных операций с целью восстановления фертильности.



- ***Методы с использованием теплоэнергетического воздействия*** (моно- и биполярная электрохирургия, фульгурация, диатермия) заключаются в коагуляции и блокировании маточных труб на расстоянии 3 см от матки.
- ***Прочие методы*** – введение в маточные трубы удаляемой пробки, жидких химических веществ, вызывающих образование рубцовой стриктуры труб.

Контрацептивный эффект – 0.05-0.4 беременностей на 100 женщин/год.

Показания:

– наличие противопоказаний к беременности и родам по состоянию здоровья женщины (тяжелые пороки развития и расстройства сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и нервной системы, злокачественные новообразования, заболевания крови и т.д.);

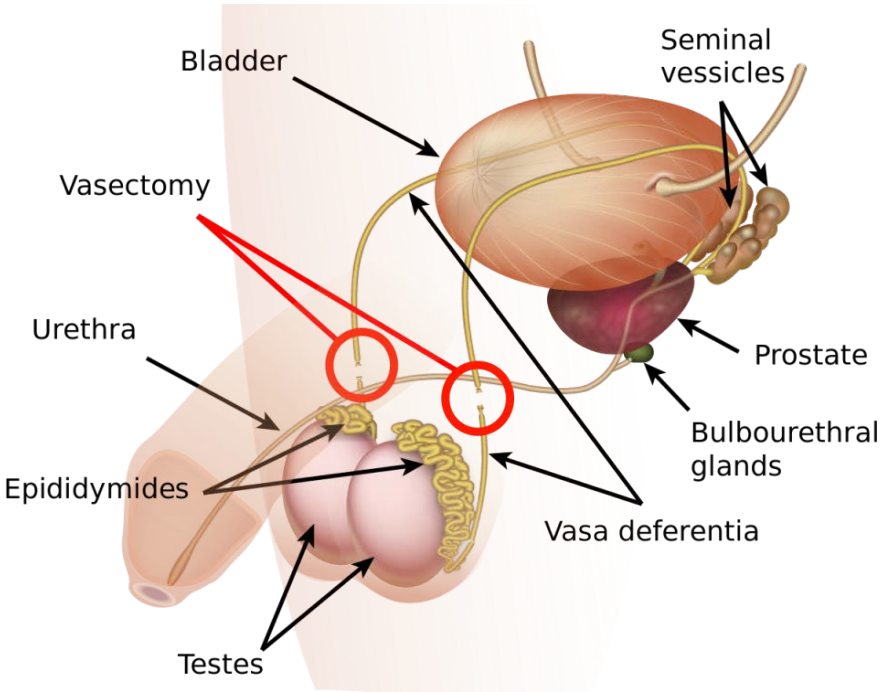
– желание женщины.

Юридическая сторона вопроса требует документального оформления согласия пациентки на проведение ДХС. Стерильность достигается непосредственно после хирургического вмешательства (в отличие от мужской стерилизации).

Противопоказания:

- абсолютные (но временные):
– острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- относительные:
– генерализованная или очаговая инфекция;
– декомпенсированные соматические заболевания;
– опухоли, локализованные в малом тазу;
– коагулопатии;
– спаечная болезнь органов брюшной полости и/или малого таза.

Мужская стерилизация – вазэктомия. Частота осложнений сравнительно низкая. Отдаленные эпидемиологические исследования не выявили каких-либо отрицательных последствий вазэктомии.



Контрацептивный эффект: вазэктомия считается самым эффективным методом мужской контрацепции. Индекс Перля варьирует в пределах 0.1-0.5%. Причинами «неудач» могут быть: реканализация семявыводящего(-их) протока(-ов), операционный дефект, врожденная дупликатура протока.

Противопоказания:

– заболевания, передаваемые половым путем;
– паховая грыжа;
– тяжелый сахарный диабет.

6. Гормональная контрацепция.

Самый популярный метод контрацепции. Предпосылками внедрения гормональной контрацепции стали данные о гормональной регуляции менструального цикла, продолжительности фаз маточного и овариального цикла, времени овуляции и т.д., полученные в начале 30-х годов XX века, а также разработки последующих исследований фармакологической регуляции овуляции и промышленной технологии получения половых стероидов.

Закономерность фертильных и нефертильных периодов на протяжении менструального цикла была описана Кнаусом (Австрия) и Огино (Япония). В 1934 г. Корнер и Берд выделили прогестерон, а в 1937 г. Мейкпис в экспериментах на кроликах вызвал подавление овуляции прогестероном. В 50-е годы нашего столетия были созданы и внедрены противозачаточные таблетки (Пинкус), которые в последние десятилетия стали наиболее распространенным методом предупреждения беременности. Во всем мире гормональные средства используют до 20% женщин.

Гормональные контрацептивы – это синтетические аналоги женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона. Собственно контрацептивный эффект достигается гестагенным (прогестероноподобным) компонентом. Эстрогены используют для контроля за менструальным циклом.

Механизм действия различных гормональных контрацептивов основывается на следующих принципах:

1) блокада овуляции вследствие подавления секреции гонадолиберина;

2) уплотнение и сгущение церквиальной слизи;

3) нарушение функции желтого тела;

4) нарушение имплантации за счет изменения морфологических свойств эндометрия.

В зависимости *от состава* различают: комбинированные эстроген-гестагенные препараты (таблетированные КОК) и только гестагенсодержащие препараты («чистые» гестагены). Последние, в свою очередь, подразделяются на таблетки с микродозами гестагенов (мини-пили), таблетки с большими дозами гестагенов (для посткоитальной контрацепции), импланты и инъекции гестагенов пролонгированного действия.

Наибольшее распространение получили комбинированные эстроген-гестагенные препараты (КОК). Действие КОК основано на обратимом подавлении овуляции путем торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропных гормонов гипофизом, «железистой регрессии» эндометрия, уплотнении цервикальной слизи. Эстрогенный компонет – этинилэстрадиол. Гестагены – левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и др.

Классификация КОК:

По характеру изменения (суточной) дозы гормонов в таблетке различают:

1. *Монофазные препараты* (с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена): Марвелон, Ригевидон, Фемоден, Микрогинон, Логест и др.

В монофазных препаратах содержание эстрогенного и гестагенного компонента одинаково на протяжении всего цикла. Обычный режим приема для монофазных КОК: прием 21-ой таблетки из упаковки в течение 21 дня, после чего следует 7-дневный перерыв, во время которого обычно начинается «кровотечение отмены». Необходимо помнить о том, что удлинение 7-дневного интервала в приеме КОК до 8-9 дней и более недопустимо, так как возрастает риск наступления беременности вследствие спонтанной овуляции, даже на фоне приема экзогенных стероидов.

2. *Многофазные: двухфазные и трехфазные*: Антеовин, Три-мерси, Триквилар, и др. В отличие от монофазной контрацепции, в двуфазных контрацептивах содержание гестагенного компонента во 2-й фазе цикла повышается. При трехфазной контрацепции увеличение дозы гестагена происходит ступенчато, в 3 этапа, а доза эстрогена в первой и третьей фазах остается неизменной.

По дозам эстрогенного компонента в одной таблетке КОК различают:

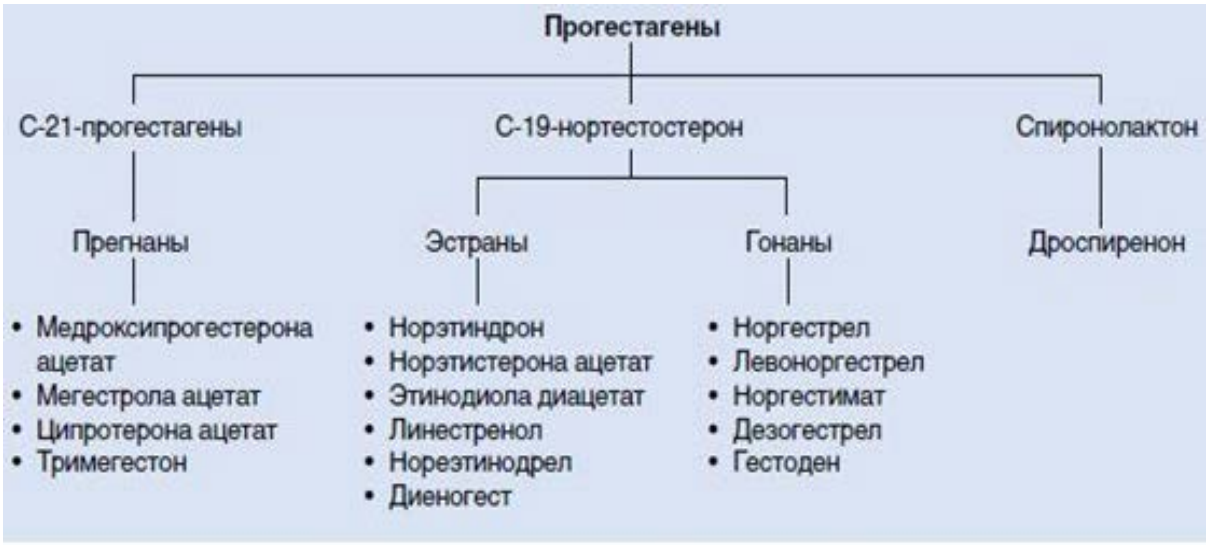
1. Высокодозированные препараты (содержание этинилэстрадиола более 35 мкг).
2. Низкодозированные (от 35 до 20 мкг).

3. Микродозированные (до 20 мкг этинилэстрадиола):

Название	Состав	Примечания
Зоэли	Номегэстрола ацетат 2,50 мг; Эстрадиола гемигидрат 1,55 мг.	Новый монофазный препарат, содержащий гормоны, аналогичные естественным.
Клайра	Эстрадиола валерат 2 мг; Диеногест 3 мг.	Новый трехфазный препарат. Максимально подходит к естественному гормональному фону женщины.
Джес	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Джес Плюс	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг; кальция левомефолат 451 мкг.	Новый монофазный препарат + витамины (фолаты). Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Димиа	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Аналог Джес.
Минизистон 20 фем	Этинилэстрадиол 20 мкг; левоноргестрел 100 мкг.	Новый монофазный препарат.
Линдинет-20	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Логест	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Новинет	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мг.	Монофазный препарат.
Мерсилон	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.

Согласно современным требованиям к безопасности контрацепции для этих целей должны использоваться КОК с дозой этинилэстрадиола 35 мкг и ниже.

По характеру действия гестагенного компонента на прогестероновые рецепторы, андрогенному и анаболическому потенциалу различают:



1. **Первое поколение –** это производные *норэтинодрела* и *нортестостерона*, которые становятся активными после преобразования в норэтистерон (Эстраны), а также некоторые производные *17-гидроксипрогестерона* (Прегнаны).
2. **Второе поколение** − *норгестрел и левоноргестрел* (Гонаны).

3. **Третье поколение –** *производные левоноргестрела*, такие как дезогестрел (ДЗГ), его активное производное этоногестрел, гестоден и норгестимат и его активное производное норелгестромин.

4. **Четвертое поколение –** это *прогестагены* различного класса: диеногест (ДНГ), дроспиренон (ДРСП), несторон (НЕС), номегестрола ацетат (НОМАц) и тримегестон (ТМГ).

Преимущества КОК, содержащих прогестагены третьего и четвертого поколения, заключаются в минимализации их влияния на углеводный обмен и резистентность к инсулину, на холестерино-липопротеиновый профиль крови, а также на систему гемостаза.

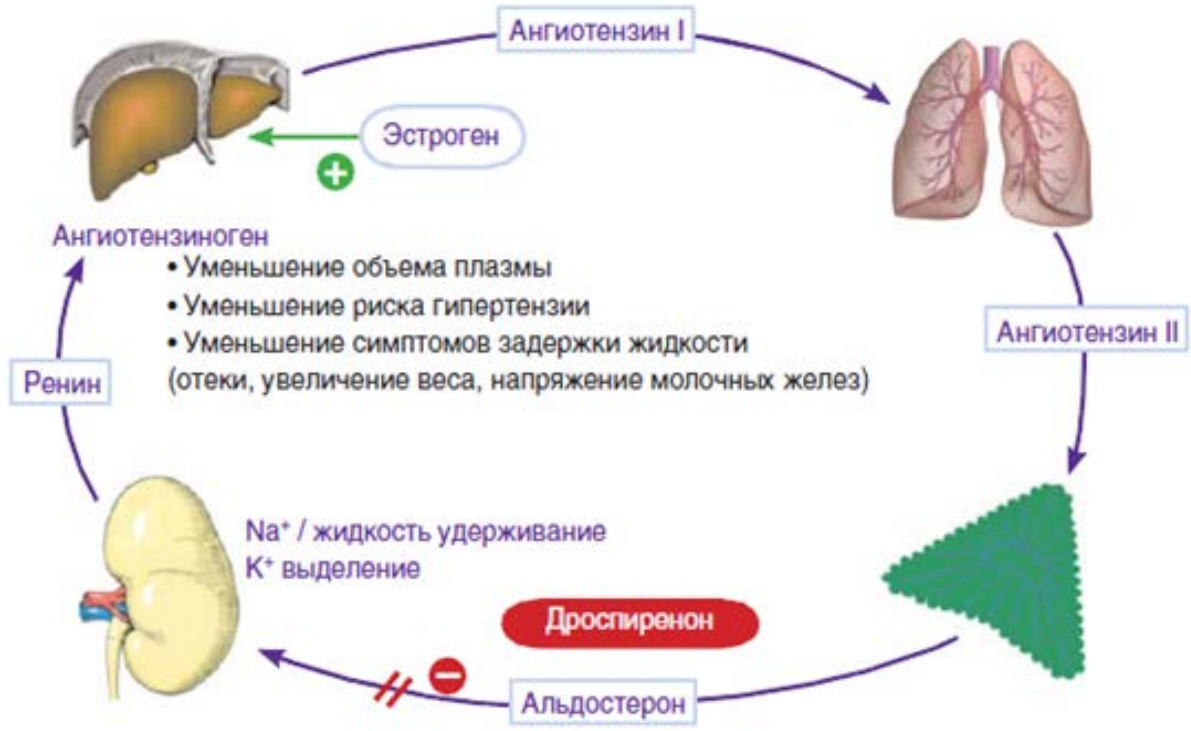


Рис. 14.1. Антиминералокортикоидный эффект

При использовании КОК индекс Перля колеблется от 0,01 до 0,04.

Показания для использования оральных контрацептивов:

– контрацепция;
– нарушение менструального цикла;
– снижение риска развития рака эндометрия, яичников, молочных желез.

Побочные действия:

– диспептические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт);
– увеличение массы тела;
– пастозность лица, конечностей, нагрубание молочных желез;

– увеличение концентрации липидов, холестерина;

– изменение реологии крови (увеличение концентрации тромбоцитов, увеличение агрегации, что приводит к тромбообразованию).

Предпочтение у молодых женщин отдается трехфазным препаратам, так как они восстанавливают регуляцию менструального цикла. У женщин, имеющих врожденные эрозии шейки матки, мастопатии, фиброаденоматоз, показаны монофазные препараты, так как они способствуют эпителизации, снижают риск развития рака яичников, молочных желез.

Гестагенсодержащие препараты («чистые» гестагены)

А. Мини-пили. Содержат микродозы гестагена. Препараты: Микролют, Экслютон, Чарозетта. Назначают в непрерывном режиме ежедневно с первого дня менструального цикла в течение 6-12 мес.

В настоящее время в большинстве «мини-пили» используются гестагены, производные 19-норстероидов различных поколений (норэтистерон, линестренол, этинодиол диацетат, левоноргестрел, дезогестрел). Половина беременностей, возникших на фоне приема «мини-пили», – результат несоблюдения режима приема, чаще всего увеличение интервала между приемами таблеток. Кроме того, существует обратная зависимость эффективности метода от возраста. Эффективность метода в возрасте 25-29 лет составляет 3,1 на 100 женщин/год, в возрастной группе 45 лет и старше – 0,3 на 100 женщин/год. Прием препарата следует начинать в 1-й день менструального цикла, ежедневно, в одно и то же время суток в непрерыв-

ном режиме по 1 таблетке в день. Максимум действия достигается через 3-4 часа после приема и продолжается 16-19 часов.

Контрацептивное действие «мини-пили» заключается в подавлении овуляции (в 60% циклов), морфологических изменениях эндометрия, препятствующих имплантации яйцеклетки, сгущении слизи цервикального канала.

Показаниями для контрацепции с помощью «мини-пили» служат:

1) непереносимость эстрогенов, содержащихся в комбинированных таблетках;

2) курение в возрасте старше 35 лет;

3) необходимость контрацепции во время лактации;

4) сахарный диабет, гипертония, серповидноклеточная анемия, фокальная мигрень.

Эти препараты не обладают выраженным системными побочными реакциями. Основная причина отказа женщин от «мини-пили» – это нарушения менструального цикла.

Б. Посткоитальные оральные контрацептивы

Посткоитальная («аварийная») контрацепция распространена значительно меньше. Посткоитальные препараты – контрацептивы «разового» применения после полового акта, близкого к овуляции, их прием необходим в течение 24-72 часов после «незащищенного» полового акта.

Экстренная посткоитальная контрацепция рекомендуется:

– женщинам, живущим нерегулярной половой жизнью;
– после незащищенных сексуальных контактов;

– в случаях нарушения целостности барьерного метода контрацепции;

– в случаях нарушении режима приема КОК.

В подобных ситуациях возможно использовать следующие средства:

- ***Прогестагены*** – «Постинор» (0.75 мг гестагена), «Эскапел»: препарат необходимо принять в течение 72 часов после полового акта. Контрацептивное действие основано на предотвращении имплантации оплодотворенной яйцеклетки, вследствие изменений эндометрия и его отторжения, в ответ на спад гормонов после приема препарата. Много побочных эффектов в виде нарушения менструального цикла.

- ***Комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы*** (метод Юзпе): использование КОК заключается в приеме 2-х таблеток монофазного контрацептива после незащищенного полового акта, последующих 2-х таблеток через 12 часов.
- ***Внутриматочные средства:*** введение внутриматочного контрацептива в течение 5 дней после незащищенного полового акта достаточно эффективный метод, но следует помнить о риске внутриматочной инфекции.
- ***Антигонадотропные препараты («Даназол»):*** используется в три дозы по 400 мг через 12 часов.

- ***Антагонисты прогестерона (мифепристон)*** – действие препарата зависит от времени введения: в середине цикла он прерывает овуляцию, при введении во вторую фазу вызывает менструальноподобную реакцию через 72 часа. Мифепристон является альтернативой при противопоказаниях к приему эстрогенов.

Посткоитальная контрацепция эффективна в 98% случаев, однако возможность наступления внематочной беременности сохраняется.

В. Контрацептивы пролонгированного действия. К ним относят ***инъекции*** и ***импланты*** высоких доз чистых гестагенов с постепенным и длительным поступлением в периферическую кровь.

Из инъекционных препаратов наиболее распространен медроксипрогестерона ацетат («Депо-провера», «Мегестрон»). Препараты длительного действия, используются главным образом в онкологии, с середины 60-х годов – с целью контрацепции в качестве инъекционных контрацептивов пролонгированного действия. Инъекции делаются внутримышечно 1 раз в 3 мес.

В качестве имплантов используют норгестрел – гестаген первого поколения («Норплант»: 6 цилиндрических капсул, которые помещают подкожно с помощью троакара) или этоногестрел («Нэкспланон») – гестаген третьего поколения.

Срок контрацептивного действия – 5 лет. Беременность может наступить у одной из 100 женщин.

Однако применение имплантов гестагенов требует специально подготовленного персонала для его введения. После введения невозможно приостановить его действие по желанию женщины или при появлении побочных эффектов, к которым относятся: боли внизу живота, экспульсация имплантов, нагноение в области введения, задержка менструации, мигрень.

Удаление имплантов проводится под местной анестезией:

– по желанию пациентки в любое время;
– по показаниям;
– к концу 5-го года использования.

Обратимость – через 12-18 мес. после прекращения пользования.

Менее распространены влагалищные кольца, содержащие левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон, которые вводятся на 1-6 мес. Способ действия подобен микродозам гестагенов при таблетированном приеме: образование густой цервикальной слизи, ингибирование овуляции, истончение эндометрия, преждевременный лютеолиз.

Преимущества метода:

– высокий контрацептивный эффект;

– простота и конфиденциальность применения;

– низкая частота метаболических нарушений (благодаря отсутствию эстрогенного компонента);

– терапевтическое воздействие при эндометриозе, предменструальном и климактерическом синдромах, дисфункциональных маточных кровотечениях, альгоменорее, гиперполименорее, гиперпластических процессах в эндометрии, рецидивирующих воспалительных заболеваниях внутренних половых органов.

Противопоказания:

– патологические маточные кровотечения неясного генеза;

– планирование беременности в ближайшие сроки (особенно у пациенток в возрасте от 30 до 40 лет);

– злокачественные заболевания органов репродуктивной системы (исключение – рак эндометрия) и молочных желез;

– не приемлем во время лактации.

Побочные эффекты:

– нарушения менструального цикла (особенно в первые месяцы контрацепции);

– галакторея;

– головокружение, головная боль, усталость, раздражительность, депрессия;

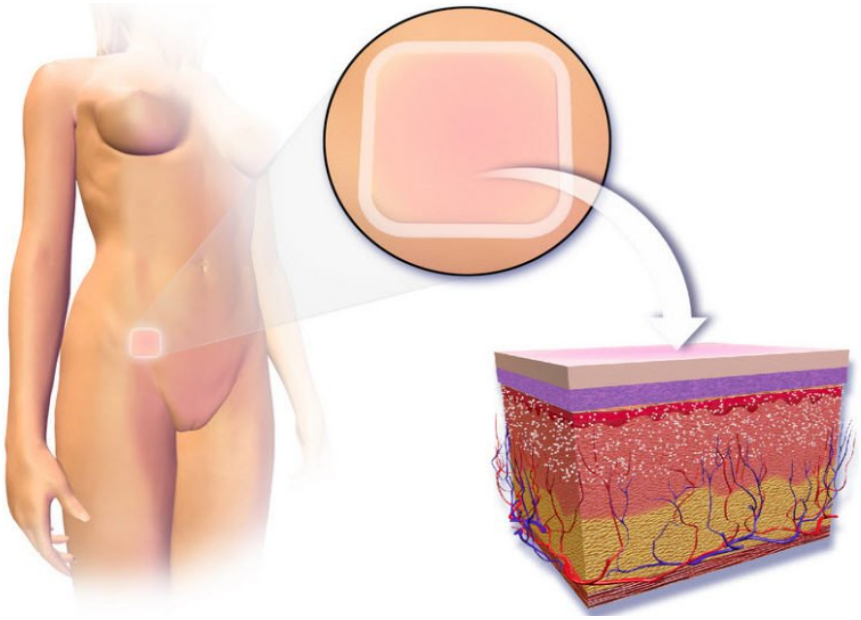
– прибавка массы;

– уменьшение либидо.

Трансдермальная система «Евра» – контрацептивный пластырь

Относится к микродозированным контрацептивам, сочетающим эффективность и максимальную безопасность в использовании. Евра представляет собой тонкий пластырь с площадью контактной поверхности 20 $см^2$ и состоит из трех слоев. Защитный слой состоит из наружного слоя цветного полиэтилена низкой плотности и полиэстерового внутреннего

слоя. Он обеспечивает структурную поддержку и защищает средний клейкий слой от внешнего воздействия. Средний слой содержит гормоны, норэлгестромин и этинилэстрадиол, которые являются действующим веществом пластыря; и полиизобутиленовый/полибутиленовый клей, кросповидон, нетканый полиэфирный материал, и лаурилацетат в качестве неактивных компонентов. Третий слой – это удаляемая пленка, которая защищает клейкий слой во время хранения и снимается непосредственно перед прикреплением пластыря.



1 пластырь (ТТС) «Евра» содержит 6 мг норэлгестромина и 0.75 мг этинилэстрадиола. Выделение в течение 24 часов: норэлгестромин 150 мкг, этинилэстрадиол 20 мкг.

В упаковке по 3 или 9 шт.

«Евра» прикрепляется один раз в неделю в течение 3 недель (21 день), с недельным перерывом. Контрацепцию с помощью контрацептивного пластыря Евра начинают в первый день менструации. В течение 4-й недели, с 22-го по 28-й день цикла, Евру не применяют. Новый контрацептивный цикл начинается на следующий день после окончания 4-й недели.

Индекс Перля – 0.90.

Механизм контрацептивного действия:

– угнетается гонадотропная функция гипофиза;
– подавляется фолликулогенез и процесс овуляции;
– повышается вязкость цервикальной слизи;
– снижается восприимчивость эндометрия к бластоциту.

Преимущества метода:

– длительная контрацепция;
– отсутствие нежелательных колебаний уровня гормонов на протяжении суток;
– отсутствие необходимости еженедельного самоконтроля за использованием препарата;
– непероральный путь введении;
– отсутствие эффекта первичного прохождения препарата через желудочно-кишечный тракт и печень;
– быстрое восстановление фертильности после отмены препарата.

Комбинации методов:

- гормональной и внутриматочной контрацепции – спираль «Мирена» (Лево-Нова) – см. внутриматочная контрацепция.
- гормональной и барьерной контрацепции – вагинальное кольцо с лево-норгестрелом, «Новаринг» – см. барьерную контрацепцию.

Критерии приемлемости различных методов планирования семьи. При консультировании необходимо выбрать наиболее безопасный и эффективный для каждой пары метод контрацепции. При этом следует ориентироваться на рекомендации ВОЗ «Медицинские критерии для начала и продолжения использования контрацептивных методов». Согласно этим рекомендациям, принятым большинством стран в качестве национальных стандартов для служб планирования семьи, все состояния (заболевания и особенности женщины – курение, послеродовый период и т.д.), влияющие на приемлемость использования каждого метода контрацепции, подпадают под одну из следующих четырех категорий:

1. Состояние, при котором нет ограничений для использования контрацептивного метода.

2. Состояние, когда преимущества использования метода в целом перевешивают теоретический или реальный риск.

3. Состояние, при котором применение контрацептивного метода сопровождается повышенным риском для здоровья.

4. Состояние, при котором применение контрацептивного метода ведет к неприемлемому риску для здоровья.

В заключение следует отметить, что все описанные методы контрацепции имеют право на существование. Использование контрацепции необходимо, так как преимущества применения контрацептивных средств всегда перевешивают риск возможных осложнений абортов, последующих беременностей и родов.

Контрольные вопросы и эталоны ответов

1. Действие оральных контрацептивов заключается во всем, кроме:

a. изменение качества цервикальной слизи
b. спермотоксический эффект
c. изменение перистальтики маточных труб
d. подавление овуляции

Эталон ответа: b

2. Представителями оральных контрацептивов третьего поколения являются:

a. антеовин
b. логест
c. овидон
d. три-мерси

Эталон ответа: b, d

3. Гормональная контрацепция включает все, кроме:

a. мини-пили
b. комбинированные оральные контрацептивы
c. спермициды

d. антагонисты прогестерона

Эталон ответа: c

4. К многофазным оральным контрацептивам относятся препараты:

a. антеовин
b. три-регол
c. три-мерси
d. все

Эталон ответа: d

5. Препараты используемые для экстренной контрацепции все, кроме:

a. эскапел
b. постинор
c. ригевидон
d. фарматекс

Эталон ответа: d

6. Возможные осложнения при использовании ВМК:

a. восходящая инфекция
b. аденомиоз
c. эктопическая беременность
d. a+b

Эталон ответа: d

7. Девушка 20 лет, живет половой жизнью с 16 лет. Репродуктивная функция: Б-0. Менструальная функция: menarche с 13 лет, menses по 4-5 дней, через 28.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

a. гормональная контрацепция
b. химический метод
c. барьерная контрацепция
d. ритмический метод

Эталон ответа: c

8. Женщина 28 лет, больна олигофренией. Живет половой жизнью с 14 лет. Репродуктивная функция: Р-1, А-4. Менструальная функция: menarche с 12 лет, menses по 3 дня, через 28.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

a. барьерная контрацепция
b. экстренная посткоитальная контрацепция
c. хирургическая стерилизация
d. внутриматочная контрацепция

Эталон ответа: с

9. Женщина, 40 лет. Живет половой жизнью с 18 лет, в браке, 1 половой партнер. Репродуктивная функция: Р-2, А-1. Менструальная функция: menarche с 14 лет, menses по 6-7 дней, через 25. В течение 5 лет состоит на «Д» учете в женской консультации по поводу миомы матки.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

a. однофазные контрацептивы
b. трехфазные КОК
c. внутриматочная рилизинг-система «Мирена»
d. посткоитальная контрацепция

Эталон ответа: а, с

Студент должен знать:

1. Все возможные на сегодняшний день методы контрацепции.
2. Механизмы действия контрацептивных средств.
3. Индекс Перля для каждого из методов.
4. Преимущества и недостатки каждого из методов.
5. Локальные и системные изменения в организме женщины при использовании того или иного метода контрацепции.
6. Особенности контрацепции в зависимости от возраста, здоровья и образа жизни женщины.

Студент должен уметь:

1. Оценить соматический статус, менструальную, репродуктивную и половую функцию женщины.
2. Назначить необходимый объем обследования для решения вопроса о выборе метода контрацепции.

3. Интерпретировать результаты обследования (тесты функциональной диагностики, гормональный профиль, обследование на хроническую урогенитальную инфекцию, ультразвуковое исследование органов малого таза)

4. Осуществить подбор контрацептивного средства с учетом индивидуальных особенностей.

Вопросы для самоподготовки:

1. Определение и медико-социальный смысл планирования семьи. Современная демографическая ситуация в России (показатели рождаемости, смертности, в том числе материнской, частота абортов).
2. Структура и функции центров планирования семьи.
3. Специалисты центров, качественные показатели их работы.
4. Физиологические особенности женского организма в различные возрастные периоды.
5. Классификация методов контрацепции. Показания, противопоказания при использовании контрацептивных средств.
6. Выбор методов контрацепции при соматических заболеваниях и заболеваниях репродуктивной системы.

Литература

1. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. – М.: МедПресс-Информ, 2014.
2. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
3. Серова В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство, краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова // Проблемы репродукции. Спецвыпуск. – 2015. – № 6.
6. Баисова Б.И. Гинекология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

Учебное издание

Трубникова Л. И., Вознесенская Н. В., Таджиева В. Д., Корнилова Т. Ю., Албутова М. Л., Тихонова Н. Ю.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Под редакцией проф. ***Л. И. Трубниковой***

2-е издание

Директор Издательского центра *Т. В. Максимова*
Подготовка оригинал-макета *Е. Е. Гусевой*

Издается в авторской редакции

Подписано в печать 19.12.2019.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 23,8. Тираж 200 экз.
Заказ № 196 /

Оригинал-макет подготовлен и тираж отпечатан в Издательском центре
Ульяновского государственного университета
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42