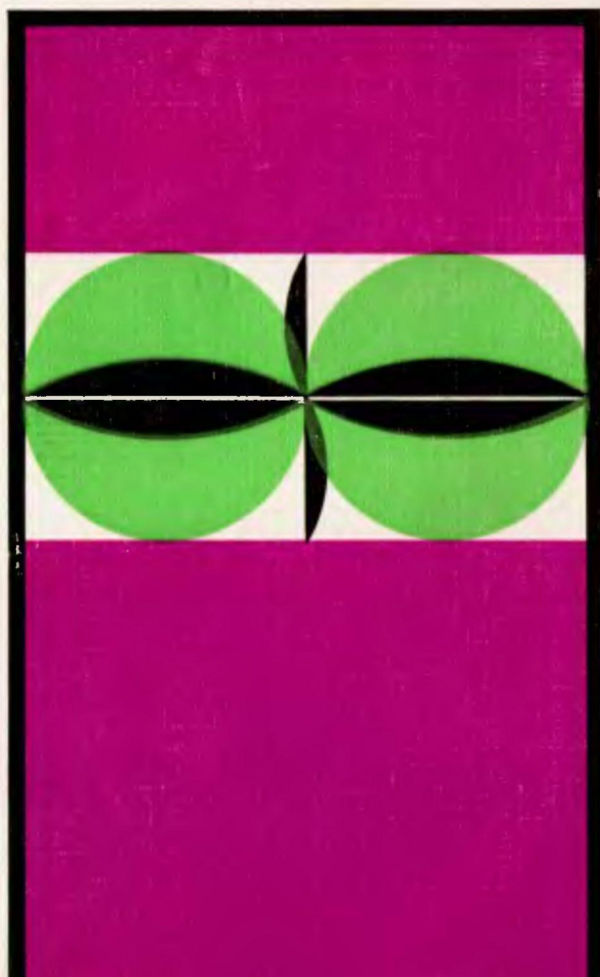


В. П. СМЕТНИК Л. Г. ТУМИЛОВИЧ

# НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ



**В.П.СМЕТНИК  
Л.Г.ТУМИЛОВИЧ**

# **НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

*РУКОВОДСТВО  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ*

**Книга 2**  
**Издание 2-е, переработанное**

**СОТИС**  
**Санкт-Петербург**  
**1995**

**В.П.Сметник.Л.Г.Тумилович**

**Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — СПб  
СОТИС, 1995 г. - 224 с, ил.**

В руководстве рассматриваются вопросы онтогенеза и функции репродуктивной системы и разные возрастные периоды жизни женщины — начиная с внутриутробного и кончая постменопаузой. Представлена классификация нарушений функции репродуктивной системы. Освещены вопросы этиологии и патогенеза второй генерации заболеваний, передающихся половым путем. Представлены проблемы бесплодия в браке, методы контрацепции. Изложены современные сведения о диагностике и патогенезе нейроэндокринных гинекологических синдромов. Приведены данные о консервативных методах лечения заболевания гормонально-зависимых органов.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов.

© В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович, 1995

© ИНФИНТЕКС, Москва, 1995

ISBN 5-85503-090-3

© Оформление, СОТИС, 1995

*Дорогому учителю-  
профессору Вере Ильиничне Бод.  
посвящаем*

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	7
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	9
<i>Глава 5. Воспалительные заболевания женских половых органов (с участием канд. мед. наук Марченко Л. А.).....</i>	<i>11</i>
5.1. Общие вопросы.....	11
5.2. Воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов.....	16
5.2.1. Неспецифические вагиниты.....	16
5.2.2. Бактериальные вагинозы.....	18
5.2.3. Кандидоз (кандидамикоз).....	21
5.2.4. Трихомоноз (трихомоноз).....	25
5.3. Вирусные заболевания.....	30
5.3.1. Вирус простого герпеса.....	31
5.3.2. Папилломавирусные инфекции.....	39
5.3.3. Цитомегаловирусная инфекция.....	41
5.4. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза.....	45
5.4.1. Эндометрит.....	45
5.4.2. Хронический эндометрит.....	46
5.4.3. Сальпингофорит.....	52
5.4.4. Пельвиоперитонит.....	64
5.5. Хламидиоз половых органов.....	66
5.6. Уреаплазмоз половых органов.....	72
5.7. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов.....	74
<i>Глава 6. Эндометриоз.....</i>	<i>77</i>
6.1. Общие вопросы.....	77
6.2. Клиническая картина различных форм эндометриоза.....	81
6.3. Диагностика и лечение.....	86
<i>Глава 7. Бесплодный брак.....</i>	<i>95</i>
7.1. Женское бесплодие.....	95
7.1.1. Эндокринное бесплодие.....	95
7.1.2. Трубное и перитопеальное бесплодие.....	100
7.1.3. Некоторые гинекологические заболевания как причина бесплодия.....	106
7.1.4. Иммунологические факторы бесплодия.....	109
7.1.5. Обследование бесплодных женщин.....	110
7.2. Искусственное осеменение.....	113
7.3. Мужское бесплодие.....	116
7.4. Экстракорпоральное оплодотворение итрапешнтация эмбриона.....	122
7.5. Синдром гиперстимуляции яичников.....	125

<i>Глава 8. Гормональная контрацепция</i> .....	129
8.1. Общие вопросы.....	129
8.2. Стероиды, применяемые для контрацепции.....	130
8.3. Комбинированные оральные контрацептивы.....	132
8.4. Препараты, содержащие только прогестаген.....	137
8.5. Посткоитальная контрацепция.....	139
8.6. Гормональная контрацепция для подростков.....	139
8.7. Гормональная контрацепция для женщин старше 35 лет.....	140
<i>Глава 9. Гиперпластические и дистрофические процессы некоторых органов репродуктивной системы</i> .....	141
9.1. Заболевания тела матки.....	141
9.2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.....	155
9.3. Мастопатия.....	175
<i>Глава 10. Практические рекомендации</i> .....	189
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	195

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АГС</b>	Адреногенитальный синдром	<b>ОВЗОТ</b>	Острые воспалительные заболевания органов таза
<b>АКТГ</b>	Адренокортикотропный гормон	<b>ОК</b>	Оральные контрацептивы
<b>БВ</b>	Бактериальные вагинозы	<b>17 ОКП</b>	17 оксипрогестерона капроат
<b>БПКЯ</b>	Болезнь поликистозных яичников	<b>17 ОНП</b>	17 гидроксилпрогестерон
<b>ВЗОТ</b>	Воспалительные заболевания органов таза	<b>ОП</b>	Опиоидные пептиды
<b>вмк</b>	Внутриматочные контрацептивы	<b>ОР</b>	Опиоидные рецепторы
<b>вне</b>	Вегетативная нервная система	<b>ОС</b>	Острый сальпингит
<b>впг</b>	Вирус простого герпеса	<b>осо</b>	Острый сальпингоофорит
<b>ГС</b>	Гистероскопия	<b>л</b>	Прогестерон
<b>гсг</b>	Гистеросальпинго графия	<b>ПВИ</b>	Папилломе вирусная инфекция
<b>ГР</b>	Гормон роста	<b>Пг</b>	Простагландины
<b>ДА</b>	Дофамии	<b>ПИФ</b>	Пролактинингибирующий фактор
<b>дин</b>	Динорфины	<b>пкя</b>	Поликистозные яичники
<b>ДЭА</b>	Дегидроэпиандростерон	<b>пмс</b>	Предменструальный синдром
<b>ДЭА-С</b>	Дегидроэпиандростерон сульфат	<b>пнэс</b>	Послеродовый нейроэндокринный синдром
<b>ЖКГ</b>	Железисто-кистозная гиперплазия	<b>ППР</b>	Преждевременное половоа развитие
<b>ЗПР</b>	Задержка полового развития	<b>ПС</b>	Посткестрационный синдром
<b>имт</b>	Индекс массы тела	<b>гпт</b>	Паратиреоидный гормон
<b>ИПФР</b>	Иссулиирподобные факторы роста	<b>РГ ЛГ</b>	Рилизинг гормон лютеинизирующего гормона (Люлиберин)
<b>иосд</b>	Искусственное оплодотворение спермой донора	<b>РП</b>	Рецепторы прогестерона
<b>иосм</b>	Искусственное оплодотворение спермой мужа	<b>РЭ</b>	Рецепторы эстрогенов
<b>кок</b>	Комбинированные оральные контрацептивы	<b>сгя</b>	Синдром гиперстимуляции яичников
<b>кпи</b>	Карнопикиотический индекс	<b>сия</b>	Синдром истощения яичников
<b>КС</b>	Климактерический синдром	<b>т</b>	Тестостерон
<b>17 КС</b>	17 кетостероиды	<b>Тз</b>	Трийодтиродин
<b>кт</b>	Компьютерная томография	<b>тироксин</b>	Тироксин
<b>лг</b>	Лютеинизирующий гормон (Лютропии)	<b>ттг</b>	Тиреотропный гормон (Тиролибери)
<b>ЛНФ</b>	Лютеинизация неовулировавшего фолликула	<b>ТФД</b>	Тесты функциональной диагностики
<b>лпнп</b>	Липопротеины низкой плотности	<b>тэ</b>	Трансплантация эмбриона
<b>ЛПОНП</b>	Липопротеины очень низкой плотности	<b>УЗИ</b>	Ультразвуковое исследование
<b>МПА</b>	Медроксипрогестерон ацетат	<b>ФМК</b>	Фибриозно-кистозная мастопатия
<b>НВ</b>	Неспецифические вагинозы	<b>ФСГ</b>	Фоллик улоstim улирующий гормон (Фоллитропин)
<b>НА</b>	Норадреналин	<b>хсо</b>	Хронический сальпингоофорит
<b>НЛФ</b>	Недостаточность лютеиновой фазы	<b>хэ</b>	Хронический эндометрит
<b>нэжк</b>	Неэстерофицированные жирные кислоты	<b>Э<sub>2</sub></b>	Эстрадиол
		<b>энд</b>	Эндорфины
		<b>эко</b>	Экстракорпоральное оплодотворение
		<b>эоп</b>	Эндогенные опиоидные пептиды
		<b>юк</b>	Ювенильные кровотечения

# **ПРЕДИСЛОВИЕ**

*ко второму изданию*

С момента выхода в свет первого издания руководства прошло около 4 лет. За это время произошли изменения в гинекологической науке и практике.

Достигнуты успехи в изучении механизма действия гормонов — антигормонов, нейрогормонов и их аналогов. Это позволило расширить наши представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы и послужило отправным пунктом к синтезу новых лекарственных препаратов и внедрения их в клиническую практику.

В новом издании переработана глава о регуляции функции репродуктивной системы, о патогенезе синдрома поликистозных яичников, терапии эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия; об экстракорпоральном оплодотворении; включены новые разделы о роли гипоэстрогении в развитии трофических расстройств.

Представлены принципы, режимы и продолжительность заместительной гормонотерапии при эстроген-дефицитных состояниях, что является реальной профилактикой остеопороза.

Существенно переработана глава о гормональной контрацепции, а также представлен перечень гормональных препаратов, зарегистрированных в стране.

Изложены новые подходы к патогенезу, диагностике и лечению бактериальных вагинозов, представлены также усовершенствованные методы диагностики и терапии вирусных и хламидийной инфекции и новое поколение антибиотиков.

Книга рассчитана на врачей — акушеров-гинекологов, эндокринологов, педиатров, терапевтов, невропатологов.



## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

### 5.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Интерес к проблеме воспалительных заболеваний половых органов (ВЗГО) связан с их частотой, возможностью передачи инфекции плоду, а также «омоложением» ВЗПО. В последние десятилетия особое внимание привлекают вирусные заболевания половых органов, и интерес этот обусловлен прежде всего тем, что доказаны онкогенные свойства некоторых вирусов. Несвоевременное и/или неадекватное лечение ВЗПО приводит к хронизации процесса и является причиной бесплодия, внематочных беременностей, тазовых болей, причиняющих страдания и даже инвалидизирующих женщин в возрасте социальной активности. Несмотря на применение новых медикаментозных препаратов, частота ВЗПО не имеет тенденции к снижению. Это направляет мысль исследователей по пути внедрения новых лечебных методов, а также широкого применения лапароскопии, позволившей пересмотреть ряд положений о тактике ведения больных ВЗПО.

**Ч а с т о т а .** Больные ВЗПО составляют 60—65% гинекологических больных, обратившихся в женскую консультацию, и 30% среди направляемых на лечение в стационар. Эти статистические данные требуют уточнения в связи с тем, что ВЗПО нередко протекают в стертой форме и больные не всегда обращаются к врачу или заболевания недостаточно точно распознаются. Частота воспалительных процессов возрастает, если учесть, что они нередко сопутствуют эндометриозу, новообразованиям и другим заболеваниям половых органов.

Отмеченный во многих странах мира рост воспалительных заболеваний половых органов женщин является следствием возрастающей миграции населения, урбанизации, изменения полового поведения молодежи, проституции. По данным ВОЗ (1982), частота воспалительных заболеваний половых органов при половом пути передачи составила 1% от общего числа населения и 2—3% от числа сексуально активной части населения. В промышленных странах Европы и США ежегодная частота сальпингита у женщин в возрасте от 15 до 39 лет составляет 10—13 на 1000 женщин; среди больных 75% — женщины моложе 25 лет, из них 75% — нерожавшие.

Многоцентровое исследование эпидемиологии воспалительных заболеваний, проведенное в последние годы, показало следующее. Воспалительные заболевания хламидийной этиологии у подростков 15—19 лет составляют 16%, в возрасте 25—29 лет — 6%, старше 30 лет — 2,5% [Osger S., Per&son K., 1982]. Микоплазмы, уреоплазмы и коринебактерии как причина воспалительных заболеваний половых органов чаще наблюдаются в группе молодых женщин (до 20 лет). В возрастной группе старше 30 лет первое место среди

возбудителей воспалительных процессов занимают анаэробные микроорганизмы. Острые воспаления придатков матки чаще наблюдаются в возрастной группе 20—24 года; хронические процессы и их последствия (бесплодие, эктопическая беременность) встречаются у женщин 25—34 лет.

Важную роль в возникновении ВЗПО играет так называемая нормальная микрофлора половых путей. На определенных участках полового тракта в норме вегетируют различные микроорганизмы. Их количественные сочетания определяются различными условиями в среде плоского эпителия влагалища, цилиндрического эпителия канала шейки матки и особой средой желез шейки.

Во влагалище здоровой женщины обитает большое количество микроорганизмов. Многие из них обладают синергизмом друг к другу. Например, некоторые виды анаэробов выделяют в ходе метаболизма производные янтарной кислоты, которую используют для своей жизнедеятельности. Микрофлора влагалища в норме содержит:

— палочковидную флору: лактобациллы, поддерживающие кислую среду и обладающие в связи с этим защитными свойствами по отношению к патогенной флоре; коринебактерии и дифтероиды;

— кокковую флору: анаэробные и в основном аэробные кокки, гемолитические и негемолитические стрептококки; р-гемолитический стрептококк, энтерококки. Реже встречаются клебсиелла, энтеробактерии и представители вида иротеус, кишечная палочка (доминирующая среди факультативных анаэробных палочек), а также грибы рода кандиды. Аэробная и анаэробная флора представлена в микрофлоре влагалища почти в одинаковых количествах.

Наличие патогенной флоры не является признаком патологического процесса при отсутствии воспалительной реакции.

Концепция взаимодействия микро- и макроорганизма является основополагающей для понимания природы воспалительных заболеваний женских половых органов, так как часто именно постоянно вегетирующие в половых путях микроорганизмы являются основными возбудителями этих патологических процессов. Эндогенные микроорганизмы, не являясь специфически вирулентными, могут при определенных условиях проявлять свои свойства. Здоровые ткани макроорганизма обладают целым рядом локальных и системных механизмов защиты, предупреждающих микробную инвазию. Защитные механизмы бывают врожденными, конституциональными или приобретенными в процессе постоянного взаимодействия с инфекционными агентами.

В свете изложенного оппортунистические инфекции (вызванные условно-патогенными микроорганизмами и сапрофитами) можно рассматривать как своеобразный маркер дефекта защитных механизмов макроорганизма (Демидова Е.М., 1993).

Для понимания механизма возникновения патологических воспалительных процессов в половых органах женщины необходимо знание нормального микроценоза половых путей, изменение микроэкосистемы в ответ на различные неблагоприятные воздействия.

Важнейшая функция нормальной микрофлоры состоит в обеспечении совместно с иммунной системой колонизационной резистентности, обеспечивающей оптимальное количественное соотношение микробных ассоциантов, определяющих нормальную микрофлору каждого биотопа.

По данным В.А.Шендерова, нормальное существование эндогенной микрофлоры обеспечивают:

- блокирование рецепторов адгезии посторонними микроорганизмами;
- конкурирование микроорганизмов за пищевые субстанции;
- стимуляция поверхности эпителия слизистых и процессов его обновления на поверхности ворсин;
- продукция коротко цепочных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций;
- детоксикация ксенобиотиков за счет их адсорбции или биотрансформации;
- индукция иммунного ответа, имеющего перекрестные реакции в отношении патогенных микроорганизмов;
- продукция стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности.

В микрофлоре влагалища девочек препубертатного возраста преобладают стафилококки, дифтероиды, бактериоиды, количество лактобактерий весьма ничтожно. После менопаузы преобладают пептококки, анаэробные пептострептококки и бактериоиды.

На микрофлору влагалища оказывают определенное влияние эндогенные факторы. Под влиянием эстрогенов повышается образование гликогена и муцина, усиливается васкуляризация влагалищной стенки, что стимулирует вирулентные свойства патогенных микробов. Количество аэробов уменьшается в предменструальном периоде, что также, очевидно, связано с гормональными влияниями.

В секреторной фазе цикла отмечено снижение количества условно-патогенных микроорганизмов и стимуляция роста лактобактерий. Таким образом, восприимчивость к инфекциям в первую фазу цикла выше, чем во вторую.

Экзогенными факторами, влияющими на микрофлору влагалища, являются химические, термические воздействия при спринцеваниях или обработке стенок влагалища с контрацептивной целью.

Структуру микрофлоры матки и маточных труб в норме определить, по понятным причинам, весьма сложно: в аспират из полости матки, как правило, попадает содержимое цервикального канала. Б.Ларсен (1988) считает, что любые виды микрофлоры нижних отделов полового тракта могут обсеменять верхние отделы. Для оценки их вирулентности следует учитывать:

- наличие или отсутствие капсулы, защищающей микроорганизм от фагоцитоза;
- наличие продукции экзо- или эндотоксинов;
- наличие продукции эстраклеточных ферментов (коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза).

Микроорганизмы, постоянно присутствующие в половых путях, могут при определенных условиях стать вирулентными и участвовать в развитии ВЗПО. Препятствием для их активации и участия в воспалении являются физиологические защитные механизмы. К ним относятся:

- 1) физиологическая десквамация и цитоллиз поверхностных клеток эпителия влагалища, обусловленные влиянием яичниковых гормонов;
- 2) неспецифические антимикробные механизмы, действующие на клеточном уровне: фагоцитоз с помощью макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Неспецифические гуморальные факторы: белок плазмы трансферрин, связывающий железо, необходимое для роста многих бактерий; опсонины, усиливающие фагоцитарную активность клеток; лизоцим-пептид, обладающий антимикробной ак-

тивностью; лизин, выделяющийся тромбоцитами в очаге воспаления;

3) иммунные механизмы защиты от грибковой, вирусной инфекции внутриклеточных бактериальных паразитов. К ним относятся Т-лимфоциты, иммуноглобулины, система комплемента.

Микроценоз цервикального канала, особенно его нижних отделов, у здоровых женщин практически не отличается от микроценоза влагалища, однако количество микроорганизмов в канале меньше, чем во влагалище, и преобладают в нем аэробно-анаэробные ассоциации. Наиболее часто вегстируют лактобактерии, коринебактерии, бактероиды, пептострептококки, некоторые условно-патогенные микроорганизмы (эшерихии, клебсиеллы, коагулазоотрицательные стафилококки, микоплазмы). Число стерильных биотопов увеличивается по мере удаления места их взятия от наружного зева, а число бактерий обратно пропорционально близости места взятия биотопа к наружному зеву.

По-видимому, локальные факторы защиты в цервикальном канале способствуют поддержанию стерильности эндометрия и созданию оптимальных условий для развития здорового потомства.

Для верхних отделов половой системы особое значение имеют защитные механизмы на уровне цервикального канала и эндометрия. Слизь, скапливающаяся в цервикальном канале (слизистая пробка), представляет собой своеобразный барьер, разделяющий нижний и верхние отделы полового тракта. В цервикальной слизи находятся антибактериальные вещества. Содержание лизоцима в цервикальной слизи в 100 раз выше, чем в плазме крови. Кроме того, в слизи находят антитела к таким микроорганизмам, как кишечная палочка, гонококки, сальмонелла [Grandgili R., Waldmann R., 1982]. Есть мнение, что они образуются в шейке матки. Там же образуются антитела к вирусам простого герпеса и грибам кандиды. В матке защитную функцию несет эндометрий, препятствующий проникновению микроорганизмов периодическим отторжением его функционального слоя во время менструации. Определенную защитную функцию во время менструаций выполняют лейкоциты, инфильтрирующие базальный слой эндометрия. Богатое кровоснабжение матки обеспечивает ее гуморальными факторами защиты.

**Пути распространения инфекции.** Проникновение инфекционных агентов в верхние половые пути происходит с помощью сперматозоидов, трихомонад, возможен пассивный транспорт микроорганизмов, последнее место занимают гематогенный и лимфогенный путь.

Перенос бактерий сперматозоидами описан многими исследователями [Keit L. et al., 1984; Meng N., 19881. Доказана способность аэробных и анаэробных бактерий, хламидий и микоплазм прикрепляться к сперматозоидам. Особенно важна роль спермы в передаче гонорей. Установлена возможность прикрепления к различным участкам сперматозоида до 40 гонококков. Численность кишечной палочки в 1 мл эякулята достигает 100 000 бактерий. A.Toth (1983) установил, что сперма здоровых мужчин содержит большое число аэробных и анаэробных бактерий. Количество их прямо пропорционально фертильности спермы и половой активности обследуемого. Установлено, например, что у жен мужчин с азооспермией частота воспалительных процессов органов малого таза значительно ниже, чем у фертильных мужчин. Хламидий способны прикрепляться к

сперматозоидам, при этом чем больше хламидий, тем к большему числу сперматозоидов они прикрепляются. При снижении pH среды феномен прилипания хламидий увеличивается. Механизм прикрепления микроорганизмов к сперматозоидам изучался в эксперименте *in vitro*. Полагают, что сперматозоиды обладают поверхностным отрицательным зарядом, который является своеобразным рецептором для микроорганизмов. Последние, прикрепившись к сперматозоидам, достигают матки, маточных труб и брюшной полости.

Перенос инфекции в верхние половые пути осуществляют и трихомонады. К этому выводу пришли уже в 1950-х годах, когда трихомонады были выделены из жидкости нозадиматочного пространства. На роль трихомонад как переносчиков бактерий указывает то обстоятельство, что выделить трихомонады вне связи с другими микроорганизмами невозможно. В 1984 г. J.Friedberg и соавт. показали, что кишечная палочка прикрепляется к поверхности трихомонады с помощью гликопротеиновых нитей.

Пассивный транспорт микроорганизмов признается всеми исследователями, хотя точные механизмы его неизвестны. Возможно, определенная роль принадлежит сократительной деятельности матки, маточных труб, изменениям в них под влиянием отрицательного давления, связанного с движением диафрагмы.

**Ф а к т о р ы , с п о с о б с т в у ю щ и е и н ф и ц и р о в а н и ю в е р х н и х о т д е л о в п о л о в ы х о р г а н о в и в о з н и к н о в е н и ю в о с п а л и т е л ь н ы х з а б о л е в а н и й о р г а н о в т а з а .** Проникновению инфекции в верхние половые пути могут способствовать внутриматочные процедуры (зондирование, гистеросальпингография, гистероскопия, пертубация, гидротубация, операции на половых органах), прерывание беременности. Немаловажное значение в распространении инфекции имеют внутриматочные контрацептивы (ВМК).

В последние годы появились многочисленные сообщения о развитии воспалительных процессов у женщин с ВМК. Риск развития воспалительного процесса придатков матки у женщин — носительниц ВМК повышается в 4 раза. Особенно высок риск у нерожавших женщин. У небеременевших женщин в первый год ношения ВМК воспалительные процессы, а впоследствии бесплодие отмечали в 6—8 раз чаще, чем у повторнобеременевших.

ВМК являются факторами риска развития воспалительного процесса внутренних половых органов. Установлено, что через 2 сут. после введения ВМК микробное осеменение матки резко возрастает. Наиболее высок риск развития ВЗПО в течение первого месяца после введения ВМК. Однако в дальнейшем четкой корреляции между длительностью ношения ВМК и возникновением воспалительных заболеваний не выявлено. Поэтому необходимо строжайшее соблюдение всех правил и условий при введении ВМК; следует отдавать предпочтение медьсодержащим ВМК, обладающим бактерицидными свойствами. По мере возможности надо избегать применения ВМК у нерожавших женщин. Риск развития ВЗПО при использовании ВМК в 3—9 раз выше, чем у женщин, применяющих другие методы контрацепции.

Что касается гормональной контрацепции, а именно применения оральных контрацептивов, то, по единодушному мнению исследователей, изучавших этот вопрос, данный вид контрацепции снижает риск развития воспалительных процессов внутренних половых органов [Mall-Hacfelci M., 1983; Toth A., 1983; Westrom L., 1980],

Механизм их противовоспалительного действия основан на изменении характера цервикальной слизи, препятствующей проникновению спермы, содержащей микроорганизмы. Кроме того, под влиянием эстроген-гестагенных контрацептивов уменьшается время и объем кровопотери и тем самым сокращается время, благоприятное для инвазии микроорганизмов через эндометрий. Барьерные методы контрацепции также снижают частоту воспалений, предупреждая развитие воспаления половых органов.

С началом менструации состав микрофлоры половых путей изменяется как количественно, так и качественно, что играет определенную роль в возникновении ВЗПО. В предменструальном периоде концентрация аэробных бактерий снижается примерно в 100 раз, соответственно возрастает концентрация анаэробных бактерий. По данным G.Mopif (1982), применение влагалищных тампонов во время менструации снижает доступ кислорода, что способствует росту патогенной анаэробной популяции и может провоцировать воспалительный процесс верхних отделов половых органов.

Воспалительный процесс является наиболее частым осложнением искусственного аборта. Воспаление начинается в первые 5 дней после операции, иногда в более отдаленные сроки — через 2—3 нед [Westrom L., 1980]. Риск развития послеабортных воспалительных процессов резко возрастает при наличии в цервикальном канале патогенной флоры. Сама по себе операция аборта ведет к ослаблению местной барьерной системы; бактерии, составляющие нормальную цервикальную и влагалищную флору, в этих условиях могут проявить патогенные свойства.

Послеродовая инфекция также занимает важное место среди причин воспалительных заболеваний. Осложненное течение беременности, родов и особенно кесарево сечение способствуют развитию воспаления, причем частота воспалительных осложнений после плановых операций кесарева сечения в 3—5 раз ниже, чем после экстренных. Воспаление придатков матки после кесарева сечения отмечается в 3 раза чаще, чем эндометрит. К факторам риска развития воспалительных заболеваний относятся также гинекологические операции. При этом влагалищная гистерэктомия представляет наибольший риск, так как между развитием воспаления и контактом между влагалищной средой и брюшной полостью имеется прямая корреляционная зависимость. На большом клиническом материале (1873 оперированных женщин) А. Celogio и соавт. (1981) отметили гнойную инфекцию у 3,9% больных, причем анаэробная флора высеяна у 3,2%.

## 5.2. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**5.2.1. Несаецифические вагиниты (НВ)** — инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, обусловленные действием условно-патогенетических микроорганизмов (*E.coli*, стрептококков, стафилококков и др.). Выделяются острая, подострая и хроническая (рецидивирующая) формы заболевания.

Возникновению вагинита способствуют нарушения трофики тканей влагалища, вызванные общими ИЛИ местными причинами. Чаще всего встречаются две формы воспаления влагалища — *vaginitis simplex* (серозно-гнойный вагинит) и *vaginitis granulans* (диффузный вагинит).

Серозно-гнойный вагинит характеризуется крайне разнообразной клинической картиной: при обследовании женщин можно наблюдать как самые незначительные изменения слизистой оболочки влагалища, так и тяжелое гнойное воспаление, когда слизистая оболочка резко утолщена, отечна, гиперемирована на всем протяжении, местами эрозивна и покрыта обильным гнойным отделяемым.

Симптомы вагинита в зависимости от тяжести воспалительного процесса могут быть различными. Выделения — основной симптом заболевания — могут быть жидкими, водянистыми, гнойными, иногда пенистыми. При сильном слущивании эпителия они могут становиться густыми; часто зловонны, в тяжелых случаях появляются кровянистые выделения.

При остром НВ больные также жалуются на зуд в области преддверия влагалища (96%), обусловленный раздражающим действием вытекающих белей; чувство жжения (62%); ощущение давления, тяжести и жара в половых органах и малом тазу. У 68% пациенток наблюдаются дисурические расстройства.

Внутреннее исследование или введение зеркала подчас невозможно вследствие болезненности и отечности влагалищных стенок. Также из-за болевого синдрома становятся невозможными половые сношения.

При хронических формах воспаления боли отсутствуют. В основном больные жалуются на бели, зуд, жжение и на небольшие изъязвления в области вульвы и наружной трети влагалища. Общее состояние страдает мало. Именно эта форма НВ наиболее часто напоминает бактериальный вагиноз (БВ).

Диагноз НВ легко может быть поставлен на основании осмотра в зеркалах. Как правило, влагалище в большей или меньшей степени заполнено различным по консистенции содержимым, часто выделяющимся наружу. Слизистая оболочка при *vaginitis simplex* резко утолщена, отечна, гиперемирована на всем протяжении, местами покрыта плотно лежащими серыми пленками. Эти налеты можно удалить соскабливанием, вызвав небольшие ссадины и кровотечение.

При *vaginitis granulans* отечные сосочки имеют вид ярко-красных мелких зернышек, возвышающихся над слизистой оболочкой.

При диагностике НВ особенно важное значение имеет бактериоскопия белей. В мазках удается совершенно отчетливо определить не только принадлежность микроорганизмов, но по уникальной морфологии некоторых бактерий возможна их индикация до рода. Чаще обнаруживается несколько видов микроорганизмов. При НВ всегда встречается большое количество лейкоцитов (от 30 до 60 и более). Ключевые клетки отсутствуют, но достаточно много клеток слущенного эпителия влагалища. В целом микроскопическая картина характерна для воспалительного экссудата.

Бактериологическая диагностика НВ малоинформативна из-за большого разнообразия микроорганизмов во влагалище как в норме, так и при патологических состояниях. Более значимые результаты можно получить при использовании количественных методов исследования микрофлоры влагалища, используя обязательно строгую анаэробную технику.

Таким образом, БВ и НВ являются различными по происхождению и развитию заболеваниями, имеющими характерные диагностические признаки. НВ — это первично воспалительный процесс,

в то время как БВ является по своей сути лисбактернозом влагалища. Следовательно, и принципы лечения этих заболеваний должны быть различными.

Лечение кольпита комплексное, оно включает: 1) применение этиотропных, противовоспалительных/средств; 2) лечение сопутствующих заболеваний, нейроэндокринных, обменных и других функциональных нарушений; 3) прекращение половых сношений до полного выздоровления, обследование и лечение партнера.

В комплексной терапии важнейшее значение имеет санация влагалища и вульвы, которая нередко вовлекается в воспалительный процесс. Рекомендуется подмывание наружных половых органов слабым раствором перманганата калия, отваром ромашки (шалфея) 3 раза в день; в острой стадии кольпита, при гнойных выделениях назначают спринцевание влагалища отваром ромашки или дезинфицирующими средствами (растворами перманганата калия 1:6000 — 1:8000, риванола 0,5 — 0,1%). Спринцевания производят не более 3—4 дней, так как они способствуют десквамации клеток покровного эпителия слизистой оболочки влагалища, содержащих гликоген. Длительное применение спринцеваний может затормозить восстановление нормальной флоры и кислотности содержимого влагалища.

С учетом резистентности многих возбудителей к антибиотикам целесообразность их применения при бактериальном кольпите сомнительна. Местное применение антибактериальных препаратов (в растворах, эмульсиях) целесообразно при упорном течении кольпита и чувствительности к ним микроба-возбудителя (ассоциации микробов). Применение указанных препаратов не должно быть длительным.

Можно воспользоваться ампулированным 0,1% масляным раствором эстрадиола дипропионата, 1 мл которого растворяют в 20 мл 5% или 10% эмульсии стрептомицина, таком же количестве масла шиповника, персикового или любого растительного масла, предварительно пастеризованного. Стенки влагалища обрабатывают через день в течение 7—10 дней. Успеху содействуют еженедельные влагалищные ванночки из настоя ромашки или хлорфиллипта, применение витаминов. В дальнейшем рекомендуется противорецидивное лечение через 4—5 мес. Имеются сообщения об успешной санации влагалища путем местного использования молочнокислых бактерий, являющихся антагонистами многих патогенных и условно-патогенных микробов (Саяды О.Б., 1984).

В последние годы успешно используется полижинакс [Bosnalijek, Югославия], 1 вагинальная капсула содержит: ацетарсола 0,15 мг, неомицина сульфата 3500 ЕД, полимиксина В сульфата 3500 ЕД, нистатина 100 000 ЕД, диметилполилилоксана 2,5 г. Назначают по 1—2 вагинальные капсулы в день, продолжительность лечения 6-12 дней.

**5.2.2. Бактериальные вагинозы.** В середине 80-х годов в отечественной и зарубежной литературе появился новый термин «бактериальный вагиноз» (БВ), заменивший термин «неинфекционный вагинит». Заболевание характеризуется появлением неприятно пахнущих обильных белей при отсутствии в них патогенных возбудителей (гонококки, трихомонады, кандиды), а также отсутствием визуальных признаков воспаления слизистой оболочки влагалища. Попытки доказательства этиологической роли в возникновении вагиноза



какого-либо **ОДНОГО** возбудителя: гарднерелл, генитальных микоплазм, золотистого) стафилококка, эшерихий, бактероидов, анаэробных вибрионов, не увенчались успехом, так как эти виды микроорганизмов выявляются и у здоровых женщин. Исследования последних лет показали, что нарушение соотношения количественного уровня различных видов микроорганизмов или видового состава ассоциаций микробиотопов влагалища приводит к возникновению воспалительных изменений в последнем. Таким образом, БВ можно рассматривать как дисбактериоз влагалища, в основе которого лежит нарушение микробиоценоза. В норме рН вагинального секрета составляет 3,8—4,2, что обусловлено продукцией молочной кислоты штаммами лактобацилл, которые определяют колонизационную резистентность биотопа и препятствуют чрезмерному росту других 20—30 видов бактерий, в норме обитающих во влагалище в незначительном количестве. При дестабилизации экосистемы (гормональные нарушения, антибиотикотерапия, иммунологические сдвиги и др.) происходит резкое снижение количества лактобацилл, увеличиваются рН влагалищного секрета более 4,5. При этом создаются условия для массивного размножения таких микроорганизмов, как гарднереллы, облигатно-анаэробные бактерии, вегетирование которых еще больше угнетает лактофлору и стимулирует рост различных условно-патогенных микроорганизмов. БВ встречается у 50% женщин, использующих внутриматочную контрацепцию, и у 45—95% пациенток с жалобами на длительные и обильные, с неприятным рыбным запахом выделения из половых путей.

Поскольку у 54,2% женщин, страдающих БВ, выявляется дисбактериоз кишечника, можно говорить о едином дисбиотическом процессе в организме с доминирующим проявлением либо в генитальной, либо пищеварительной системе. Определенное значение в генезе заболевания придается нарушениям гормонального гомеостаза и иммунной системы.

Практическая диагностика дисбиотических состояний влагалища вызывает значительные трудности. Это обусловлено прежде всего обширным спектром микроорганизмов, участвующих в формировании нормальной микрофлоры. Само понятие нормы, по-видимому, динамично и различно для разных возрастных, этнических групп, географических зон. При этом необходимо учитывать влияние таких факторов, как антибиотический пресс, гормонотерапия, аллергизация, мутагены, токсические агенты окружающей среды (в воздухе, пище, воде). Тем не менее практическая диагностика БВ складывается из совокупности ряда клинических признаков и лабораторных тестов.

Для постановки диагноза БВ достаточно 3 из 4 признаков:

- жалобы на обильные выделения из влагалища;
- наличие ключевых клеток;
- повышение рН;
- положительный аминотест белей.

**К л и н и к а .** Ведущими и часто встречающимися симптомами БВ являются жалобы на обильные бели с неприятным запахом. В начале заболевания бели имеют жидкую консистенцию, белый или с сероватым оттенком цвет. При длительном течении заболевания они приобретают желтовато-зеленую окраску, становятся более густыми, нередко напоминают творожистую массу, обладают свойством пениться, слегка тягучие, липкие, равномерно распределяются на стенках влагалища. Количество белей в среднем составляет около

20 мл в сутки (примерно в 10 раз выше, чем в н/ме). Некоторые больные отмечают локальный дискомфорт, чувство зуда и жжения в области вульвы, диспареунию. При объективном/обследовании необходимо обращать внимание на состояние наружных половых органов, наружного отверстия уретры, слизистой Оболочки влагалища, шейки матки, характер выделений. Особенностью БВ является отсутствие признаков воспаления (отека, гиперемии) стенок влагалища. Слизистая оболочка обычного розового цвета. Кольпоскопическая картина характеризуется наличием дистрофических изменений.

В 40% случаев выявляются фоновые заболевания шейки матки.

**Д и а г н о с т и к а .** Наиболее информативным лабораторным методом диагностики БВ является обнаружение в мазках, окрашенных по Грамму, ключевых клеток (слущенных клеток эпителия влагалища, покрытых небольшими грамтрицательными палочками). Этот показатель выявляется у 94,2% пациенток, в то время как у здоровых женщин он не определяется. Появление ключевых клеток при БВ можно связать с дистрофическими изменениями в слизистой оболочке влагалища, повышенным сгущиванием эпителия и усиленной адгезией грамтрицательных микроорганизмов к этим клеткам. Большое значение в диагностике БВ имеют рН-метрия и аминотест. Они относятся к скрининговым методам, их можно использовать непосредственно во время амбулаторного приема. У больных рН влагалища всегда находится в пределах от 5,0 до 7,5. Аминотест положителен в 83,1% случаев (появление или усиление неприятного запаха гнилой рыбы — изонитрила при смешивании в равных количествах содержимого влагалища и 10% раствора гидроксида калия) [Кира Е.Ф., 1994].

**Л е ч е н и е** БВ основано на принципах создания оптимальной физиологической, среды влагалища, восстановления нормальной или максимально приближенного к норме микробиотенноза, десенсибилизирующей и иммунокорригирующей терапии.

Лечение целесообразно проводить двухэтапно. На первом этапе — оптимизировать физиологическую влагалищную среду и провести коррекцию местного и общего иммунитета, а также эндокринного статуса. На втором этапе — восстановить нормальный микробный биоценоз во влагалище.

Первый этап — инстилляция во влагалище 100 мл 2—3% раствора молочной или борной кислоты ежедневно в течение 7 дней. Молочная кислота снижает рН влагалища, восстанавливает кислую среду, создает неблагоприятные условия для размножения анаэробов и гарднерелл, восстанавливает лактофлору.

Вагинальные свечи или мазевые тампоны с метронидазолом или тинидазолом (0,5 г); синестролом (0,005 г) или фолликулином (10000 ЕД), аскорбиновой (0,3 г) и молочной (0,05 г) кислотой. По показаниям (зуд, жжение, боль) в пропись включают ментол, анестезин, новокаин, дикаин. Свечи или тампоны вводят 2 раза в сутки: утром и вечером на 2—3 часа в течение 7—10 дней.

Проводимое лечение обеспечивает ингибицию анаэробной микрофлоры благодаря содержанию метронидазола (тинидазола); трансформацию гипо- или атрофической слизистой оболочки влагалища в функциональный эпителий и повышение концентрации гликогена; снижение рН влагалищного секрета. Аскорбиновая кислота улучшает регенерацию тканей, нормализует проницаемость капилляров, уменьшает трансудацию во влагалище. Параллельно целесообразно проведение десенсибилизирующей терапии (тавегил, пипольфен, супрастин).

Второй этап — местное применение биопрепаратов (лактобакте-рин, апилак, бифидумбактерин, бифидин) на тампонах. Препараты применяются интравагинально по 2,5—3 дозы 2 раза в день с 10—12-часовыми интервалами. Перед употреблением препараты развести в 5 мл кипяченой воды с добавлением лактозы для повышения жиз-неспособности, уменьшения метаболизма и адгезивности молочно-кислых бактерий. Курс лечения 7—10 дней.

Использование эубиотиков при лечении БВ дает обнадеживаю-щие результаты, хотя механизм их действия окончательно неясен. Полагают, что имеет место стимуляция собственной эндогенной микрофлоры, а также проявляется антогонистическая активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов.

Необходимость проведения лечебных мероприятий при БВ обус-ловлена не только выраженной клинической симптоматикой, а также установленной прямой корреляционной зависимостью между дис-биотическим состоянием вагинального микроценоза и персистен-цией микроорганизмов в эндометрии; последняя способствует уве-личению частоты преждевременных родов, привычного невынаши-вания беременности, а также влияет на формирование микробиоце-ноза новорожденного (Земляная А., 1993J.

**5.2.3. Кандидоз (кандидамикоз)** — инфекционное заболевание слизистой оболочки влагалища, распространяющееся на шейку мат-ки (эктоцервикс) и нередко на вульву. Возбудители заболевания — дрожжеподобные грибы, чаще всего кандиды. Наиболее частым воз-будителем является *Candida albicans*. Этот вид гриба обнаруживается в 84—95% случаев клинически выраженного генитального кандидоза [Быков В.Л., 1986]. Реже причиной заболевания являются грибы рода *Torulopsis* в чистой культуре или в ассоциации с *Candida albicans*.

Клетки грибов кандиды имеют округлую вытянутую розеткооб-разную, иногда неправильную форму. Они образуют цепочки — псевдомицелии — при соприкосновении узких оснований удлиняю-щихся клеток друг с другом. Клетки размножаются путем многопо-лосного почкования. Грибы кандиды — аэробы, относятся к услов-но-патогенным возбудителям, они нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, кишечника, влагалища) и кожи. Грибы кандиды могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков кольпитов и дру-гих гинекологических заболеваний. Кандидоносительство наблюда-ется у 3—5% обследованных беременных и небеременных женщин.

Дрожжеподобные грибы попадают в половые пути женщины из кишечника, при непосредственном контакте с экзогенными источ-никами инфекции (больные, носители), через инфицированные пред-меты. Заражение возможно при половых контактах, но этот путь инфицирования к числу основных не относится.

Развитию кандидозного кольпита (цервицита, вульвита и др.) способствуют изменения в организме, снижающие защитные силы организма. Обычно заболевание развивается на фоне гормональных нарушений, нарушения метаболизма белков, углеводов, витаминов, нередко у лип, страдающих хроническими заболеваниями (диабет, туберкулез, сальпингоофорит, заболевания органов пищеварения • др.).

Генитальному кандидозу нередко сопутствуют бессимптомная кандидатура, уретрит и другие заболевания мочевых путей.

В патогенезе генитального кандидоза определенную роль играет длительное использование гормональных (пероральных) контрацептивов, влияющих на соотношение гормонов, регулирующих репродуктивную функцию. Существенное значение в патогенезе кандидоза имеет дисбактериоз, развивающийся вследствие применения антибиотиков, кортикостероидных гормонов и иммунодепрессантов, что усиливает размножение и патогенность грибов [Аравийский А.Н. и др., 1979].

G. Monif (1985) предлагает выделять следующие виды кандидозного вульвовагинита: 1) первичный; 2) антибиотикозависимый, развившийся на фоне терапии антибиотиками разных заболеваний; 3) связанный с изменениями в разных системах организма (прием эстрогенов, применение контрацептивных средств, диабет, изменения в иммунной системе, беременность и др.).

Генитальный кандидоз характеризуется в основном поражением слизистой оболочки влагалища (кольпит), многослойного плоского эпителия влагалищной части шейки матки (цервицит), вульвы (вульвит).

Воспалительный процесс возникает на фоне снижения защитных сил организма, способствующего появлению патогенных свойств грибов, ранее бывших сапрофитами. Грибы приобретают адгезивные свойства: прикрепляются к поверхностному слою эпителия, внедряются в него, вызывая ответную воспалительную реакцию, десквамацию поверхностных эпителиальных клеток. При высокой патогенности возбудители проникают в интра- и субэпителиальные области [Spitzbart H., Thust U., 1985], даже в мышечную оболочку. В крайне тяжелых случаях возможна диссеминация кандидоза.

Однако генитальный кандидоз обычно характеризуется поражением слизистых оболочек без глубокой инвазии возбудителя и диссеминации процесса.

На поверхности слизистой оболочки влагалища грибы кандиды взаимодействуют с различными микробами. Лактобациллы тормозят рост грибов, подавление нормальной флоры усиливает их размножение. Возможно сосуществование грибов с трихомонадами и гонококками. Однако существует мнение об их антагонизме. Вопрос об иммунитете при генитальном кандидозе изучен недостаточно. Сведения о реакциях гуморального и клеточного иммунитета противоречивы. Защитную роль против кандидозной инфекции играют фагоцитирующие клетки, среди которых преобладают нейтрофилы, проникающие в толщу пораженного эпителия [Быков В. Л., 1986].

**К л и н и ч е с к а я   к а р т и н а .** Кандидоз развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, но может возникнуть в постменопаузальном, пубертатном и даже в детском возрасте. По данным литературы, кандидозный кольпит наблюдается у 3—10% женщин репродуктивного возраста [Глазкова Л.К., Антоньев А.Л., 1979]; частота этого заболевания выше (до 15%) у больных гинекологических и венерологических стационаров [Быков В.Л., 1986].

У беременных женщин кандидоз (включая носительство) выявляется чаще, что связано с изменениями в эндокринной и других системах, возникающими во время беременности.

Клинические проявления генитального кандидоза в основном сводятся к жалобам на бели и зуд. Бели могут быть жидкими, профузными с примесью творожисто-крошковатых включений. Выделения бывают густыми, мажеподобными, зеленовато-белого цвета.

Отмечается зависимость между степенью распространенности процесса и количеством выделений из влагалища. Запах выделений при кандидозе кисловатый, неприятный.

Частым симптомом кандидоза половых органов является зуд, особенно сильный при поражении вульвы. Зуд бывает постоянным или беспокоящим во второй половине дня, вечером и ночью. Сильный зуд ведет к бессоннице и к связанным с ней расстройствам нервной системы. Зуд усиливается после длительной ходьбы и во время менструации.

Зуд и жжение при мочеиспускании (вульвит, расчесы) могут вызвать задержку мочи и инфицирование мочевых путей. Иногда зуд бывает единственной жалобой при кольпите и цервиците, обусловленных кандидамикозом.

Характерным признаком заболевания являются налеты серовато-белого цвета на пораженной слизистой оболочке влагалища и эктоцервиксе. Налеты могут быть точечными или несколько крупнее (3—5 мм), имеют округлые или неправильные очертания, располагаются изолированно или сливаются друг с другом, состоят из псевдомицелия гриба, слущившихся клеток эпителия и лейкоцитов (обычно сегментоядерных). Слизистая оболочка в острой стадии заболевания гиперемизированная, отечная, в хронической стадии имеет обычную окраску.

В острой стадии налеты снимаются с трудом, в дальнейшем — легко. На их месте после удаления обнаруживается сильно гиперемизированная слизистая оболочка, склонная к кровоточивости. При выраженном кандидозе такие изменения образуются в области малых и больших половых губ, клитора, вокруг наружного отверстия уретры. В хронической стадии указанные симптомы выражены менее значительно.

Стертые формы заболевания протекают с самого начала без выраженных симптомов: непостоянный неинтенсивный зуд или выделения, мало беспокоящие женщину.

Течение кандидоза длительное, заболевание нередко продолжается месяцы и даже годы. Обострения чаще всего совпадают по времени с менструацией или интеркуррентным заболеванием. Лечение не всегда дает стойкие результаты, после курса терапии возможны рецидивы, особенно при наличии других очагов кандидоза в организме (реинфекция).

**Д и а г н о с т и к а .** Распознаванию способствуют типичные клинические симптомы (зуд, бели, характерные налеты и др.), выявляемые при опросе, осмотре при помощи зеркал и кольпоскопии. Однако точный диагноз возможен при использовании специальных методов исследования. Самым распространенным методом является микроскопическое исследование налетов, которые снимают с пораженных слизистых оболочек металлической петлей (исследуют препараты, неокрашенные и окрашенные по Грамму, Романовскому и др.). Применяют также метод посева материала на питательную среду с последующей идентификацией полученной культуры грибов (по морфологическим и другим свойствам).

Используются и серологические методы. Положительная реакция связывания комплемента (РСК) свидетельствует о наличии кандидоза, отрицательная — не указывает на отсутствие кандидозного процесса.

Аллергическая кожная проба имеет диагностическое значение при диаметре папулы и эритемы 0,5—1 см [Ярцева Л.Д., 1978]

Важное диагностическое значение имеет сочетанный метод выделения **Грибове** постановкой серологических реакций [Злыдников Д.М. и др., 1975]. Надежным является метод гистологического исследования, но необходимость в нем возникает лишь при отсутствии точных результатов микроскопического, культурального и других методов исследования.

**Лечение.** До недавнего времени наиболее эффективными средствами лечения генитального кандидоза считались противогрибковые антибиотики леворин и нистатин. Леворин применяют в виде таблеток, содержащих 250 000 ЕД препарата. Таблетку леворина вводят 1—2 раза в день в течение 7—10 дней (после спринцевания) в зависимости от распространенности процесса. Курс лечения повторяют через 2 нед. Нистатин применяют в виде суппозиториев, содержащих 250 000 и 500 000 ЕД; суппозитории вводят в задний свод влагалища 1—2 раза в день в течение 10—14 дней. Можно использовать местно клотримазол в виде 1% крема (смазывание слизистых оболочек) и интравагинальных таблеток, содержащих 0,1 г препарата. Таблетку вводят на ночь в задний свод влагалища, кремом смазывают вульву. Крем (1%) применяют также для инстилляции в уретру ежедневно в течение 5—6 дней.

В последние годы разработаны новые противомикотические средства, лишенные нежелательных побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, снижение либидо, понижение вкусовой чувствительности, возникновение резистентности со стороны возбудителя.

Гино-Певарил («Силаг» АГ, Швейцария) — эконазол, новый антимикотический дериват имидазола. Эконазол обладает выраженным фунгицидным действием, изменяя проницаемость клеточных мембран возбудителя. Проникая в клетку, препарат подавляет репликацию РНК и синтез белков. В дальнейшем происходит подавление липидного метаболизма клеток гриба, декомпозиция комплекса Гольджи и разрушение митохондриальных структур последних. Высокая эффективность Гино-Певарила обусловлена: быстрым растворением препарата при температуре тела, равномерным распределением субстанции по стенкам влагалища за счет образования геля, из которого активное вещество медленно выделяется, восстановлением естественного жирового барьера слизистой, пролонгированным эффектом препарата, обусловленным тем, что эконазол сохраняет свою активность спустя 3—5 дней после разового приема, высокой степенью пенетрации, адекватным подбором дозы. Эконазол в свечах (Гино-Певарил) применяют по 150 мг в течение 3 дней. Для достижения полного гарантированного излечения целесообразно проводить два подобных курса лечения с интервалом в 7 дней.

Дифлюкан (флюконазол) («Пфайзер», США) — антимикотин из группы бис-триазолов для применения внутрь. Механизм его действия тот же, что и других имидазольных и триазольных антимикотических препаратов, а именно селективная ингибиция цитохром Р-450 — медиаторных ферментов, что ведет к нарушению синтеза стерола — важной составной части клеточной стенки гриба. Дифлюкан интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием 150 мг (1 таблетка внутрь) дифлюкана создает в плазме на протяжении 3—4 дней концентрации препарата, превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства штаммов *Candida albicans* (0,4—0,8 мг/л). В случае рецидива микоза через 7 дней следует повторно назначить 150 мг дифлюкана.

Нимафуцин (Gist-Brocades, Нидерланды) — активным ингради-

сктом является натамицин — полней широкого спектра действия. Разрушая клеточную оболочку грибков, натамицин вызывает выход протоплазмы за пределы клетки и тем самым оказывает фунгицидное действие. Пимафуцин назначают по 1 вагинальной таблетке (0,025 г) 2 раза в день в течение 10 дней, или инстилляции влагалышным кремом (1 г содержит 0,02 г активного вещества) 2 раза в день в течение 10 дней. При рецидивирующем вагинальном кандидозе для исключения реинфекции из нижнего отдела желудочно-кишечного тракта одновременно с введением вагинальных таблеток целесообразно использовать кишечнорастворимые таблетки пимифуди на по 0,1 г четыре раза в день в течение 5 дней.

Применение антимикотических препаратов нередко сопровождается дефицитом витаминов в организме. Поэтому курсы лечения включают применение синтетических витаминов и пищевых продуктов, богатых витаминами. По **Показаниям** применяют общеукрепляющие средства и десенсибилизирующие препараты (димедрол и др.).

**5.2.4. Трихомоноз (трихомоноз)** возникает в результате занесения в нижние отделы половых органов (и уретры) влагалышных трихомонад. Это самое распространенное заболевание, передаваемое половым путем.

**Этиология, патогенез.** Влагалышная трихомонада имеет длину от 10 до 20 мкм, овоидную форму; из более широкой проксимальной части исходят 3—5 жгутиков, длина которых почти равна длине трихомонады.

Трихомонады размножаются путем деления, обладают подвижностью (жгутики, ундулирующая мембрана); оптимальные условия развития рН среды 5,9—6,5, температура 35—37 °С. В гипо-, гипертонических и дезинфицирующих растворах, при температуре выше 40 °С, высушивании трихомонады быстро погибают. Они могут сосуществовать с гонококками, вирусом простого герпеса, хламидиями, коринебактериями и другими микробами, содержащимися в нижних отделах половых органов.

При изучении влагалышных трихомонад L.Fold и соавт. (1987) обнаружили у них специфические рецепторы эстрадиола и дигидротестостерона, причем наиболее высокий уровень рецепторов эстрадиола обнаружен у трихомонад, чувствительных к метронидазолу. Тамоксифен, активный антиэстроген, блокировал рецепторы эстрогенов. Авторы полагают, что эти данные позволяют использовать гормональные препараты и антигормоны в лечении трихомоноза. В эксперименте *in vitro* установлено, что трихомонады заметно снижают подвижность сперматозоидов и их жизнеспособность. Аналогично действуют трихомонады на сперму во влагалыше. Это свидетельствует о снижении плодовитости мужчин и женщин, больных трихомонозом.

Б.А.Теохаров и А.А.Летучих (1982) считают, что мочеполовой трихомоноз, особенно хронический, большей частью представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс.

Заражение трихомонадами происходит половым путем. **Внеполовое** заражение возможно в исключительно редких случаях (например, во время продвижения плода через родовые пути, пораженные трихомонадами).

Учитывая половой путь передачи возбудителя, многие авторы считают мочеполовой трихомоноз венерическим заболеванием, од-

нако это заболевание не включено в перечень венерических болезней, предусмотренных международной классификацией болезней.

Инкубационный период продолжается 5—15 дней. Развитию трихомоноза способствуют экстрагенитальные и гинекологические (хронический сальпингоофорит и др.) заболевания, эндокринные расстройства, нарушения обмена веществ, гиповитаминоз, бактериальное загрязнение влагалища, сопровождающееся снижением кислотности его содержимого.

Трихомонадному кольпиту сопутствует III и даже IV степень чистоты влагалищной флоры (II степень наблюдается редко). Трихомонады интенсивно размножаются во время и после менструации, что связано с изменением кислотности содержимого влагалища в этот период.

Мочеполовой трихомоноз в большинстве случаев является многоочаговым заболеванием. Основным местом паразитирования трихомонад является слизистая оболочка влагалища, обычно поражается и эктоцервикс; однако трихомонады нередко внедряются в скеиновые ходы, выводные протоки больших желез преддверия, в уретру, а также мочевого пузырь. Имеются сообщения о проникновении трихомонад в полость матки и даже маточных труб.

В области инфицированных слизистых оболочек развивается воспалительный процесс: гиперемия, отечность, экссудация, десквамация поврежденных эпителиальных клеток. При выраженном процессе могут возникнуть мелкие кровоизлияния и изъязвления. Возможно распространение воспалительной реакции на поверхностный слой мышечной оболочки, прилегающий к пораженной слизистой оболочке влагалища. Развитию воспалительного процесса сопутствует образование грануляционной ткани.

Мочеполовой трихомоноз сопровождается некоторыми иммунологическими реакциями (образование специфических антител, положительная РСК и др.), но иммунитет к данному возбудителю не развивается.

К л и н и ч е с к о е т е ч е н и е трихомоноза характеризуется длительностью, если своевременно не проведено надлежащее лечение.

С учетом продолжительности заболевания и его симптомов различают [Летучих А.А., 1985] следующие формы генитального трихомоноза: 1) свежий трихомоноз, в котором выделяют острую, подострую и торпидную (малосимптомную) формы; 2) хронический трихомоноз, для которого характерны торпидное течение и давность заболевания более 2 мес; 3) трихомонадоносительство, характеризующееся отсутствием симптомов при наличии трихомонад в содержимом влагалища.

При острой и подострой формах заболевания больные жалуются на обильные бели, зуд и жжение в области наружных половых органов. Иногда отмечаются ощущения тяжести в нижних отделах живота, нарушение сна (при выраженном зуде). При поражении уретры появляются жжение и болезненность при мочеиспускании.

При исследовании при помощи зеркал обнаруживают обилие жидких, нередко пенистых, гнойвидных белей, которые покрывают стенки влагалища и скапливаются в заднем своде; гиперемию и отечность слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки. Нередко образуется эрозия, превращающаяся затем в псевдоэрозию шейки матки. Эти патологические процессы возникают вследствие поражения слизистой оболочки трихомонадами и



сопутствующей патогенной микрофлорой. При кольпоскопии на слизистой оболочке влагалища и влагалишной части шейки матки обнаруживаются точечные кровоизлияния, яснее становятся признаки эрозии или псевдоэрозии.

При торпидной (малосимптомной) форме жалобы на бели, зуд и другие проявления заболевания не выражены или отсутствуют. Слизистая оболочка влагалища и шейки матки имеет нормальную окраску. Стертые признаки воспалительного процесса (нередко выраженная очаговая или диффузная гиперемия, петехии) выявляются лишь при кольпоскопии.

Хронический трихомоноз характеризуется длительностью течения и рецидивами заболевания. Возникновению рецидивов способствуют нарушения половой гигиены, снижение эндокринной функции яичников, экстрагенитальные заболевания, снижающие сопротивляемость организма к инфекции. При хроническом трихомонозе больные отмечают бели, иногда зуд в области вульвы; признаки воспалительного процесса мало выражены, они выявляются в основном при кольпоскопии (очаговые расширения капилляров, диффузная гиперемия).

При рецидиве появляются или усиливаются симптомы, характерные для строго генитального трихомоноза.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознаванию трихомоноза способствуют анамнез (уретрит у мужа, длительность заболевания, рецидивы и др.) и данные объективного исследования. При исследовании учитывают изменения слизистой оболочки влагалища, шейки матки, уретры, выводящих протоков больших вестibuлярных желез и крипт. Диагноз устанавливают в результате микроскопии нативных и окрашенных препаратов. При необходимости используют метод посева материала, взятого из влагалища или других очагов инфекции. Для исследования рекомендуется брать материал из влагалища, канала шейки матки, поверхности эрозий, уретры и других возможных очагов инвазии трихомонад. За 5—7 дней до анализа больные не должны принимать противотрихомонадные средства (не проводят и местные процедуры). Материал берут металлической петлей или пипеткой с резиновым баллончиком. Живые (подвижные) трихомонады легко обнаруживаются в нативном препарате. Трихомонады выявляются и в окрашенных мазках; весьма информативно люминесцентное микроскопическое исследование.

**Л е ч е н и е .** При лечении трихомоноза следует соблюдать следующие принципы: 1) проводят лечение одновременно больной и ее мужу (половому партнеру); 2) половая жизнь в период лечения запрещается; 3) устраняют факторы, снижающие сопротивляемость организма (сопутствующие заболевания), гиповитаминоз и др.; 4) применяют противотрихомонадные средства на фоне общих и местных гигиенических процедур.

Лечению подлежат больные при всех формах заболевания (включая трихомонадоносительство), а также больные с воспалительными процессами, у которых трихомонады не обнаружены, но эти возбудители выявлены у мужа (партнера).

Из противотрихомонадных средств наиболее эффективны метронидазол (флагил, трихопол) и фасижин (тинидазол).

При свежем трихомонозе метронидазол применяют по следующей схеме: в первый день лечения по 0,5 г 2 раза в день, на второй день — по 0,25 г 3 раза в день, последующие 4 дня — по 0,25 г 2 раза в день.

Фасижин (тинидазол) назначают внутрь после еды однократно в дозе 2000 мг (4 таблетки по 500 мг). Существует и другая методика: фасижин назначают по 150 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Приведенные методы лечения метронидазолом и фасижином не показаны при заболеваниях нервной и кровеносной систем, во время беременности и кормления грудью (переходят через плаценту и в молоко), а также при заболеваниях печени. В таких случаях применяют другие антитрихомонадные средства: трихомонацид и нитазол, хотя они менее эффективны. Трихомонацид применяют внутрь (0,3 г/сут в 2—3 приема в течение 3—5 дней) и местно (суппозиторий по 0,05 г препарата в течение 10 дней); нитазол (трихоцид) применяют в виде суппозитория (0,12 г препарата), вводимых во влагалище 2 раза в день и внутрь по 1 таблетке (по 0,1 г) 3 раза в день. Рекомендуется также введение тампонов (после спринцевания), иропитанных 2,5% суспензией нитазола.

Местно применяются также вагинальные таблетки «Клеон-Д», по 1 таблетке в день в течение 7 дней.

Контроль излеченности осуществляется в течение 2—3 менструальных циклов. При отсутствии трихомонад в материале (из разных очагов) после окончания менструации лечение следует считать успешным. У некоторых женщин бели и другие симптомы продолжают существовать после исчезновения трихомонад. В таких случаях проводят лечение, рекомендуемое для терапии неспецифического кольпита.

После окончания курса лечения женщины должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением.

Профилактика состоит в соблюдении мер общественной и личной гигиены, диспансеризации. Большое значение имеет разъяснительная работа.

**Цервицит (эндоцервицит)** - Эндоцервициту часто сопутствуют псевдоэрозии шейки, эктропион, кольпит, эндометрит, сальпингит и другие заболевания половой системы. При этом эндоцервицит может предшествовать указанным воспалительным заболеваниям, возникнуть одновременно или после поражения других отделов половой системы.

Возбудителями воспаления эндоцервикса могут быть гонококки, стафилококки, стрептококки, кишечная флора, хламидий и др.; в канал шейки могут проникнуть хламидий, трихомонады, вирусы, грибы (кандидоз), микоплазмы. Проникновению микробов способствуют травмы шейки во время родов, абортов, диагностического выскабливания матки. Следует отметить, что хламидий поселяются на слизистой оболочке шейки матки без предшествующего ее повреждения. Воспалительная реакция в эндоцервиксе проявляется неодинаково — в зависимости от характера возбудителя и реактивности организма женщины. Иногда эндоцервицит протекает в стертой форме с самого начала заболевания. Отчетливые клинические признаки присущи эндоцервициту гнойной этиологии и менее заметны при хламидиозе. Эндоцервицит, не выявленный или не извлеченный в острой стадии, переходит в длительный хронический процесс.

Длительность течения связана с проникновением микробов-возбудителей в ветвящиеся железы (крипты, каналы) слизистой оболочки, где они менее доступны для действия местных лечебных процедур; имеет значение реинфекция, а также одновременное существование других заболеваний половых органов, ослабляющих защитные силы организма.

При эндоцервиците наблюдаются гиперемия слизистой оболочки и ее отечность, особенно выраженные в острой стадии заболевания, нередко происходят слущивание поверхностного эпителия в ряде участков слизистой, образование инфильтратов в подэпителиальном слое и строме. Инфильтраты состоят из сегментированных лейкоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток. Иногда образуются перигландулярные абсцессы. В хронической стадии гиперемия, отечность и другие признаки воспалительной реакции выражены значительно слабее, происходит регенерация участков слизистой оболочки в местах отторжения покровного эпителия. При регенерации может произойти метаплазия эпителия, частичное замещение цилиндрического плоским.

При остром эндоцервиците больные жалуются на слизистые или гнойные выделения из влагалища, редко бывают тупые боли внизу живота. Наличие других жалоб обычно связано с сопутствующими заболеваниями (уретрит, эндометрит, сальпингоофорит и др.).

При осмотре шейки матки при помощи зеркал и кольпоскопии выявляется гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала (незначительное выпячивание гиперемизированной, отечной слизистой), обильные слизисто-гнойные или гнойные выделения, иногда эрозированная поверхность. В хронической стадии процесса выделения бывают мутно-слизистыми (примесь лейкоцитов) или слизисто-гноевидными, часто наблюдается псевдоэрозия.

Хронический эндоцервицит в ряде случаев является причиной возникновения цервицита. Воспалительная реакция распространяется на подлежащие соединительно-тканные и мышечные элементы, где возникают инфильтраты с последующим развитием гиперпластических процессов и дистрофических изменений. Происходит уплотнение и гипертрофия шейки, чему способствуют мелкие кисты, образующиеся в процессе заживления псевдоэрозий, сопутствующих хроническому эндоцервициту и цервициту. Возникновению цервицита способствует поражение эндоцервикса при кольпите, особенно длительно существующем или рецидивирующем. Воспаление эктоцервикса наблюдается при хламидиозе, трихомонозе, кандидозе п. кольпитов, вызванных стафилококками и другими микроорганизмами.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознавание эндоцервицита и цервицита не представляет затруднений. При осмотре шейки матки при помощи зеркал определяются гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала, патологические выделения (мутные слизистые, гнойные), наличие сопутствующей эрозии или псевдоэрозии. При хроническом эндоцервиците и цервиците шейка матки утолщена и уплотнена.

При кольпоскопии определяется диффузная гиперемия, наличие сосудистых сетей, иногда с очаговым их расположением, отечность слизистой оболочки, особенно вокруг цервикального канала. Кольпоскопия позволяет изучить характер сопутствующих патологических процессов (эрозия, псевдоэрозия и др.). При цитологическом исследовании мазков определяются отторгающиеся клетки цилиндрического и многослойного плоского эпителия, обычно без признаков атипии.

При установлении диагноза определяют также характер возбудителя, что имеет значение для выбора метода лечения. Обязательно применяют методы выявления гонококков, хламидий и других возбудителей неспецифического воспалительного процесса.

**Лечение.** В острой стадии проводят этиотропную терапию (в основном антибактериальную); местные процедуры противопоказаны (риск восходящей инфекции). Антибактериальные препараты выбирают в соответствии с чувствительностью к ним возбудителя эндоцервицита.

Местное лечение проводят после стихания симптомов острого процесса; средства и методы местной терапии должны соответствовать характеру возбудителя (см. «Хламидиоз», «Трихомоноз»). В хронической стадии применимы физиотерапевтические процедуры, особенно при сочетании эндоцервицита и/или цервицита с псевдоэрозией, эктропионом (см. «Эрозии и псевдоэрозии»). При затянувшемся процессе и безуспешности консервативных методов применяют диатермокоагуляцию, криотерапию, лазеротерапию обычно попутно с лечением псевдоэрозии. После отторжения некротизированной слизистой оболочки происходит регенерация за счет неповрежденных клеток (донные участки крипт) цилиндрического эпителия при участии резервных клеток.

Восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки и ее физиологических функций содействуют устранение эктропиона, одновременное лечение кольпита, сальпингоофорита и других воспалительных заболеваний, а также нарушений функции яичников.

### 5.3. ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Вирусные инфекции репродуктивной системы относятся к числу распространенных и представляют определенные диагностические и терапевтические трудности. Частота вирусных заболеваний точно не установлена, но есть данные, что число случаев заболеваний растет, особенно среди молодежи. Возникающие вирусные инфекции половых органов могут протекать в латентной, малосимптомной или клинически выраженной форме. Вирусы, проникшие в половые органы, могут вызвать заболевания влагалища, вульвы, шейки матки. Некоторые виды вирусов проникают в верхние отделы половых путей, вызывая воспалительный процесс или содействуя развитию воспалительной реакции, обусловленной другими возбудителями.

Вирусные инфекции половых органов, в том числе и протекающие в латентной форме, нередко имеют особенно неблагоприятные последствия во время беременности. При местных поражениях половых органов и вирусемии существует риск передачи возбудителей плоду. У плода возникают заболевания или аномалии развития, характер которых зависит от типа и патогенности вируса и времени антенатального развития, когда действует указанный патогенный фактор.

Возможны разные пути инфицирования плода. Первый — вирусы из влагалища и шейки матки проникают к плодному яйцу восходящим путем, чему содействуют анатомические (истмико-цервикальная недостаточность) и функциональные изменения физико-химических, бактерицидных и других свойств шейки матки. После поражения плодных оболочек вирусы проникают в околоплодные воды (возможна задержка роста вирусов), и в соответствующих условиях происходит инфицирование плода. Второй путь — трансплацентарный переход вирусов к плоду при наличии их в крови беременной. Третий путь — заражение вирусами плода во время рождения, при прохождении его через инфицированные родовые

пути. В нижних отделах половых путей обитают различные вирусы, многие из которых обладают выраженными патогенными свойствами. В содержимом влагалища в секрете желез шейки обнаружены вирус простого герпеса, папилломавирус, цитомегаловирус, вирус ЕСНО, аденовирус, вирус коксаки А, гепатита В, парагриппа [Voilanger J., Gontry J., 1986].

Некоторые из указанных вирусов (например, цитомегаловирус, вирус гепатита В) не вызывают заметных изменений в половых органах у небеременных, но представляют опасность во время беременности (повреждение плода), другие могут вызвать выраженные симптомы поражения репродуктивных органов у небеременных и беременных (например, вирус простого герпеса), а некоторые обладают особенно интенсивной активностью в период беременности (папилломавирус).

Внедрение вируса не всегда вызывает тканевую (деструктивные процессы, воспалительные реакции) и общую реакцию организма, она может быть латентной длительное время.

Обладающие соответствующими патогенными свойствами вирусы внедряются в клетки цилиндрического (эндоцервикс) и многослойного плоского эпителия (слизистая оболочка влагалища, эктоцервикс) и вызывают изменения в их цитоплазме и ядрах — происходит дегградация и последующее отторжение поврежденных клеток. Вирусы вызывают поражение не только поверхностных клеток пара-базального слоя слизистых оболочек.

Если вирусная инфекция вызывает воспалительную реакцию, то эта реакция существенно не отличается от воспалительного процесса, вызванного бактериальной флорой [Авцын А.П. и др., 1983; Arnet J., 1983]. Интерферон, образующийся в клетках в ответ на внедрение вируса, может ограничить процесс в пределах пораженных клеток без возникновения других компонентов воспалительной реакции. При недостаточности тканевых (местных) и общих защитных факторов развивается воспалительная реакция с присущими ей проявлениями (нарушение микроциркуляции, экссудации, пролиферации и др.).

Воспалительные процессы вирусной этиологии могут протекать в острой, хронической и латентной формах. Эти заболевания отличаются склонностью к рецидивам, возникновению которых способствуют эндогенные и экзогенные факторы (переохлаждение, перегревание, ультрафиолетовое облучение, утомление, стрессовые ситуации, общие заболевания и др.).

Возможности рецидива связаны с персистенцией вирусов в регионарных лимфатических узлах.

Из вирусных инфекций, вызывающих заболевания половых органов у женщин, наиболее клинически выраженными являются вирус простого герпеса и папилломавирус.

**5.3.1. Вирус простого герпеса.** Возбудителем герпетических заболеваний половых органов является вирус простого герпеса (ВПГ). Из двух типов ВПГ возбудителем герпеса половых органов в основном служит второй тип — ВПГ-2. Этот тип вируса выявляется, по данным разных исследователей, у 50—70% женщин, больных герпесом половых органов. Первый тип (ВПГ-1) поражает преимущественно кожу и слизистую оболочку губ, глаз, носа и др. Однако возможно развитие герпеса половых органов при воздействии ВПГ-1 или в результате смешанной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2.

Генитальный герпес передается половым путем, причем источником инфекции могут быть не только больные с клинически выраженными симптомами, но и носители вируса простого герпеса.

Частота бессимптомного вируса носительства, согласно данным Давлятовой Н.Р., 1994, составляет 7%.

Помимо полового пути передачи возможно инфицирование герпесом при орорегенитальных контактах. Аутоинокуляция может наблюдаться в тех случаях, когда больной сам переносит вирус из очага инфекции на незаряженные части тела, например с лица на половые органы. Вертикальный путь передачи инфекции возможен в случае трансплацентарного инфицирования плода.

Бытовой путь передачи инфекции встречается крайне редко и полностью исключен, если содержащий вирус секрет высыхает. Основным резервуаром инфекции у мужчин является мочеполовой тракт, у женщин — канал шейки матки.

Первичное инфицирование вирусом герпеса 1-го типа, как правило, происходит воздушно-капельным путем и к 6—7-летнему возрасту достигает 50% популяции. Вторичное инфицирование (суперинфекция) гениталий вирусом герпеса обычно происходит в результате половых или орорегенитальных контактов. Самый высокий показатель по возрастной заболеваемости зарегистрирован в возрастной группе 20—29 лет, при этом средний возраст заболевания у мужчин — 27 лет, у женщин — 23 года. К факторам риска возникновения герпетической инфекции следует отнести неразборчивость в половых связях, большое число половых партнеров, низкий социальный уровень жизни. Каждая вторая пациентка с генитальным герпесом была одинокой. Повышенному риску заболевания генитальным герпесом подвергаются подростки, начинающие раннюю половую жизнь.

В США, по данным Corey L., 1988, 20—35% популяции среднего класса инфицированы ВПГ-2, в Европе частота генитального герпеса составляет 10—13%.

По данным специальных исследований, ВПГ выявляется у 1—2% женщин, поступающих на стационарное лечение по поводу разных гинекологических заболеваний [Коломиец А.Г. и др., 1985].

Заражение ВПГ не всегда вызывает клинически выраженное заболевание, имеют место носительство и латентное (часто) течение процесса.

Характерная черта генитальной вирусной инфекции — длительность обитания этого возбудителя в организме (может быть, в течение всей жизни) и склонность к рецидивам. Эта особенность связана с продолжительным существованием вируса в слизистых оболочках, а главное — с персистенцией его в нервных ганглиях. В межрецидивный период генитального герпеса вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного и сакрального отделов симпатической цепочки [Баринский И.Ф. и др., 1986].

Последние формы особенно важны, так как пациентки, не зная о наличии у них вирусного заболевания, становятся источником инфекции для половых партнеров. Во время беременности ВПГ-2 может являться одной из причин привычного невынашивания беременности и развития уродства плодов. Пренатальные потери при неонатальном герпесе составляют 50—70%, причем 70% инфицированных детей рождаются от матерей с бессимптомным течением генитального герпеса. Игнорирование факта возможного наличия ВПГ-2, особенно при преждевременных родах, и синдрома задержки

массы тела плода способствует тому, что новорожденным не проводится своевременная противовирусная терапия, в связи с чем у них развиваются менингоэнцефалиты, поражение паренхиматозных органов, легких (пневмониты) и др.

**К л и н и ч е с к и е   п р о я в л е н и я .** Генитальный герпес относится к пожизненно персистирующим инфекциям. Существует четыре различных вида клинических проявлений заболевания:

I. Первичный эпизод первичной генитальной инфекции — в случае, если у пациентки никогда не было контакта с больными, страдающими вирусом герпеса 1-го типа, то есть в крови нет антител к ВПГ-1.

II. Первичный эпизод вторичной генитальной инфекции (суперинфекция) — при наличии в крови титра ВПГ-1, но ранее в анамнезе не было эпизодов генитального герпеса.

III. Рецидивирующая инфекция.

IV. Бессимптомный герпес.

По особенностям клинической картины генитальный герпес разделяют на типичное, атипичное и бессимптомное течение инфекции (или вирусоносительство).

Первичная инфекция сопровождается увеличенным количеством вируса, реплицирующегося в половых путях женщин (более 10 млн вирусных частиц на 0,2 мл инокулята). Для первичного эпизода генитальной инфекции характерна длительная вирусная экскреция, которая может персистировать до 3 недель.

Клинически трудно дифференцировать первичную инфекцию от первичного эпизода вторичной инфекции, что приобретает особую значимость при возникновении высыпаний во время беременности. Если мать носитель первичной инфекции, в 50% случаев возможно инфицирование плода.

В случае вторичного эпизода инфекции или рецидива аналогичный показатель составляет 8Я5. По данным Вашингтонского университета, надежным критерием диагностики первичного генитального герпеса является наличие не менее трех из следующих симптомов:

а) не менее двух экстрагенитальных симптомов, включающих лихорадку, миалгию, головную боль, тошноту;

б) множественные билатеральные генитальные высыпания с выраженной локальной болью и гиперемией в течение более 10 дней;

в) персистенция генитальных поражений более 16 дней;

г) экстрагенитальные герпетические высыпания (на пальцах, ягодицах, в ротоглотке).

Во время рецидива заболевания вирус выделяется в течение 2—5 дней в более низких концентрациях (100—1000 вирусных частиц на 0,2 инокулята).

Заболевания, обусловленные ВПГ-2, нередко протекают бессимптомно или при\* наличии мало выраженных симптомов. Однако чаще клиническая картина бывает выраженной и признаки заболевания появляются обычно после инкубационного периода в течение 3—7 дней. Местные проявления возникают в области вульвы, влагалища, шейки матки, нередко в уретре и в области промежности. Имеются сообщения о выделении ВПГ из содержимого матки, маточных труб и мочевого пузыря. Наиболее типичная локализация — нижние отделы половой системы (вульва, влагалище и шейка матки).

Характерный признак ВПГ — появление отдельных или множественных везикул на фоне гиперемированной, отечной слизистой

оболочки пораженного участка. Величина везикул 2—3 мм, группа их занимает от 0,5 до 2,5 см пораженной поверхности. Эта стадия заболевания непродолжительная (2—3 дня), везикулы в дальнейшем вскрываются и на их основе образуются язвы неправильной формы. Язвы покрываются желтоватым налетом, заживают в течение 2—4 нед без образования рубцов. На месте везикул могут образоваться большие длительно существующие язвы, нередко покрытые гнойным налетом, вследствие присоединения вторичной инфекции. Высыпанию везикул и образованию язв сопутствуют жалобы на зуд, боль, жжение, возникновение которых связывают с изменениями в нервных рецепторах и проводниках болевой чувствительности. Нередко больные жалуются на тяжесть в нижних отделах живота, а также дизурические явления. При выраженных проявлениях заболевания возникают жалобы на недомогание, головную боль, раздражительность, нарушение сна; иногда наблюдаются субфебрилитет и увеличение регионарных лимфатических узлов.

Заживлению язв обычно сопутствует исчезновение общих и локальных симптомов заболевания. Однако, в связи с персистенцией вируса, у многих женщин наблюдаются рецидивы заболевания.

По данным литературы, рецидивы герпеса половых органов наблюдаются у 50—70% женщин после исчезновения первичных проявлений заболевания.

Частота рецидивов и продолжительность ремиссий весьма переменчивы — от одного раза в 2—3 года до ежемесячных обострений. Частота рецидивов и выраженность клинической картины могут быть критериями тяжести течения процесса. При легкой форме хронической герпетической инфекции обострения возникают не чаще 1—3 раз в год, при среднетяжелой — 4—6 раз в год. Тяжелое течение характеризуется ежемесячным обострением заболевания.

Существует классификация частоты рецидивов, в которой выделяется 3 типа течения генитального герпеса: 1) аритмичный, 2) монотонный, 3) стихающий.

**А р и т м и ч н ы й** тип характеризуется колебаниями длительности ремиссий в широких пределах — от 2—3 нед до 4—5 мес. При этом максимальная интенсивность клинических проявлений и продолжительность рецидивов наблюдалась после длительных ремиссий. И, наоборот, после примерно одинаковых перерывов частые рецидивы характеризовались относительной слабостью клинических симптомов.

Для монотонного типа характерны частые рецидивы с малоизменяющимися ремиссиями. К ним можно отнести менструальный герпес. Заболевание при этом типе характеризуется упорным течением и плохо поддается лечению.

Наиболее благоприятным в прогностическом отношении является стихающий тип генитального герпеса. Его отличают увеличивающиеся по продолжительности ремиссии и уменьшение интенсивности клинических проявлений рецидивов.

Как острый, так и хронический рецидивирующий генитальный герпес может сочетаться с другими локализациями герпетической инфекции человека — поражением кожи лица, туловища, гингивостоматитами, кератоконъюнктивитами. Наличие экстрагенитального герпеса оказывает влияние на клиническую картину генитального. Так, клинические проявления первичного генитального герпеса у большинства больных, у которых ранее наблюдались герпетические



высыпания, на губах, носу, щеках, носили умеренный характер. Первичный генитальный герпес без экстрагенитальных герпетических поражений в анамнезе протекает значительно тяжелее. Экстрагенитальные высыпания, как правило, предшествуют генитальному герпесу и долго существуют самостоятельно. Появление же экстрагенитального герпеса на фоне генитального наблюдается крайне редко. У многих больных после возникновения полового герпеса высыпания на других участках тела прекращаются.

**А т и п и ч н ы е ф о р м ы** генитальной герпетической инфекции характеризуются стертым, abortивным течением процесса и поражением не только кожи и слизистых оболочек наружных половых органов, но также матки и придатков. Наиболее часто атипичные формы встречаются при хроническом рецидивирующем герпесе, однако возможны и при первичном поражении. Атипичные формы обнаруживаются в 30—60% случаев.

Известно, что ряд хронических заболеваний половых органов относится к болезням невыясненной этиологии, так как общепринятые методы обследования не дают возможности выявить возбудителя; проводимое лечение неэффективно. В этих случаях следует заподозрить атипичную форму генитального герпеса. Если при типичных формах генитального герпеса всегда бывают характерные высыпания, то при атипичной форме можно выявить только эритематозные пятна, слабо выраженную отечность, микровезикулы, а чаще всего больные предъявляют жалобы на стойкий зуд, жжение, обильные, не поддающиеся лечению, бели.

В зависимости от локализации выделяют три стадии герпетического процесса:

I стадия — поражение герпесом наружных половых органов;

II стадия — поражение влагалища, шейки матки, уретры;

III стадия — поражение матки, придатков, мочевого пузыря.

Описаны случаи острой задержки мочи (синдром Элсберга) у больных с тяжелым генитальным герпесом. Неврологической основой задержки мочеиспускания являются волевые усилия больной из-за боязни развития болей в связи с изъязвлением в области вульвы и уретры [Hemgika N. et al., 1986]. Перерастяжение стенки мочевого пузыря может вызвать задержку мочи.

У большинства больных отмечаются нервно-психические проявления: сонливость, раздражительность, грловная боль, подавленное настроение. Первые признаки вовлечения в патологический процесс нервной ткани возникают за несколько дней или часов до герпетических высыпаний и выражаются в виде зуда, жжения, болезненности, парестезий.

Эти ощущения можно объяснить воспалительным процессом в нерве вследствие перемещения по нему вируса. Паравертебральные ганглии являются резервуаром латентного ВПГ. В межрецидивном периоде при генитальном герпесе вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного или сакрального отдела симпатической цепи. Зуд, жжение, болезненность наблюдаются по ходу периферических нервов (бедренный, седалищный, мало- и большеберцовый) или в иннервируемых ими местах.

Возникновению рецидивов способствуют различные факторы: переохлаждение, половые сношения, стрессовые ситуации, переутомление, возникновение других заболеваний. Например, рецидивы генитального герпеса нередко возникают на фоне гриппа и других респираторных патологических процессов. Симптомы гени-

тального герпеса при репидивах могут быть выражены менее значительно по сравнению с первичным заболеванием. Однако последствия репидивов нередко бывают неблагоприятными. При поражении шейки матки, эндометрия и маточных труб возможно возникновение бесплодия. Беременность нередко заканчивается самопроизвольным выкидышем, что связано с инфицированием плодного яйца (ВПГ, смешанная инфекция). При тяжелой герпетической инфекции повреждения плода могут возникнуть без передачи вируса плоду, а в связи с общими нарушениями в организме беременной (лихорадка, интоксикация и др.).

Беременные, страдающие атипичной формой генитальной герпетической инфекции, в течение последних 6 недель беременности должны дважды сдать анализы из цервикального канала на наличие антигена ВПГ.

В случае обнаружения вируса целесообразно в плановом порядке произвести операцию кесарева сечения с целью профилактики инфицирования плода при прохождении через половые пути. В случае преждевременного или раннего отхождения околоплодных вод (безводный период более 4 ч) операцию производить нецелесообразно.

Врожденный генитальный герпес наблюдается у 1 ребенка на 30 тыс. живых, однако смертность в этой группе составляет 70%, оставшиеся в живых дети страдают тяжелыми неврологическими последствиями. Вирус в 4 раза чаще встречается у недоношенных детей, чем у рожденных в срок. Как следствие позднего внутриутробного инфицирования у детей встречаются следующие аномалии: микроцефалия, хорионретинит, дисплазия сетчатки, микрофтальмия, помутнение хрусталика, пороки сердца, гепатоспленомегалия, вирусная пневмония. В США каждый год рождается от 400 до 1000 детей с неонатальным герпесом.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознаванию герпеса половых органов способствуют анамнез, жалобы и данные объективного исследования. Диагноз облегчается в ранние стадии заболевания при наличии везикул или не осложненных вторичной инфекцией эрозий (их групп), образовавшихся вскоре после разрушения стенок везикул. При длительно существующих язвах, покрытых гноевидным налетом, необходима дифференциальная диагностика между герпесом и сифилисом. При этом учитываются следующие признаки: при герпесе язвы гноятся меньше, чем сифилитические, дно их мягкое, при сифилисе — плотное. Края герпетической язвы подрытые, микроплакические, сифилитической — округлые или овальные. Субъективные ощущения при сифилитическом поражении отсутствуют, при герпесе они проявляются (зуд, жжение, болезненность). При подозрении на сифилис проводятся специальные Лабораторные исследования, консультация со специалистом-дерматовенерологом.

Диагностика генитальной герпетической инфекции основана на обнаружении ВПГ или его антител в сыворотке крови больной. Выявление антител не считается точным диагностическим критерием потому, что они могут быть результатом ранее перенесенной экстрагенитальной герпетической инфекции.

Преимущественным является метод обнаружения ВПГ в отделяемом из пораженных органов. Из влагалища и шейки матки материал берут путем поверхностного соскоба, из полости матки — методом аспирации, из уретры — мазок. Если возникают показания к лапароскопии по поводу заболевания маточных труб, то произво-

дится забор материала для выявления возбудителя, в том числе ВПГ. Для экспресс-диагностики используют методы флюоресцирующих антител и иммунопероксидазный метод. Пользуются методом выращивания вирусов (из соскобов, мазков) на культуре тканей с последующим изучением его свойств. Применяют электронно-микроскопический метод распознавания ВПГ.

Лечение герпеса половых органов является сложной задачей в связи с недостаточностью средств, оказывающих прямое, специфическое действие на вирус. Лечение затруднено также в связи с возможностью реинфекции.

Лечение генитального герпеса, как правило, характеризуется частыми рецидивами и постоянной персистенцией вируса в организме. Следует подчеркнуть, что ни один из известных противовирусных препаратов не способен элиминировать вирус из организма и, таким образом, существенно влиять на латентное течение заболевания. Поэтому лечение генитального герпеса проводится комплексно и направлено на блокаду репродукции вируса при одновременной стимуляции факторов специфической и неспецифической резистентности организма.

При лечении герпеса половых органов следует выделять пять целей:

1. Ослабить выраженность или уменьшить продолжительность таких симптомов, как зуд, боль, лихорадка и лимфоаденопатия.
2. Сократить срок полного заживления поражений.
3. Уменьшить продолжительность и выраженность выделения вируса в местах поражения.
4. Уменьшить частоту и тяжесть рецидивов.
5. Элиминировать инфекцию для предотвращения рецидивов.

Последняя цель может быть достигнута только в случае, если лечение химиопрепаратами начато в течение 24 ч после первичного инфицирования, что позволило бы предотвратить переход вируса в латентное состояние.

Все известные в настоящее время препараты, отличающиеся высокой противогерпетической активностью, можно разделить на три основные группы:

- I. Ингибиторы репликации вирусной нуклеиновой кислоты:
  - а) аналоги нуклеозидов, сходные по структуре с промежуточными продуктами биосинтеза ДНК;
  - б) аналоги пирофосфата.
- II. Интерферон и соединения, обладающие интерферон индуцирующей активностью.
- III. Соединения с другими механизмами антивирусного действия.

Обнаружение вирусиндуцированных ферментов позволило более рационально подойти к вопросу о лечении генитального герпеса, используя противогерпетические химиопрепараты. Значительные трудности в создании эффективных химиопрепаратов для лечения и профилактики вирусных заболеваний определяется спецификой вирусов как класса облигатных внутриклеточных паразитов. В результате раскрытия природы вирусов на молекулярном уровне, позволившего направленно вмешиваться в цикл репродукции вирусов, создан целый ряд специфических препаратов, оказывающих патологическое действие на рост и размножение вирионов.

Из аналогов нуклеозидов наибольшую значимость для клинической практики имеет зовиракс (ацикловир, виролекс) — этот препа-

рат со сложным механизмом действия, основанным на различиях в метаболизме инфицированных и неинфицированных клеток. Зовиракс проникает в инфицированные клетки в большем количестве, чем в неинфицированные, он активируется только внутри инфицированных клеток путем фосфорилирования вирусоспецифическим ферментом — тимидинкиназой, механизм его действия заключается в ингибировании вирусной ДНК полимеразы.

Во время обострения герпеса зовиракс используют по 200 мг 5 раз в день внутрь в течение 5 дней, что способствует уменьшению периода высыпаний, ускорению периода заживления эрозий. Непрерывный прием препарата по 200 мг 4 раза в день на протяжении 1—3 лет позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания на период приема препарата. Из отечественных химиопрепаратов целесообразно использовать алпизарин (вещество ксаптовой природы, получаемое из надземной части копеечника альпийского) и хелепин (очищенный экстракт, получаемый из надземной части Леснециды копеечной, семейства бобовых). Механизм действия основан на блокаде репродукции ДНК содержащих вирусов.

Аналоги пирозифосфата — фоскарнет и его производные (мазь «Триаптен» 3% 1 г крема содержит в качестве активного компонента 20 мг фоскарнета).

Фоскарнет игнибирует активность вирусной ДНК-полимеразы в концентрациях, которые не нарушают работу клеточной ДНК-полимеразы.

Лечение фоскарнетом следует начинать при появлении первых симптомов герпетической инфекции (жжение, боль, парестезия). При своевременном применении фоскарнет полностью подавляет размножение вируса и предотвращает формирование герпетических везикул.

Использование интерферона и его индукторов обусловлено снижением выработки интерферона в организме не только во время рецидива ВПГ инфекции, но и в период ремиссии.

А.Ф.Баринский и соавт. (1986) рекомендуют проводить лечение и профилактику генитального герписа с учетом следующих трех фаз в течении рецидива заболевания: 1) рецидив (острая стадия инфекции); 2) стадия разрешения (стихания) рецидива; 3) ремиссия (межрецидивный период).

Система лечения включает применение этиотропных и иммунокорректирующих препаратов.

Методы лечения:

**Ф а з а 1** — рецидив заболевания.

- алпизарин 0,1 г 5 раз в день в течение 5 дней или зовиракс (ацикловир, виroleкс) 200 мг 5 раз в день 5 дней, после чего прием препарата 4 раза в день в течение 2—3 недель.
- аскорбиновая кислота по 1 г 2 раза в день 15 дней.
- специфический противогерпетический иммуноглобулин по 3 мл в/м 1 раз в 3—7 дней на курс лечения 5 инъекций или противокоревой гамма-глобулин — 3 мл в/м 1 раз в 3 дня 4 инъекции.
- тактивин по 1,0 п/к 2 раза в неделю, на курс лечения 10 инъекций.

*Местное лечение:* мази «Госсипол» 3%, или «Мегасин» 3%, или «Бонафтон» 3%, или «Алпизарин» 3% (обработка влагалища 4—5 раз в день); примочки с ДНКазой 2—3 раза в день.

**Фаза 2** — стихание рецидива:

- витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> через день по 1 мл, 15 инъекций;
- хлорид кальция 10% по 1 столовой ложке 3 раза в день — 3 нед или глюконат кальция по 0,5 г 3 раза в день — 10—15 дней; аутогемотерапия с 2 по 10 и с 10 до 2 мл; тазепам по 1 таблетке 2 раза в день — 3 нед, тавегил по 1 таблетке 2 раза в день — 3 нед; элеутерококк по 20 капель утром и дибазол по полтаблетки 2 раза в день — 3 нед.

*Местное лечение:* мази «Мегасин», «Госсипол», «Бонафтон», «Ал-низарин».

**Фаза 3** — ремиссия:

вакциноterapia герпетической вакциной (рецидив не менее 2 мес) проводится только после курса общеукрепляющего и симптоматического лечения. Вакцину вводят внутривенно на сгибательной поверхности предплечья по 0,3 мл 1 раз в 3 дня, всего 5 инъекций, затем перерыв 2 нед и еще 5 инъекций по 0,3 мл 1 раз в 7 дней. В случае появления герпетических высыпаний промежутки между инъекциями увеличить в 2 раза. Через 6 мес — повторный курс. Всего 4—6 курсов.

Данная система лечения предполагает, что в каждом конкретном случае выбор лечебного комплекса определяется клинической формой и стадией генитального герпеса, наличием сопутствующих заболеваний, иммунологическим состоянием организма, предшествующим лечением и его эффективностью.

Правильный выбор лечебного комплекса зависит от опыта врача в области лечения вирусных заболеваний. Учитывая сложность диагностики и терапии генитального герпеса, можно считать целесообразным организовать проведение лечения и профилактики этого заболевания в учреждениях, имеющих соответствующие условия.

**5.3.2. Папилломавирусные инфекции.** Папилломавирусные инфекции (ПВИ) давно известны гинекологам. Они описаны еще врачами Древней Греции под названием «кондиломы». Называли их также половыми бородавками. В конце 60-х годов XIX века, когда появились методические возможности изучения вирусной инфекции, из половых бородавок были выделены вирусы. Структура их имела много общего с вирусными частицами вульгарных бородавок кожи. Позднее были выделены специфические подтипы папилломавирусов у женщин с кондиломами половых путей.

Передача ПВИ происходит только половым путем. Инфекция поражает в основном молодых женщин, ведущих активную половую жизнь с разными партнерами.

В последние годы отмечен рост ПВИ. Так, в 1981—1986 гг. частота кондиломатоза составила 5,4%, в 1987—1990 гг. — 19,1%. За 10 лет с 1981 по 1990 г. частота распространения папилломавирусной инфекции повысилась с 1,9 до 21% [Fallam M. и др., 1993].

Различают ПВИ в виде остроконечных кондилом, плоских и инвертирующих (интраэпителиальных) кондилом [Железное Б.И., Ельцов-Стрелков В.И., 1984; Sauler 1983].

Остроконечные кондиломы (папиллярные) имеют экзофитный рост, располагаются преимущественно в области больших и малых половых губ, реже во влагалище и на шейке матки.

Иногда наблюдается рост кондилом у наружного отверстия уретры и вокруг заднего прохода. Остроконечные кондиломы обычно бывают множественные, что послужило поводом для определения их

термином «кондиломатоз». Остроконечные кондиломы выступают над поверхностью кожи и слизистых оболочек, имеют тонкую ножку, реже — широкое основание. Консистенция их мягкая или плотноватая. При обильном разрастании кондиломы напоминают структуру цветной капусты или петушиных гребешков.

Кондиломы кожи наружных половых органов имеют беловатый или коричневатый цвет, развивающиеся на слизистых оболочках — бледно-розовую или красноватую окраску.

Микроскопически кондиломы состоят из эпителия (многослойный плоский) и соединительно-тканной стромы, в которой проходят сосуды.

Поверхностные клетки эпителия кондилом обычно имеют характер ороговевающих.

Течение заболевания длительное, нередко осложняющееся присоединением вторичной бактериальной и протозойной инфекции, что сопровождается появлением обильных белей (нередко с неприятным запахом), зуда или болевых ощущений. Сильно разросшиеся кондиломы на наружных Половых органах вызывают затруднения при ходьбе и половых контактах, угнетают психику больных.

Возможен самопроизвольный регресс кондилом (в 15—17%), особенно развившихся во время беременности, бывает более или менее длительная стабилизация процесса. Наблюдаются случаи интенсивного роста, вызывающего необходимость радикальных вмешательств.

При папилломавирусной инфекции шейки матки в виде остроконечных кондилом обнаруживается типичная макроскопическая картина, сходная с остроконечными кондиломами вульвы. В последнее десятилетие были описаны еще два новых вида поражений ПВИ шейки — плоские и инвертированные кондиломы. Клиническая картина их зависит от наличия или отсутствия кокковой или другой бактериальной инфекции.

Диагностика выраженных остроконечных кондилом сложности не представляет. При кольпоскопии они имеют вид пальцеобразных белых эпителиальных образований; при обработке уксусной кислотой хорошо видна четкая капиллярная сеть. На ранних стадиях до появления кондилом диагностика усложняется.

Кольпоскопическая картина ПВИ шейки матки весьма схожа с интраэпителиальной карциномой: капиллярная сеть не видна, заметны расширенные сосуды, имеющие вид красных точек. Диагностика плоских и инвертированных кондилом представляет большие трудности. На шейке видны участки побелевшего эпителия. При кольпоскопии определяется точечный рисунок сосудов в зоне трансформации. Диагностике помогает выявление множественности поражения, распространяющегося за зоны трансформации. Только биопсия пораженного участка шейки матки с гистологическим исследованием позволяет отвергнуть диагноз внутриэпителиальной карциномы. При гистологическом исследовании обнаруживают типичные изменения эпителия, характерные для остроконечных кондилом, но без свойственного им папиллярного строения. Инвертированные или эндофитные кондиломы отличаются от плоских кондилом способностью псевдоинвазивного проникновения в подлежащую строму или отверстия желез шейки матки.

**Л е ч е н и е** ПВИ проводят в соответствии с характером процесса (доброкачественный, наличие дисплазии и др.) и с учетом сопутствующих заболеваний. Успеху содействует одновременное (или

предшествующее) лечение кольпита, цервицита, эрозии шейки матки и других заболеваний.

При небольших остроконечных кондиломах можно применять препараты, тормозящие рост и разрушающие эти образования.

Лечение интерфероном — антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим веществом — весьма эффективно при лечении ПВИ другой локализации, при лечении половых бородавок дает весьма скромный успех. Более эффективно применение подофиллина, вызывающего некроз кондилом, однако при этом некротические изменения наблюдаются и на здоровых участках тканей при попадании на них препарата. Чтобы избежать этого, окружность кондилом смазывают инертными маслами и мазями. Применяют спиртовой 30% раствор подофиллина. Описаны случаи выраженной интоксикации при обработке пораженных поверхностей. Весьма обнадеживающие данные получены при применении углекислого лазера, которые намного превосходят результаты криодеструкции и хирургического лечения. Этот метод дает хорошие результаты даже у беременных; отмечается полное и быстрое заживление без образования рубцов.

Особого внимания заслуживают взаимоотношения вирусных заболеваний и новообразований, прежде всего карциномы шейки матки. В настоящее время достоверно установлен высокий онкогенный потенциал ВПИ. В эксперименте удалось вызвать неопластический рост, заражая клетками, пораженными этим вирусом в неактивном состоянии. Методами молекулярной гибридизации ВПИ был обнаружен в клетках с неопластическими изменениями эпителия шейки матки. Кроме того, серологически доказано наличие идентичных антигенов в биоптатах опухолей шейки матки к ВПИ и клеткам опухоли. Эти исследования неопровержимо доказывают четкие связи инфекции ВПИ с карциномой шейки матки.

Папилломавирусная инфекция шейки матки выявлена у 90% женщин, оперированных по поводу преинвазивной и инвазивной карциномы шейки. Экспериментальные, клинические исследования, изучение генетического вирусного материала позволили выявить причинную связь между папилломавирусной инфекцией и карциномой шейки матки. Поскольку папилломавирусные инфекции передаются половым путем, очевидно, и карцинома шейки имеет этот же путь передачи [Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Гью Дж., 1988]. Эти данные позволяют рассматривать больных с папилломавирусными инфекциями половых путей как группу высокого риска возникновения интраэпителиальной карциномы шейки матки.

**5.3.3. Цитомегаловирусная инфекция.** Цитомегаловирусы (ЦМВ) представляют собой группу вирусов, входящих в семейство герпетических вирусов.

Вирус впервые выделен в 1956 г. от детей, погибших от генерализованной инфекции. По морфологическим и биологическим свойствам ЦМВ сходен с вирусом простого герпеса, но отличается от него по ряду признаков: имеет более продолжительный цикл развития; обладает меньшей цитопатогенной активностью; имеет более узкий спектр хозяев; менее чувствителен к аналогам нуклеозидов. Вирус вызывает характерное цитопатическое действие, заключающееся в значительном увеличении клеток (цитомегалия) с внутриядерными и цитоплазматическими включениями [Букринская А.Г., 1986]. Заражение происходит через слюну, вирус персистирует в слюнных железах, почечной паренхиме и других органах.

Естественное развитие ЦМВ очень сложное. После первичной инфекции, сопровождающейся выделением вируса из различных клинических образцов (слюна, моча, кровь, цервикальная слизь, сперма, молоко) в течение длительного времени (от недель до годов) вирус переходит в латентное состояние. Рецидивы инфекции у иммунокомпетентных лиц наблюдаются очень часто, даже через длительное время после первичной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), и их частота с годами возрастает, что обусловлено реактивацией латентного вируса. Однако практически во всех случаях инфекция протекает субклинически.

Инфицирование ЦМВ среди молодых женщин США и Западной Европы колеблется от 50 до 85%.

Среди женщин, впервые вставших на учет по поводу беременности, 72% имеют специфические антитела к ЦМВ. За время беременности сероконверсия происходит у 1,4—2,2% женщин. По данным Скурника А.Р., частота выявления специфических антител класса IgG к ЦМВ среди беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе составляет 69,8%. Частота обнаружения специфических антител класса IgM составляет 36,5%. Таким образом, частота активной инфекции при невынашивании значительно выше популяционных данных.

Уровень выделения ЦМВ из шейки матки у небеременных женщин колеблется от 5,2% (женщины, посещающие частнопрактикующих врачей и клиники планирования семьи) до 24,5% (женщины, поступающие в кожно-венерологические больницы) [Stagno S., 1990].

Число регистрируемых летальных исходов заболевания, вызванного ЦМВ, по данным ВОЗ, за последние годы значительно увеличилось и занимает 4-е место после гриппа, герпеса и аденовирусных инфекций [Анджапаридзе О.Г. и др., 1984].

Основными клиническими признаками ЦМВИ являются: поражение ЦНС, тромбоцитопения, гепатоминальный синдром, гепатит, часто повторяющиеся пневмонии. В случае инфицирования ЦМВ во время беременности (либо первичный эпизод заболевания, либо реинфекция) при отсутствии каких-либо последствий для матери, у плода она может вызвать серьезные осложнения, которые после родов проявляются задержкой психического развития, микроцефалией, слепотой, глухотой, эпилепсией, церебральным параличом, мышечной слабостью и др. Кроме врожденной инфекции у детей, наблюдаются и другие осложнения беременности при ЦМВИ: привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, мертворождение, рождение нежизнеспособных детей. Griffiths P., Baboonian C. (1984) обнаружили, что в ранние сроки беременности самопроизвольный выкидыш при ЦМВИ происходит в 7 раз чаще, чем в контрольной группе. Развитие ЦМВИ при беременности достаточно сложное, передача вируса плоду происходит как при первичной, так и при повторной инфекции, что обусловлено реактивацией латентного вируса, при этом место его реактивации неизвестно.

Передача ЦМВ предполагает в первую очередь тесный контакт между беременной (родильницей) и плодом (новорожденным), между половыми партнерами. Существуют три основных механизма передачи вируса плоду: 1) эмбрион может быть инфицирован во время имплантации — вирусом из спермы; 2) вирус может проникать из эндометрия или цервикального канала через плодовые оболочки и инфицировать околоплодные воды, а затем и плод; 3) ЦМВ может инфицировать плод трансплацентарно. В настоящее время



установлено, что интранатальная или ранняя постнатальная передача ЦМВИ происходит в 10 раз чаще, чем трансплацентарная [Doegг H.W., 1987].

Цитомегаловирусная инфекция занимает значительное место среди вирусных поражений в антенатальном и постнатальном периоде. Несмотря на то что ЦМВ выявляется у 0,4—2,3% новорожденных, только 0,05—0,1% из них имеют клинические проявления заболевания. В настоящее время нет надежных критериев, чтобы определить, произошло ли внутриутробное инфицирование после первичной инфекции, и оценить риск возникновения клинически выраженного заболевания у новорожденного. К сожалению, не существует методик, помогающих выделить женщин, у которых вероятно реактивация ЦМВ при беременности и внутриутробное инфицирование. Выделение во время беременности из цервикального канала и мочевого тракта вируса служит малоинформативным показателем риска возможного внутриутробного инфицирования. Риск внутриутробного инфицирования при реактивации ЦМВ во время беременности значительно ниже и составляет 0,15—1,0%. Преобладающей является точка зрения о том, что первичная ЦМВИ при беременности создает более высокую вероятность врожденной инфекции. Подобная ситуация у беременных встречается в 1—4% случаев и сопровождается 50% риском внутриутробного заражения [Kumar M. и др., 1984]. Обострение хронической или латентной ЦМВИ чаще (10—20%) возникает у серопозитивных беременных.

Вероятно, что беременность сама по себе не является фактором риска увеличения частоты выделения вируса. Тем не менее, гестационный срок оказывает значительное влияние на частоту инфекции. В ранние сроки беременности происходит подавление продукции вируса, однако эта супрессия по мере прогрессирования беременности снижается, и выделение вируса, как следствие реактивации инфекции, повышается.

Перед акушерами часто встает вопрос: сохранять беременность у инфицированной ЦМВ женщины или считать ее противопоказанной? Данный вопрос необходимо решать на основании динамического наблюдения с использованием ультразвукового наблюдения за развитием плода (пороки развития), пренатального исследования анти-ЦМВ IgM антител у плода при заборе амниотической жидкости путем амниоцентеза. Необходимо учитывать и отдаленные исходы для ребенка. В 10% наблюдений у внутриутробно инфицированных детей в последующем имеются нарушения слуха и интеллекта, а также другие неврологические расстройства [Alford C.A. и др., 1980].

**Д и а г н о с т и к а .** Изоляция ЦМВ на клеточной культуре (диплоидные фибропласты человека) основана на характерном цитопатическом эффекте. Материалом может служить слюна, моча, кровь, цервикальное отделяемое, амниотическая жидкость, сперма. В лабораторию следует направлять свежий материал, что обусловлено низкой устойчивостью ЦМВ во внешней среде. Цитоскопический анализ осадков слюны, мочи основан на способности ЦМВ проникать в клетку при помощи виropексиса, при этом формируются крупные внутриядерные включения, значительно увеличиваются размеры инфицированной клетки. Так возникает цитомегалическая клетка, которую образно называют «совиным глазом». Серологические методы: исследование компонент связывающих антител к ЦМВ (реакция с титром 1:4 считается отрицательной, 1:8 — слабоположительной,

1:16 — положительной; титры 1:32 и выше наблюдаются редко). В последние годы широко используют метод иммунофлюоресцентного анализа и иммуноферментный метод (Elisa), позволяющий определять специфические антитела М и G к ЦМВ. Наиболее современным и перспективным методом диагностики является метод обнаружения ЦМВ на основании реакции молекулярной гибридизации (обнаружение вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах).

**Лечение.** Лечебные мероприятия при ЦМВ должны быть направлены на распознавание и удаление из организма патогенного агента, восстановление нарушенной регуляции иммунитета и подавление возникших в ходе болезни иммунопатологических реакций. Клеточный иммунитет играет важную роль в предупреждении внутриутробного инфицирования плода, и его угнетение после первичной ЦМВИ может повышать риск врожденной инфекции. Учитывая, что у женщин с частыми обострениями ЦМВИ отмечается дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, а также снижена продукция интерферона и нарушен метаболизм иммунокомпетентных клеток, им необходимо проводить курсы лечения иммунокорригирующими препаратами. Разработанная Н.А.Фарбером схема рассчитана на 3-месячный срок лечения: 1-я неделя — декарис (левамизол) по 50 мг 2 раза в день после еды в течение 5 дней, затем 2-дневный перерыв; 2-я и последующие недели препарат принимать наоборот — только 2 дня, а в течение 5 дней перерыв. Суммарная доза на курс терапии 2950 мг декариса. При недостаточной эффективности повторный курс декарисом или курс лечения Т-активином, тимо-тропином, реафероном.

Специфические противовирусные препараты широкого спектра действия, такие как виразол, видарабин и ацикловир (зовиракс, виролекс), эффекта не дают. Использование ганцикловира ограничено из-за его токсичности и высокой стоимости. Возможно использование гипериммунного гамма-глобулина с высоким титром анти-ЦМВ (препарат «Цитотект» ФРГ).

Женщины с отягощенным акушерским анамнезом нуждаются в скрининговом обследовании, и при выявлении связи этой патологии с ЦМВИ показана иммунокорригирующая терапия вне беременности. Дети, родившиеся инфицированными ЦМВ, нуждаются в длительном наблюдении и дообследовании, даже при отсутствии у них явных клинических проявлений заболеваний. Вопрос о медицинских показаниях к искусственному прерыванию беременности при острой ЦМВИ должен решаться индивидуально.

**Гинекологические аспекты других вирусных заболеваний.** Опубликованы сообщения о выделении других вирусов из половых органов, в частности вируса гепатита В, аденовируса и полиомавируса. Вирус гепатита В представляет большую опасность в отношении инфицирования плода, в частности во время его рождения. Вирус проникает в организм плода через малейшие повреждения его кожных покровов из крови матери или из содержимого родовых путей. В половые органы женщины вирус гепатита В может попасть при половых контактах с партнером, зараженным данным вирусом [Fruster C, 1985]. Вирус проникает из крови при возникновении механических (даже небольших) повреждений в половых органах.

J.Sauler и соавт. (1983) считают, что аденовирус может вызвать изменения в эндо- и эктоцервиксе, распознаваемые цитологически (вакуолизация протоплазмы и др.). Иатогенность полиомавируса для человека не установлена.

## 5.4. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

К воспалительным заболеваниям органов таза (ВЗОТ) относятся воспаления эндометрия (миометрия), маточных труб, яичников и тазовой брюшины. Изолированное воспаление этих отделов полового тракта в клинической практике встречается редко, так как все они связаны в единое функциональное целое. Поэтому некоторые авторы, говоря о ВЗОТ, подразумевают наличие воспалительного процесса всех перечисленных отделов половых органов. Но Куперман (1988) считает целесообразным выделять ВЗОТ средней тяжести (неосложненные формы) и тяжелые формы, осложненные перитонитом или опухолевидными образованиями в малом тазу. В настоящем разделе мы будем придерживаться традиционного изложения ВЗОТ.

ВЗОТ вызывают гонококки, хламидий, стрептококки (аэробные и анаэробные), стафилококки (аэробные и анаэробные), микоплазмы, кишечная палочка, энтерококки, протей, бактероиды. Микроорганизмы перечислены по частоте выделения у больных ВЗОТ. Как правило, воспалительные процессы вызывает смешанная форма.

**5.4.1. Эндометрит.** При инфицировании внутренней поверхности матки в основном поражается базальный (ростковый, камбиальный) слой эндометрия.

**Острый эндометрит.** За последние годы накоплено много данных об этиологической структуре острого эндометрита. Чаще всего он возникает после абортов, родов или диагностического выскабливания матки. Наличие крови, остатков децидуальной ткани, плодного яйца способствует росту микробной флоры, характеризующейся разнообразием. Острый воспалительный процесс в эндометрии может быть обусловлен бактериальной, вирусной, паразитарной, грибковой, микоплазменной, а также протозойной и спирохетозной инфекцией. Нередко наблюдаются ассоциации из 3—4 анаэробов с 1—2 аэробами. Отмечается возрастание роли хламидийной и генитальной герпетической инфекции.

По этиологическому принципу все эндометриты делят на специфические и неспецифические [Бодяжина В.И., 1976]. К специфическим относят туберкулезные, гонорейные эндометриты, а также поражение слизистой оболочки матки актиномикозом. Саггин и соавт. (1986) специфические эндометриты делят на инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) и паразитарные. В свою очередь, бактериальные эндометриты подразделяются ими на туберкулезные, гонорейные, хламидийные и актиномикоз слизистой оболочки тела матки. Немаловажная роль принадлежит эволюции микробного фактора в современных условиях, а также состоянию иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма, способствующих развитию малосимптомных, стертых форм воспалительных процессов.

Защитные механизмы эндометрия могут быть врожденными, конституциональными или приобретенными в процессе постоянного взаимодействия с инфекционным агентом. Матка является гистологически разнообразным и высокоорганизованным органом. В строме ее слизистой оболочки обнаруживаются агрегаты Т-лимфоцитов, макрофаги и другие элементы клеточного иммунитета. Содержание

Т-клеточной популяции в периферической крови совпадает с изменением ее содержания на протяжении менструального цикла в строге эндометрия. Полагают, что регуляция местного иммунитета, в том числе и популяции макрофагов, зависит от действия половых гормонов и осуществляется в основном за счет эстрадиола. В инволютивной матке у женщин в постменопаузе макрофаги не обнаруживаются. Необходимо подчеркнуть, что локальные иммунные механизмы действуют совместно с системными и защищают этот орган от повреждающих агентов.

Диапазон внутриматочных инфекций, а соответственно и защитных механизмов различается у беременных и небеременных женщин. Заслуживает внимания тот факт, что в нормальном эндометрии присутствуют в большом количестве Т-супрессоры (цитотоксические клетки Т). Значительная популяция этих клеток найдена в эпителии кожи, шейки матки, кишечника, но явное преобладание Т-супрессоров в эндометрии является необычным.

Иммуносупрессивным эффектом обладает и  $\alpha_2$ -глобулин, эндометриальный белок, связанный с беременностью и секретируемый в течение средней и поздней лютеиновой фазы. В поддержании нормального гомеостаза в полости матки определенное значение имеет эпителизация эндометрия на протяжении всего менструального цикла. Однако с началом менструации этот барьер исчезает на большой поверхности слизистой оболочки, что делает возможным ее инфицирование. Другой мощный источник защиты — это инфильтрация подлежащих тканей полиморфно-ядерными лейкоцитами и богатое кровоснабжение матки, способствующее адекватной перфузии органа кровью с содержащимися в ее сыворотке испецифическими гуморальными элементами: трансферрином, фибронекротииом, опсонинами, а также лизоцимом и р-лизином. Лимфатический дренаж матки в основном связан с миометрием и лишь слегка касается базального слоя эндометрия.

Воспалительный процес может захватить прилегающую к эндометрию мышечную оболочку матки. Воспалительная реакция характеризуется расстройством микроциркуляции в пораженных тканях (расширение сосудов, замедление тока крови, тромбы), выраженной экссудацией (серозно-гноийный, гноийный экссудат). Наблюдается отечность и нейтрофильная инфильтрация мхометрия. При присоединении анаэробной флоры может возникнуть некротическая деструкция миометрия.

К л и н и ч е с к и е п р и з н а к и о с т р о г о э н д о м е т р и т а проявляются, как правило, на 3—4-й день после занесения инфекции. Повышается температура, учащается пульс, познабливание, в крови обнаруживают лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Матка умеренно увеличена, чувствительна при пальпации, особенно по бокам (по ходу крупных лимфатических сосудов). Выделения ссрозно-гноевидные, нередко длительное время они сукровичные, что связано с задержкой регенерации слизистой оболочки. Острая стадия эндометрита продолжается 8—10 дней, при правильном лечении процесс заканчивается, реже переходит в подострую и хроническую форму. Эндометрит может протекать в легкой или abortивной форме, особенно при применении антибиотиков.

**5.4.2. Хронический эндометрит.** Вопрос о существовании хронического эндометрита обсуждался в течение многих лет. Считался

сомнительным переход острого эндометрита в хронический в связи с циклическим отторжением пораженного функционального слоя и регенерацией его за счет клеток неповрежденного базального слоя. На основании исследований Б.И. Железнова, Н.Б. Логиновой (1976), К. Meinen и соавт. (1981) доказано вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального, но и неотторгающегося базального (камбиального) слоя, а в тяжелых случаях — и поражение миометрия. В настоящее время существование хронического эндометрита не вызывает сомнений, и заболевание выделено как самостоятельная нозологическая единица в Международной классификации болезней и причин смерти девятого пересмотра (I класс, рубрика 615.1).

Частота ХЭ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%. По-видимому, такой широкий диапазон частоты ХЭ можно объяснить использованием различных морфологических критериев при постановке диагноза. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты ХЭ, что, возможно, связано с широким использованием ВМК, ростом числа абортотворных и различных внутриматочных манипуляций, в том числе и эндоскопических методов исследования.

Как правило, ХЭ возникает вследствие не вылеченного до конца острого послеродового или послеабортного эндометрита, часто его развитию способствуют повторные внутриматочные вмешательства в связи с маточным кровотечением. Редко причиной ХЭ могут явиться оставшиеся части косточек после прерывания больших сроков беременности или шовный материал после операции кесарева сечения. Вместе с тем, ряд авторов считают возможным возникновение ХЭ и без острой стадии воспаления.

Если роль микробного фактора при остром эндометрите очевидна, то вопрос о роли его в поддержании хронизации воспалительного процесса остается дискуссионным. Нет четких данных о том, когда микробный фактор исчезает из организма: во время или после проводимой терапии. Клиническая картина показывает, что часто роль первичного возбудителя при хроническом воспалении утрачивается с усилением роли вторичного инфицирования. Нередко течение хронических воспалительных заболеваний может быть отягощено проявлением дисбактериоза вследствие отрицательного побочного действия лекарств и суперинфекции (аутоинфекция условно-патогенными микробами).

Анализ выполненных исследований содержит весьма противоречивые данные относительно роли микроорганизмов при хроническом эндометрите, так как наличие собственной микрофлоры в цервикальном канале здоровых женщин в настоящее время доказано работами многих авторов. Для выяснения роли инфекционного начала в патогенезе ХЭ представили интерес сообщения о том, что бактериологическому контролю подверглось содержимое полости матки. В большинстве исследований материал из полости матки извлекался через цервикальный канал. Следовательно, полученные культуры могут быть загрязнены эндоцервикальными бактериями даже при применении двухсветных катетеров, которые значительно уменьшают опасность контаминации. Трансфундальная аспирация содержимого полости матки, позволяющая получить культуры без эндоцервикальных примесей, применяется редко, так как поиск полости матки является весьма трудоемким.

Исследование видового и количественного составов микробио-

за влагалища и цервикального канала выявило связь между дисбиотическим состоянием этих микроэкосистем и персистенций условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии [Демидова Е. М., 1993]. Присутствие во влагалищном микроценозе, условно-патогенных микроорганизмов из группы факультативно-анаэробных бактерий (эшерихий, протей, золотистый стафилококк, микоплазма), а также увеличение количества анаэробных бактерий типа гарднерелл, бактериоидов, вибрионов — резко увеличивает риск восходящего инфицирования эндометрия, что способствует привычному невынашиванию беременности. Наиболее характерной особенностью микробиотопов эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита является преобладание в них анаэробных видов микроорганизмов, как правило, в виде ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов и микроаэрофилов (в 61,4% наблюдений). Изучение роли вируса простого герпеса в генезе хронических эндометритов показало, что в 28% случаев вирусный антиген является единственным инфекционным агентом при данной патологии, в 56% он обнаруживается в ассоциациях с бактериями и микоплазмами. У больных данной группы отмечена тенденция к превалированию облигатно-анаэробной флоры и в частности анаэробных кокков как в монокультуре, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций [Марченко Л.А. и соавт., 1992].

Большинство хронических эндометритов протекает латентно и не имеет клинических проявлений инфекции. При использовании обычных бактериологических методов, по-видимому, не всегда удается выявить инфекционный агент. Для его обнаружения необходимо использовать более тонкий иммуноцитохимический метод.

Длительная персистенция микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре человека, объясняется тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма хозяина. Парадоксальность взаимодействия перекрестных антигенов состоит в индукции ими аутоиммунных реакций в организме, развитии вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессии, что приводит к защите микроорганизмов от действия иммунной системы хозяина.

Механизмы, приводящие к персистенции микроорганизмов, связаны в основном с иммунной системой: подавлением фагоцитоза, антигенспецифической иммунодепрессией, способностью микроорганизмов локализоваться в местах трудно доступных для проявления иммунной защиты, а также «иммунологическим ослеплением» хозяина, или антигенной мимикрией.

Хронический воспалительный процесс в различных тканях и органах имеет многообразные морфологические варианты. Последние определяются локализацией воспаления, особенностями реакции организма и тканевой реактивностью, продолжительностью течения, обострения процесса и степенью его выраженности.

Хронический эндометрит — клинко-анатомическое понятие. Выделяют следующие его морфологические варианты: атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами; кистозный, если фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты, и гипертрофический, если слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии. При ХЭ обычно не отмечается каких-либо специфических макроскопических изменений со стороны эндометрия. На его поверхности

могут наблюдаться серозные, геморрагические или гнойные выделения. Эндометрий может быть утолщен и давать обильный материал при выскабливании стенок полости матки. Редко встречаются фиброзные спайки, которые могут быть причиной частичной ее облитерации и бесплодия. В таких случаях при выскабливании стенок полости матки получают мало материала.

Гистологическими критериями при постановке диагноза ХЭ являются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток, а также небольшого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов (иногда в просвете маточных желез) и гистиоцитов. Расположение инфильтратов чаще очаговое, вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузное. «Лимфоидные фолликулы» располагаются не только в базальных и глубоких отделах функционального слоя эндометрия, но и в его поверхностных слоях. Отмечается фиброз стромы — очаговый, который выражается в сгущении или уплотнении волокнистой ткани вокруг сосудов; диффузный, выражающийся в резком фиброзировании обширных участков эндометрия, главным образом глубоких слоев. Склероз спиральных артерий наблюдается не только в глубоких, но и в поверхностных отделах эндометрия. Сосудов в строме мало, капилляры артериального типа сужены или облитерированы за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза. В просветах отдельных сосудов виден слушанный эпителий как следствие фибриноидного набухания сосудистой стенки. В некоторых случаях стенки сосудов находятся в состоянии гиалиновой дистрофии. Помимо воспалительного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов, при отсутствии предменструальных и других патологических изменений морфологическими признаками ХЭ могут быть поверхностный отек, увеличение плотности стромы, очаговые кровоизлияния с отложением гемосидерина, которые обычно локализуются вблизи мелких артериол, и эозинофилия поверхностного эпителия.

Почти всеми морфологами, изучавшими ХЭ, подчеркивается обязательное присутствие в препаратах плазматических клеток. Плазматическая клетка — это эффекторная клетка В-лимфоцитов, секретирующая гуморальные антитела.

Глубокое понимание специфических иммунных механизмов органов малого таза необходимо для развития современных методов диагностики и лечения ХЭ. Иммунные клетки, находящиеся в репродуктивных органах и активированные микробами или аллоантигенами, могут синтезировать определенные лимфокины и монокины. Лимфокины — вещества белковой природы, образующиеся в лимфоцитах, относятся к медиаторам, модулирующим иммунный ответ. Описано более 10 различных лимфокинов. При воспалении наибольшее значение имеют: фактор, угнетающий миграцию макрофагов; фактор, активирующий макрофагоциты; фактор хемотаксиса; интерлейкин-2 и у-интерферон. К монокинам относят интерлейкин-1 и опухольнекротизирующий фактор (FNP). Подтверждена способность лимфоидных клеток, полученных из эндометриальной полости, продуцировать у-интерферон. Полагают, что у-интерферон является потенциальным ингибитором В-клеток.

Регуляция воспаления, в том числе и процесса регенерации в любом органе, осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов. Иммунологическая регуляция регенераторного процесса связана с «регенераторной информацией», переноси-

мой лимфоцитами. Пролиферация, как выражение регенерации завершающаяся явлением склероза, связана с активацией фибробластов, продуцирующих коллаген и гликозамингликаны, идущие на построение волоконистых структур и межклеточного вещества соединительной ткани. Рост фибробластов также находится под контролем иммунной системы. Хорошо известна способность эндометриальных гистиоцитов различной степени зрелости через продукты секреции (монокны) индуцировать их рост и продукцию ими коллагена.

При электронно-микроскопическом исследовании ткани эндометрия у 20 женщин с ХЭ выявлена мозаичность фибробластического превращения ретикулярных клеток, резкое усиление продукции коллагеновых волокон активными и гиперактивными фибробластами, увеличение активности в фибробластах числа лизосом, полисом, митохондрий, профилей эндоплазматического ретикулаума, ядрышек и т. д. Незавершенное фибробластическое превращение клеток стромы, выраженный лейкоцитапедез, нарушение микроциркуляции — все это свидетельствует о нарушении внутриклеточного гомеостаза, но ведущая тенденция — репаративная.

Представляется перспективным изучение иммуномодулирующих медиаторов в эндометриальном секрете для выяснения их роли в причинах хронизации воспалительного процесса в эндометрии. Морфологические и функциональные изменения в эндометрии при ХЭ обуславливают возможность патологической афферентации в отделах ЦНС, регулирующих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. В результате изменений в гипоталамо-гипофизарной системе происходит снижение эндокринной функции яичников и нередко нарушается процесс овуляции. Отсутствие адекватных реакций эндометрия на гормональную стимуляцию можно объяснить не только морфологическими изменениями в ткани эндометрия, но и нарушением функции его рецепторов.

**К л и н и ч е с к а я к а р т и н а** ХЭ в значительной степени отражает глубину и длительность патоморфологических изменений в слизистой оболочке матки. Особенности структуры и рецепции эндометрия, характерные для ХЭ, представляют основу механизма возникновения основного симптома заболевания — маточных кровотечений. Вследствие неполноценности трансформации эндометрия нарушается процесс десквамации и регенерации функционального слоя. Нарушение этих процессов является основной причиной пост- и предменструальных кровянистых выделений. Средние (межменструальные) кровянистые выделения связаны с повышением проницаемости сосудов эндометрия в период овуляции. Такое изменение сосудов наблюдается и у здоровых женщин, но диapedез клеток крови клинически не заметен. У больных с ХЭ проницаемость сосудов может достигать высокой степени или даже возможно повреждение стенок некоторых мелких сосудов. К причинам, обуславливающим маточные кровотечения, можно отнести снижение сократительной деятельности матки и нарушение агрегационных свойств тромбоцитов. Тромбоцитам принадлежит главная роль в механизме гемостаза при десквамации функционального слоя эндометрия, агрегационные свойства которых находятся в зависимости от уровня эстрогенов в организме. Кроме кровотечений, у данного контингента больных часто отмечается изменение секреторной функции в виде серозных или ссрозно-гносвидных выделений из половых путей. Менее яркими, но достаточно постоянными являются жалобы на ноющие боли внизу живота, небольшое увеличение и



уплотнение матки, выявляемое при бимануальном исследовании. ХЭ не препятствует зачатию, которое происходит при наличии овуляции. Однако процесс имплантации и развития плодного яйца тормозится в связи с неадекватным характером изменений в эндометрии. ХЭ в сочетании с сопутствующими нарушениями функции яичников или другими генитальными заболеваниями вызывает расстройство репродуктивной функции — бесплодие и самопроизвольные выкидыши, в том числе, привычные.

Таким образом, диагностика ХЭ базируется на клинических проявлениях заболевания, анамнезе с окончательным подтверждением диагноза путем гистологического исследования соскоба эндометрия. Для получения максимальной информации операцию диагностического выскабливания слизистой оболочки матки рекомендуется проводить в первую фазу (8—10-й день) менструального цикла.

В последние годы для диагностики ХЭ используют гистероскопию. Описание гистероскопической картины в основном содержит особенности атрофического варианта ХЭ.

В связи с инвазивностью и риском обострений хронического процесса при диагностическом выскабливании продолжается поиск иных, более доступных и щадящих методов диагностики ХЭ. В настоящее время В.Н.Демидовым и соавт. (1993) разработаны эхографические критерии ХЭ. Наиболее частым эхографическим признаком эндометрита является изменение структуры эндометрия. Это выражается в возникновении в зоне срединного М-эхо участка повышенной эхогенности различной величины и формы. Внутри участков нередко выявлялись отдельные зоны неправильной формы и сниженной эхогенности. Довольно часто в полости матки выявляется наличие газа, в базальном слое эндометрия определяются небольшие (диаметром 0,1—0,2 см) четкие гиперэхогенные образования, представляющие собой участки фиброза, склероза и кальциноза. Расширение полости матки на величину до 0,3—0,7 см за счет жидкостного содержимого констатируется у 30% пациенток, причем во всех случаях оно определяется лишь при исследовании в фазе пролиферации. Следует особо подчеркнуть, что у каждой второй больной отмечено наличие нескольких из перечисленных выше эхографических признаков.

**Л е ч е н и е .** В острой стадии эндометрита назначают антибиотики в соответствии с чувствительностью к ним возбудителя: обычно полусинтетические пенициллины, канамицин, гентамицин и др. Дозы и длительность применения антибиотиков определяются тяжестью заболевания. В связи с частотой присоединения анаэробов рекомендуется дополнительно применение мистридазола. При необходимости проводят инфузионную, десенсибилизирующую, общеукрепляющую терапию.

При ХЭ применяют комплексное лечение, включающее средства, направленные на терапию сопутствующих заболеваний, общеукрепляющие средства, по показаниям — седативные, десенсибилизирующие препараты, витамины. Ведущую роль играет физиотерапия, улучшающая гемодинамику малого таза, стимулирующая сниженную функцию яичников и активность рецепторов эндометрия.

Высокий терапевтический эффект достигнут при введении лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, непосредственно в слизистую оболочку матки. Метод обеспечивает создание высокой концентрации лекарственных веществ в очаге хронического воспаления. Имеются сообщения о применении у больных, страда-

ющих ХЭ, внутриматочного диализа. В качестве Анализирующего раствора используют димексид, лидазу, настойку календулы, раствор новокаина, димедрол. В целях ликвидации маточных кровотечений в комплекс мероприятий, помимо гормонального гемостаза, включают раствор е-аминокапроновой кислоты. Раствор вводят в полость матки ежедневно по 3—5 мл в течение 5—7 дней. В связи с тем что наиболее вероятным возбудителем хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов являются хламидий, ряд авторов рекомендуют назначение синтетических тетрациклинов в течение длительного времени — 2—3 нед. Естественно, показано одновременное лечение полового партнера.

Физиотерапия нередко способствует активации гормональной функции яичников. Гормональные препараты рекомендуются при недостаточном эффекте физиотерапии. Гормональную терапию проводят с учетом возраста больной, длительности заболевания, сопутствующих патологических процессов, фазы менструального цикла, степени гипофункции яичников (обычно возникают показания к заместительной циклической терапии: эстрогены в первой, прогестерон во второй фазе). Антибиотики могут быть использованы при появлении признаков обострения эндометрита, в том числе возникающего в ответ на физиотерапевтические процедуры. В период ремиссии назначение антибиотиков и сульфаниламидных препаратов необоснованно.

Физиотерапия занимает основное место при лечении ХЭ; ее проводят дифференцированно, с учетом длительности процесса, возраста больной, функции яичников [Стругацкий В. М., 1980].

При ненарушенной функции яичников и непродолжительном заболевании (менее 2 лет) показано применение микроволн сантиметрового диапазона или магнитного поля УВЧ; если процесс длится более 2 лет, рекомендуется ультразвук в импульсном режиме или электрофорез цинка.

При гипофункции яичников и длительности эндометрия более 2 лет предпочтительны микроволны сантиметрового диапазона, показано также применение магнитного поля, УВЧ; при течении заболевания более 2 лет рекомендуется ультразвук в импульсном режиме (предпочтительнее) или электрофорез йода. При сочетании ХЭ и сальпингоофорита женщинам молодого возраста рекомендуется ультразвук в импульсном режиме, больным старше 35 лет — сочетанный электрофорез йода и цинка.

Эффективно курортное лечение (пелоидотерапия, бальнеотерапия), показания к которому те же, что и для хронического сальпингоофорита.

**5.4.3. Сальпингоофорит (СО)** относится к числу самых частых локализаций ВЗОТ. Каждой пятой женщине, перенесшей СО, угрожает бесплодие. Точные статистические данные о распространенности этого заболевания затруднительно получить по ряду причин. К ним относятся особенности учета нозологических форм ВЗОТ («воспалительные заболевания органов тазовых», включающие сальпингит, параметрит, иельвиоперитонит и др.), где СО не выделяется; сравнительная частота заболеваний без типичной симптоматики и те случаи, когда больные не обращаются к врачу и их заболевания не учитываются.

Негонорейные СО вызываются патогенными и условно-патогенными микроорганизмами: стафилококками (чаще золотистым); стреп-

тококками (В-гемолитический, группы В), эшерихиями, энтерококками, эпидермальными стафилококками, хламидиями. Нередко возбудителями процесса или вторично присоединившейся инфекции являются неспорообразующие анаэробы (бактериоциды, пептококки и др.). Чаще всего инфекция смешанная.

Воспалительный процесс начинается со слизистой оболочки трубы (эндосальпингит), где развиваются гиперемия, расстройства микроциркуляции, экссудация, образование периваскулярных инфильтратов. Впоследствии воспалительный процесс распространяется на мышечную оболочку, в результате чего маточная труба утолщается и удлиняется, становится отечной, резко болезненной при пальпации.

Воспалительные заболевания труб и яичников имеют общий патогенез и сходную клиническую картину: выделять отдельно сальпингит и оофорит по клинической симптоматике не представляется возможным. Поэтому в дальнейшем мы будем пользоваться термином «сальпингоофорит» (СО).

Микробы вместе с содержимым маточной трубы проникают через абдоминальный конец ее, поражают серозный покров трубы (перисальпингит), покровный эпителий яичника и близлежащей брюшины (периоофорит). После разрыва фолликула инфицируется гранулезная оболочка фолликула, возникает воспалительный процесс в яичнике — сальпингоофорит. Вследствие склеивания фимбрий и развития спаек в ампулярной области трубы возникают мешотчатые «опухоли» с серозным (гидросальпинкс) или гнойным (пиосальпинкс) содержимым. Воспалительные образования в яичниках (кисты, абсцесс) и сливающиеся с ними гидросальпинкс и пиосальпинкс образуют так называемую тубоовариальную «опухоль» или тубоовариальный абсцесс. При СО, особенно гнойном, образуются сращения с кишечником, сальником, париетальной брюшиной малого таза. Процесс отграничения происходит медленнее, чем при гонорее, что обуславливает сравнительно более частое возникновение пельвионеритонита.

**Острый сальпингоофорит (ОСО)**, как указывает G. Monif (1982), характеризуется следующими стадиями: I — острый эндометрит и сальпингит без признаков воспаления тазовой брюшины; II — острый эндометрит и сальпингит с признаками раздражения брюшины; III — ОСО с окклюзией маточных труб и развитием тубоовариального образования; IV — разрыв тубоовариального образования. В клинической картине острого сальпингита можно выделить две фазы: первая — токсическая, характер клинических проявлений при которой определяет преобладающая аэробная флора; в течение второй фазы к аэробной флоре присоединяется анаэробная, что приводит к утяжелению симптомов заболевания и развитию осложнений. Именно во второй фазе сальпингита формируется тубоовариальное образование с гнойным содержимым, угрожающее перфорацией.

**Клиническая картина:** повышение температуры тела, ухудшение общего состояния, сильная боль внизу живота, озноб при нагноительном характере процесса, дизурические явления и другие симптомы. В первые дни заболевания живот напряжен, болезнен при пальпации, может проявляться феномен мышечной защиты. Гинекологическое исследование усиливает боль; контуры придатков матки определяются недостаточно отчетливо (отечность, иерифокальные процессы), они увеличены, пастозны, подвижность их ограничена. В картине крови — сдвиг лейкоцитарной формулы

влево и др., в протеинограмме — преобладание глобулиновых фракций, ускорение СОЭ, повышение в крови С-реактивного белка. Возникают изменения в нервной и сосудистой системах, особенно при выраженной интоксикации. Клинические признаки ОСО бывают выражены более или менее значительно в зависимости от степени патогенности микроба, выраженности воспалительной реакции и его характера (серозный, гнойный).

Острый воспалительный процесс может закончиться полным выздоровлением при своевременном адекватном лечении. Острый сальпингит может приобрести характер подострого и хронического процесса, продолжаящегося длительное время (месяцы, годы).

Д и а г н о с т и к а ОСО основывается на данных анамнеза (патологические роды, аборт, введение ВМС, диагностическое выскабливание и др.), характере жалоб и результатах объективного исследования. Внедрение лапароскопии в современную гинекологическую клинику резко снизило частоту как ложноположительных, так и ложноотрицательных диагнозов ОСО. Ж.Анри-Сюше (1988) подчеркивает необходимость лапароскопии у молодых женщин, планирующих беременность и роды, ибо это, пожалуй, единственный метод максимально быстрой и точной диагностики, а также применения лечебных внутрисполостных процедур.

Эхографический метод не является достаточно информативным в диагностике ОСО. Он позволяет выявить опухолевидную форму (гидросальпинксы, пиосальпинксы) заболеваний и является дополнительным методом исследования. Результаты эхоскопии оцениваются только в сочетании с клиническими, анамнестическими и клинико-лабораторными данными исследования. Н.Аlvarez, S.Levi (1984) на большом клиническом материале показали, что только у половины больных, которым диагноз воспаления придатков был установлен лапароскопически, эхоскопия подтвердила диагноз. Возможно, применение влагалищных датчиков при сканировании повысит диагностическую ценность ультразвуковой диагностики воспалительных процессов.

Для лапароскопической картины ОСО характерны выраженная гиперемия серозного покрова одной или обеих маточных труб; отек стенок труб и фимбрий; наличие экссудата на поверхности трубы или вытекание его из просвета трубы; фиброзные наложения на брюшине, покрывающей Трубы; наличие серозного или гнойного экссудата в прямокишечно-маточном углублении. Г.М.Савельева (1983) на основании лапароскопических данных выделяет следующие этапы воспалительного процесса тазовых органов:

- острый катаральный сальпингит;
- катаральный сальпингит с явлениями пельвиоперитонита;
- острый гнойный аднексит с явлениями пельвио- или диффузного перитонита;
- гнойные опухолевидные образования придатков матки;
- разрыв пиосальпинкса или тубоовариального образования, разлитой перитонит.

При гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий в 96% случаев в воспалительный процесс вовлекаются маточные трубы. Глубина и распространенность поражений во многом определяются длительностью воспалительного процесса, биологическими особенностями возбудителя и биоценозом влагалища.

Лапароскопически и патоморфологически наиболее часто диагностируется гнойный сальпингит как изолированное поражение

маточных труб или в сочетании с острым и/или хроническим перитонитом. В 70% случаев процесс бывает двухсторонним [Подзолкова Н.М. и соавт., 1991]. Особенности морфологических изменений в придатках определяются патогенетическим механизмом инфицирования. Так, при распространении микроорганизмов восходящим путем первоначально развивается эндосальпингит, для которого характерен воспалительный инфильтрат, состоящий главным образом из полиморфно-ядерных лейкоцитов, содержащихся в подэпителиальной соединительной ткани, а местами и в эпителии. Слизистая оболочка маточных труб гиперемирована, отечна, нередко с очагами поверхностного изъязвления. У большинства больных острый (гноенный) процесс быстро переходит на мышечную оболочку трубы и покрывающую ее брюшину (острый гноенный сальпингит и перисальпингит). В этой стадии воспаления в трубном эпителии наблюдаются выраженные деструктивные и одновременно пролиферативные процессы. Последние возникают рано, но в более поздней стадии воспаления бывают особенно выраженными — вплоть до развития аденоматозной пролиферации трубного эпителия. Подобные изменения иногда ошибочно интерпретируются как аденокарцинома маточных труб. При бактериологическом исследовании у этих больных наиболее часто выделяются грамположительные и грамотрицательные аэробы, неклостридиальная анаэробная инфекция или ассоциации различных микроорганизмов [Подзолкова Н.М. и соавт., 1991]. При длительном течении воспалительного процесса и значительном скоплении гноя в просвете маточной трубы она растягивается, превращаясь в мешотчатое образование — пиосальпинкс. Накопление гнойного содержимого происходит в результате облитерации интрамурального и ампулярного отделов труб вследствие зарращения фимбриального и маточного конца их при сращении складок эндосальпинкса [Железнов Б.И., 1990]. Морфологически определяется просвет маточной трубы, заполненный гноем, складки слизистой, оболочки спаяны и уплощены — сглажены и местами разрушены, стенка трубы на отдельных участках имеет признаки деструкции, пронизана воспалительным инфильтратом. На поверхности пиосальпинкса определяются спайки. При наличии острого гнойного сальпингита или пиосальпинкса в патологический процесс вовлекаются яичники. Морфологически в строме коркового слоя яичника выявляются расстройства кровообращения, отек, диффузный или очаговый воспалительный инфильтрат. При воспалении яичников иногда могут возникать единичные или множественные абсцессы. Непосредственно прилегающая к абсцессу ткань яичника отечна, инфильтрирована лейкоцитами, а в ряде наблюдений — эозинофилами. Часто ткань яичника, не пораженная воспалением, содержит фолликулы на различной стадии созревания (в том числе и полноценные яйцеклетки). При слиянии различных по величине абсцессов наступает полное расплавление ткани яичника — пиовар, наполненное гнойным экссудатом образование, в котором наряду с гнойными тельцами в небольшом количестве присутствуют макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки.

Лечение больных в острой стадии СО проводится только в стационаре, где создается физический и психический покой, назначают легко усвояемую пищу, адекватное количество жидкости (чай, морс, щелочные минеральные воды), следят за функцией кишечника и выделительных органов.

Основное место в лечении СО принадлежит антибиотикам,

эффективность применения которых определяется свойствами возбудителя и его чувствительностью к антибиотикам. Весьма важно, чтобы применяемая доза антимикробных препаратов обеспечивала их максимальную концентрацию в очаге воспаления. Так, например, максимальная концентрация ампициллина в слизистой оболочке маточных труб равна  $7^{40}$  его содержания в крови, т. е. в 10 раз ниже минимальной терапевтической дозы, а доксициллин при пероральном применении содержится в крови и в слизистой оболочке маточных труб почти в одинаковом количестве. Необходимо применять антибиотики с наиболее длительным периодом полураспада; например, период полураспада амоксициллина — 8 ч, ампициллина — 5 ч, бакампициллина — 5ч [Ohsurol M. et al., 1982]. Больным с тяжелым клиническим течением процесса и риском его генерализации, при сочетании грамотрицательной и грамположительной флоры, при подозрении на анаэробную флору необходимо использовать различные сочетания антибиотиков. Рекомендуется сочетание клиндамицина с хлорамфениколом; гентамицина с левомицетином, линкомицином или клиндамицином [Кулаков В.Н. и др., 1984]. При выявлении у больных ОСО ассоциации микробов (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии) и анаэробов (бактероиды, пептококки, пептострептококки) рекомендуется начинать лечение с назначения пенициллина по 20 000 000—30 000 000 ЕД в/м, одновременно назначать аминогликозиды (канамицин 0,5 г в/м 2 раза в сутки или гентамицин — 1 мг/кг в/м 3 раза в сутки). При отсутствии клинического эффекта в течение 72 ч к проводимой терапии присоединяют клиндамицин по 600 мг в/в 4 раза в сутки до падения температуры и исчезновения симптомов раздражения брюшины. После чего в течение 5 дней применяют пенициллин и аминогликозиды, используя препараты для перорального применения.

При подозрении на анаэробную флору применяют метронидазол, обладающий бактерицидным действием против облигатных анаэробов и при инфекции, вызванной *V. fragilis*. В тяжелых случаях метронидазол назначают внутривенно в суточной дозе 1—1,5 г со скоростью 5 мл/мин в течение 5—8 дней; в менее тяжелых случаях рекомендуется пероральное применение препарата в дозе 400—500 мг 3 раза в день в течение 7—8 дней, при показании длительность приема может быть увеличена. При выраженных признаках интоксикации используют инфузионную терапию: парентеральное введение 5% раствора глюкозы, полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза, белковых препаратов (общее количество жидкости 2—2,5 л/сут). При необходимости в состав инфузионной среды включают витамины, средства, корригирующие кислотно-щелочное состояние (4—5% раствор бикарбоната натрия — 500—1000 мл). Показано применение антигистаминных препаратов (димедрол, супрастин).

К физическим методам лечения можно отнести издавна используемый метод — холод на надлобковую область. Холод, действующий на рецепторы указанной области кожи, оказывает болеутоляющий, противовоспалительный и гемостатический эффект. Холод применяют с перерывами (после 2 ч применения делают перерыв на полчаса).

Лапароскопия представляет возможность эффективной терапии ОСО. После осмотра органов малого таза, в зависимости от обнаруженных патологических изменений, производят орошение труб изотоническим раствором, содержащим антисептики и антибиотики, разделение нежных спаек, освобождение из спаек фимбри-

ального отдела труб и яичников. При наличии гноя в полости таза его аспирируют.

Оптимальным методом лечения острого гнойного сальпингита и острого tuboовариального абсцесса в репродуктивном возрасте является сочетание комплексной антибактериальной терапии с лапароскопической санацией и активным дренированием малого таза.

При наличии пиосальпинкса у женщин репродуктивного возраста на первом этапе лечения можно считать оправданным дренирование пиосальпинкса под контролем трансвагинальной эхографии, компьютерной томографии или лапароскопии с параллельным использованием комплексной местной и общей антибактериальной терапии. Многие клиницисты, как отечественные, так и зарубежные, при лапароскопии опорожняют абсцессы прямокишечно-маточного пространства и другой локализации в тазу. Гнойное содержимое аспирируют и промывают полость растворами антисептиков и антибиотиков. Как считают J.Henry-Sachet и соавт. (1983), D.Landers, K.Sweet (1983), этот метод лечения нередко гарантирует восстановление функции маточных труб и яичников и, следовательно, сохраняет репродуктивную функцию. В запущенных случаях, когда сформировалась капсула абсцесса или пиосальпинкса и образовались достаточно плотные сращения, эффективность лапароскопического **Лечения** значительно ниже, а восстановление фертильности весьма проблематично. Однако клиническое улучшение наступает сразу после эвакуации гноя и санации органов таза.

До настоящего времени применяется и дает удовлетворительные результаты метод эвакуации содержимого tuboовариальной «опухоли» путем пункции через своды влагалища с последующим введением антибиотиков через ту же иглу. Хотя этот метод в ряде случаев позволяет избежать оперативного вмешательства, В.И.Краснопольский и В.И.Кулаков (1984) считают, что при наличии гнойного образования в придатках показано оперативное их удаление. Эти операции желательно проводить больным в стадии ремиссии, однако нередко возникает необходимость в срочном вмешательстве при угрозе перфорации гнойника, развитии почечной недостаточности, генерализации процесса.

В подострой стадии СО рекомендуются также аутогемотерапия, инъекции алоэ, физиотерапия: **УФ-облучение**, электрофорез лекарственных препаратов (калий, магний, цинк), вибромассаж, УВЧ-терапия.

А.А.Родионченко (1985) предлагает осторожное применение аппаратной физиотерапии: неинтенсивное **УФ-облучение** ограниченных очагов кожи вне зон, соответствующих очагу воспаления, вибромассаж (в комплексной терапии) под контролем клинических и лабораторных показателей ответных реакций организма больной. Физиотерапевтические процедуры проводят на фоне антибактериальной терапии, под контролем клинических и лабораторных показателей. Рациональное использование этих средств помогает успеху лечения, предупреждению перехода воспалительного процесса в хроническую стадию, когда могут возникнуть необратимые изменения (склероз, рубцы, спаечный процесс). В подострой, иногда острой стадии появляется необходимость хирургического вмешательства с целью удаления гнойных образований (пиосальпинкс, ниоварнн).

Хронический сальпингоофорит (ХСО) является преобладающей формой ВЗОТ. Процесс может быть продолжением острого, однако возможно, что в его начале не было симптомов, присущих острой стадии. Чаще всего ХСО — результат недолеченного СО.

Установлено, что при ОСО изменяются тканевые и плазменные компоненты гемостаза, сопровождающиеся развитием хронического ДВС-синдрома [Назаров В.Г., 1988].

Хроническая стадия процесса характеризуется наличием инфильтратов, утратой физиологических функций слизистой и мышечной оболочек маточной трубы, развитием соединительной ткани, сужением просвета сосудов, склеротическими процессами, при длительном течении нередко возникает непроходимость маточных труб с образованием гидросальпинкса или без него (прекращение экссудации в связи со склерозом сосудов), с образованием спаечного процесса вокруг яичников. Могут образовываться перитубарные и перивариальные спайки, препятствующие захвату яйцеклетки.

Гистологическое исследование труб показало, что в течение первых 2 лет течения воспалительного процесса происходят компенсаторно-приспособительные изменения микрососудов в виде склероза артериол и гипертрофии венул. В исходе процесса возникает атрофия гладкомышечных клеток и склероз венул, что ведет к декомпенсации венозного сброса крови и варикозному расширению сосудов в истмическом отделе маточных труб [Глуховец Б.И. и др., 1983].

По мнению В.В.Серова, А.Б.Шехтера (1981), склероз не является «застывшим» процессом. Авторы выделяют инволюционирующую (обратимую), стабилизированную и прогрессирующую (необратимую) формы склероза. Динамическое равновесие между биосинтезом и катаболизмом коллагена осуществляется фибробластами (основными клеточными элементами соединительной ткани), происходит при обычном течении патологического процесса. Развитие прогрессирующего (необратимого) склероза возникает при следующих условиях: диффузном повреждении паренхимы органа; длительном и возобновляющемся действии внешних или эндогенных факторов (вирус, бактерии, токсины и др.); поломке общих или локальных регулирующих систем; врожденных или приобретенных дефектах синтеза и катаболизма коллагена.

Среди факторов, управляющих биосинтезом и метаболизмом соединительной ткани, одними из основных являются адаптивные гормоны и биологически активные соединения. Известно, что глюкокортикоиды и СТГ гипофиза регулируют реакцию тканей, оказывая влияние на исходы воспаления. Под влиянием СТГ усиливается пролиферация фибробластов, ускоряются образование грануляций и соединительно-тканная трансформация воспалительных изменений [Подзолкова Н.М., 1985].

Способностью стимулировать рост фибробластов обладает одно из биологически активных веществ — серотонин. Его введение или избыточная продукция вызывает интенсивное образование фиброза. При этом механизм фиброобразования может быть двояким: либо за счет усиления коллагенсинтезирующей функции фибробластов, либо за счет увеличения числа коллагенпродуцирующих клеток.

Установлено, что для прогрессирующего фиброобразования характерно высокое содержание в крови СТГ и серотонина. Регрессирование фиброза под влиянием лечения находило отражение в положительной динамике указанных биохимических показателей крови [Колачевская Е.Н. и др., 1980, и др.].

Клинические проявления ХСО разнообразны, некоторые симптомы связаны преимущественно не с изменениями в



придатках матки, а с неврозом, который нередко наблюдается при длительном течении ХСО и частых рецидивах заболевания. Основной жалобой являются болевые ощущения (тупые, ноющие), усиливающиеся при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, перед или во время менструаций. Характерны отраженные боли, возникающие по механизму висцеросенсорных и висцерокутанных рефлексов. Боль обычно ощущается внизу живота, в паховых областях, в области крестца, во влагалище. Нередко интенсивность боли не соответствует характеру изменений в половых органах (остаточные проявления), боль особенно ощутима по ходу тазовых нервов (невралгия тазовых нервов, вегетативный ганглионеврит, возникшие вследствие хронического воспалительного процесса).

Нарушения менструальной функции (полименорея, олигоменорея, альгодисменорея и др.) наблюдаются у 40—55% больных и связаны преимущественно с наступающими нарушениями функции яичников (гипофункция, ановуляция и др.). Нарушения менструальной функции чаще возникают у больных ХСО с гипофункцией яичников.

Анатомические и функциональные изменения в маточных трубах и гипофункция яичников, присущие ХСО, часто являются причиной бесплодия; наблюдаются также патологические исходы наступившей беременности (самопроизвольные выкидыши, внематочная беременность).

Нарушения половой функции (болезненный коитус, снижение или отсутствие либидо и др.) отмечают 35—40% больных. Причиной этих расстройств могут быть органические изменения в придатках матки, гипофункция яичников и других желез внутренней секреции, изменения в центральной и периферической нервной системе. Часто наблюдаются расстройства секреторной функции (бели), причиной которых могут быть сопутствующие кольпит и эритроцервицит.

При ХСО часто выявляются нарушения функций пищеварительных органов (колит и др.) и мочевыделительной системы (бактериурия, цистит, пиелонефрит), возможны также изменения функции гепатобилиарной системы.

При продолжительном течении и частых рецидивах ХСО в патологический процесс постепенно вовлекаются нервная, эндокринная, сосудистая системы и заболевание приобретает характер полисистемного процесса [Бодяжина В.И., 1978]. Изменения в нервной системе имеют восходящий характер (рецепторы, тазовые нервы, подчревные и другие сплетения, импульсация в центральную нервную систему), нередко приводят к развитию невротических состояний. Снижена трудоспособность женщин, нередко возникают конфликтные ситуации в семье.

Течение ХСО длительное. Оно характеризуется обострением болевых ощущений и ухудшением общего состояния под влиянием охлаждения, переутомления и других факторов. Отмечаются два варианта обострения ХСО [Бодяжина В.И., Стругацкий В.М., 1974]. При первом возрастают патологическая секреция, экссудативный процесс в придатках матки, усиливается болезненность при их пальпации, повышается число лейкоцитов, ускоряется СОЭ, что указывает на зависимость этих признаков от инфекционно-токсического фактора. При втором варианте преобладают жалобы на усиление болей, ухудшение самочувствия, снижение трудоспособности, неус-

той ч и вое ть настроения. Объективные показатели обострения инфекционного процесса отсутствуют, нередко наблюдаются невротические реакции, эндокринные и сосудистые нарушения.

Можно считать, что при втором варианте обострение ХСО связано не с непосредственным влиянием инфекционного фактора, а с нарушениями в нервной и других системах, возникшими ранее, в результате длительного существования процесса и сопутствующих нарушений.

**Д и а г н о з .** Из данных анамнеза заслуживают внимания указания на наличие ранее перенесенного воспалительного процесса в придатках матки после аборта, осложненного течения родов, послеродового и послеоперационного периодов, внутриматочных диагностических процедур, переохлаждения и др. Первично хроническое течение сальпингитов отмечается у 65% больных. Нет четких критериев, свидетельствующих о наличии ХСО по данным двучручного гинекологического исследования, при проведении которого крайне важно обращать внимание на положение и подвижность матки, состояние придатков матки, необходима пальпация крестцово-маточных связок и стенок таза.

УЗ-исследование позволяет диагностировать ХСО при наличии жидкости в маточных трубах (гидро- или пиосальпинкс).

Гистеросальпингография (ГСГ) обладает относительно высокой диагностической точностью в случаях грубых анатомических изменений и выявляет около 65% изменений в маточных трубах, обусловленных хроническим сальпингоофоритом.

Внедрение эндоскопических методов исследования (лапаро- и кульдоскопия) показало, что нередко отмечается гипердиагностика ХСО.

Высокая частота диагностических ошибок отмечается при длительном и безуспешном лечении ХСО. Совпадение диагноза ХСО при лапароскопии в сопоставлении с другими методами составляет 50—70%. Данные лапароскопии в сопоставлении с ГСГ показали, что при ГСГ у 15—20% больных с ХСО могут быть как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

Под «маской» ХСО протекают и своевременно не диагностируются такие заболевания, как наружный эндометриоз, миома матки с воспалительными изменениями, варикозное расширение вен малого таза, кисты, кистомы яичников и др. При проходимых маточных трубах может отмечаться спаечный процесс в малом тазу, причем не установлена зависимость между степенью проходимости маточных труб и степенью распространения спаечного процесса в малом тазу.

Частота выявления хронического сальпингита по данным лапароскопии у женщин с бесплодием составляет 49% (Пшеничникова Т.Я., Нажимова Г.Т., 1988]. Диагностическая ошибка в распознавании хронического сальпингита (до лапароскопии) составляет более 20%. Лапароскопическая картина хронического сальпингита у больных с бесплодием характеризуется следующими признаками: нарушение проходимости маточных труб, инъецированность маточных труб, перитубарные спайки (38%), гидросальпинксы (28%), нодозный сальпингит и пр. [Нажимова Г.Т., 1988]. Выраженность анатомических изменений маточных труб находится в прямой зависимости от продолжительности рецидивирующего течения хронического сальпингита.

Итак, диагностическая точность гистеросальпингографии при оценке проходимости труб недостаточна, лапароскопия является более информативным диагностическим методом.

Однако применение ГСГ как первичной процедуры является обязательным. Чаще всего ГСГ рекомендуется применять для начальной оценки состояния органов малого таза при длительном необъяснимом бесплодии. При патологии, выявленной при ГСГ, показана лапароскопия.

Время проведения лапароскопии у больных с ХСО определяется в каждом конкретном случае индивидуально. Показанием к лапароскопии является ХСО у больных с бесплодием, болевым синдромом, длительно и неэффективно лечившихся антибактериальными препаратами, тепловыми процедурами (физиотерапия и грязелечение).

Л е ч е н и е ХСО широко освещено в литературе. Используются многие методы медикаментозной и немедикаментозной терапии с учетом патогенеза и клинических проявлений заболевания. Лечение имеет целью достижение противовоспалительного и обезболивающего эффекта, повышение защитных сил организма, восстановление нарушенных функций половых органов и вторично возникших расстройств нервной, эндокринной и других систем организма.

В последние годы для лечения ХСО, особенно рецидивирующих, в стадии обострения применяют иммуномодуляторы. Имеются данные о нормализации клеточного и гуморального иммунитета при применении декариса (левамитозола), причем это коррелировало с клиническим улучшением. Препарат назначали по 150 мг в день ежедневно в течение 3 дней в неделю, длительность лечения 1-1,5 мес [Жукова О.С., 1982; Дзяк Г.В., Дубоссарская З.М., 1985].

В настоящее время возрастает интерес к немедикаментозным методам, ограничивается использование антибактериальных препаратов. Медикаментозные средства применяют по показаниям (болеутоляющие, седативные, десенсибилизирующие, общеукрепляющие), в умеренных дозах и ограниченно во времени. Применение антибактериальных препаратов можно считать показанным:

а) в период обострения, если в клинической картине заболевания выражены признаки усиления воспалительной реакции;

б) если рациональная терапия антибиотиками (сульфаниламидными препаратами) не проводилась в острой (подострой) стадии или при предшествующих обострениях процесса. При этом следует проводить полный курс антибактериальной терапии;

в) в процессе проведения физиотерапевтических процедур и при использовании препаратов, активизирующих кровообращение, ферментные системы, обмен веществ и другие ренаративные процессы в придатках матки (например, продигозан, тканевые препараты), если существует риск обострения процесса.

Хирургическое лечение ХСО проводят с целью восстановления фертильности (проходимости маточных труб), в сущности оно является лечением трубного бесплодия. Некоторые процедуры могут быть выполнены при лапароскопии: рассечение или коагуляция спаек, освобождение фимбриальных отделов труб, яичников, удаление экссудата.

Важным принципом лечения ХСО является сочетание локальных лечебных воздействий с одновременной или последовательной

коррекцией сопутствующих эстрагенитальных заболеваний и расстройств функции нервной, сосудистой и других систем. Действие местных лечебных факторов, определяющих восстановление поврежденных структур, нередко оказывает благоприятное влияние на нервную, эндокринную и другие системы, устраняя необходимость применения медикаментов. Опубликованы данные о восстановлении нарушений функций яичников в результате физиотерапии и других методов лечения без применения гормонов.

В терапии хронических воспалительных заболеваний видное место занимают болеутоляющие методы. Устранение боли необходимо потому, что ее длительное существование оказывает отрицательное влияние не только на нервную и сердечно-сосудистую системы, но также на деятельность многих других систем и органов. Правильно проведенное местное лечение (в частности, физиотерапия) способствует снижению болевых ощущений или их прекращению. Успеху сопутствуют психотерапия и иглорефлексотерапия, внедряющаяся в практику в последние годы. Иглорефлексотерапия оказывает болеутоляющий эффект, способствует регрессу патологических изменений в придатках матки и восстановлению функциональных расстройств [Жаркий А.Ф., Жаркий Н.А., 1988].

Важная роль в лечении хронических воспалительных процессов матки и ее придатков, тазовой брюшины (остаточные явления) и клетчатки принадлежит физиотерапии, особенно использованию преформированных «аппаратных» физических факторов. Физическим методам лечения присущи значительные преимущества: физиология действия, многообразное влияние на организм, возможность изменения ряда функций в нужном направлении. Принципы и методы физиотерапии широко освещены в печати [Давыдов С.Н., 1974; Радионченко А.А. и др., 1984, 1985; Стругацкий В.М., 1985, 1986 и др.].

В период обострения, характеризующегося появлением объективных признаков усиления инфекционного фактора, больную направляют в стационар и лечат в соответствии с принципами, принятыми в отношении острых сальпингоофоритов, соблюдая индивидуальный подход к лечению. В период ремиссии, а также во время обострения (усиление болей, ухудшение самочувствия) при отсутствии объективных признаков усиления воспалительного процесса лечение, в том числе и физическими методами, осуществляется в женской консультации или поликлинике, имеющей физиотерапевтическое отделение.

Большое место в терапии ХСО занимают современные методы электролечения, которые применяют с учетом особенностей клинического заболевания.

В период ремиссии практикуется применение ультразвука, оказывающего фибролитический и болеутоляющий эффект, эффективно также использование импульсных токов высокой частоты (двухдинамических, синусоидальных, модулированных и флюктуирующих). После достижения эффекта больным не старше 35 лет рекомендуется применение магнитного поля высокой или ультравысокой частоты, аппликаций («труссы») и вагинальных тампонов из лечебной грязи (озокерит), парафина, а также бальнеотерапии — ванны, влагалитических орошения с сульфидными, хлоридно-натриевыми и другими минеральными водами [Стругацкий В.М., 1986].

Принцип дифференцированного подхода к выбору метода физиотерапии имеет прямое отношение к больным, у которых хроническому сальпингоофориту сопутствуют нарушения функции яичников.

При относительной гиперэстрогении (ановуляторные циклы) рекомендуется электрофорез йода или йода в сочетании с цинком, радоновых вод с йодобромидами. При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла помогает электрофорез цинка. При хроническом сальпингоофорите и гипофункции яичников показано применение вибрационного массажа, ультразвука в импульсном режиме измерения, импульсных токов высокой частоты; электрофорез меди; эффективны также грязи, озокерит, минеральные воды (ванны, орошения).

Лечение остаточных явлений ХСО имеет целью устранение болевого синдрома, бесплодия, эндокринных нарушений. Лечение физическими факторами целесообразно сочетать с регионарным массажем, лечебной гимнастикой, психотерапией, рациональным питанием. При эмоционально-невротических состояниях, обусловленных длительным течением воспалительного процесса, полезен ручной массаж (сегментарный, точечный), при инфантилизме и гипофункции яичников, осложненных хроническим сальпингоофоритом, — вибрационный (аппаратный), при остаточных явлениях (рубцы, спайки) — гинекологический (ручной). Лечебная физкультура является надежным методом общеукрепляющей терапии. Она может проводиться в виде дозированных гимнастических упражнений (дыхательная гимнастика, упражнения для мышц спины, брюшного пресса, тазового дна, нижних конечностей); прогулок на свежем воздухе.

Психотерапия является важнейшим компонентом патогенетической терапии больных ХСО. В практике врача, лечащего гинекологических больных, отягощенных эмоциональными, невротическими расстройствами, психотерапия сводится в основном к разъяснению сущности патологического процесса, преодолению неправильных суждений, устранению логических ошибок, способствующих дезадаптации, к выработке правильного представления о своем состоянии [Карвасарский Б.Д., 1985]. Положительное влияние на психику оказывает информация о положительной динамике патологического процесса. Недостаточная эффективность рациональной психотерапии является показанием к суггестивной терапии. Психотерапия усиливает эффект патогенетической терапии и улучшает прогноз.

Лечебное питание способствует укреплению резистентности организма к действию патогенных агентов, улучшает процессы метаболизма в патологическом очаге, способствует извлечению экстрагенитальных заболеваний, сопутствующих хроническим воспалительным заболеваниям половых органов.

В период обострения (и в подострой стадии) рекомендуется гипоаллергическая диета (исключение белков яиц, грибов, шоколада и др.), ограничение количества углеводов (в первую очередь за счет сладких блюд) и поваренной соли. Калорийность пищевого рациона должна составлять не более 2300 ккал в сутки (белков 100 г, жиров 70 г, углеводов 270—300 г). Предпочтение отдается

пище в отварном или тушеном виде [Железнова Е.Б., Стругацкий В.М., 1984).

В период стойкой ремиссии специальной диеты не требуется, однако больные должны соблюдать принцип рационального питания, в целях обеспечения организма необходимыми количествами белка и энергетических компонентов пищи. При выборе пищевого режима учитывают индивидуальные потребности больной, ее возраст, степень энергозатрат. Больным с ХСО показано лечение в условиях курортов.

**Прогноз** зависит от своевременности диагностики и рациональности терапии ВЗОТ.

**Осложнения хронических ВЗОТ:**

- расстройства половой и менструальной функций женщины (менометроррагия или аменорея);
- бесплодие первичное или вторичное;
- самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды;
- фетоплацентарная недостаточность;
- внутриутробное инфицирование плода, различная пренатальная патология;
- инвалидизация женщин из-за болевого синдрома.

**Профилактика** и пути снижения воспалительных заболеваний и их последствий:

- санитарно-просветительная работа;
- рациональная контрацепция;
- прерывание беременности с помощью мини-абортов, ламинарий, простагландинов, антигестагенов;
- рациональная длительная антибактериальная комплексная терапия острых ВЗОТ с учетом возбудителя заболевания, ранняя реабилитация с помощью физиотерапии;
- широкое внедрение эндоскопических методов исследования при хронических ВЗОТ с забором материала из очага воспаления для бактериологического исследования и исключения других заболеваний;
- обязательное обследование и лечение полового партнера.

**5.4.4. Пельвиоперитонит (ПП)** может быть частичным (перисальпингит, периоофорит, периметрит) или диффузным, распространяющимся на париетальную и висцеральную брюшину малого таза. Термин «пельвиоперитонит» относится к воспалению всей брюшины малого таза. Возбудителями заболевания обычно являются патогенная и условно-патогенная микрофлора, вызывающая ВЗОТ.

ПП обычно возникает вторично, вследствие проникновения микроорганизмов из маточной трубы (при сальпингите), причем этот (каналикулярный) путь является преимущественным для гонококков, несколько реже — для гноеродных микробов. Первичный очаг инфекции может быть не только в маточных трубах, но также в яичниках, матке, клетчатке малого таза, в аппендиксе и других органах, откуда инфекция поступает лимфогенным или гематогенным путем, а также путем контакта и по продолжению (гнойный аппендицит и др.). Воспаление брюшины малого таза может возникнуть при нагноении позадиматочной гематомы, кисты или кистомы (перекручивание «ножки» с последующим инфицированием), перфорации пиосальпинкса.

Выделяют серозно-фибринозный и гнойный ПП. Острая стадия серозно-фибринозного процесса характеризуется расстройством микроциркуляции, гиперемией, отеком брюшины, появлением серозного экссудата, к которому примешиваются фибрин, альбумины, сегментно-ядерные лейкоциты. В эндотелии брюшины возникают дистрофические изменения. По мере стихания острой воспалительной реакции происходит ограничение воспалительного процесса пределами малого таза, чему способствует образование спаек между париетальной брюшиной малого таза, маткой, ее придатками, а также сальником, петлями тонкой кишки, сигмовидной кишкой, мочевым пузырем; между спайками иногда могут сохраняться полости, заполненные экссудатом. Отложение большого количества фибрина и сравнительно быстрое ограничение процесса характерно для гонорейного ПП.

При гнойном ПП ограничение процесса происходит медленнее, гнойный экссудат проникает в прямокишечно-маточное углубление брюшины, образуя так называемый дуглас-абсцесс.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а характерна для острого воспалительного процесса: высокая температура тела (особенно при гнойном процессе), учащение пульса, плохое самочувствие, сильная боль внизу живота, познабливание (озноб); вздутие живота, напряжение мышц передней брюшной стенки, положительный симптом Щеткина — Блюмберга. Перистальтика кишечника ослаблена, язык суховат, бывает тошнота, икота, рвота. Отмечаются резкое ускорение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, изменения в содержании белков и электролитов в крови. При правильном лечении спустя 1—2 дня или несколько позднее общее состояние улучшается, постепенно снижается интенсивность клинических проявлений, гематологических и других показателей воспалительного процесса. При гинекологическом исследовании в первые дни отмечаются только ригидность и болезненность заднего свода влагалища, в последующие дни в этой области выявляется экссудат, выпячивающийся в виде купола задний свод. Пельвиоперитониту сопутствуют СО, эндометрит, что обуславливает образование воспалительного конгломерата и спаек с соседними органами. Ограниченное количество экссудата может подвергнуться резорбции или осумкованию. Абсцесс прямокишечно-маточного кармана может вскрыться в прямую кишку, брюшную полость, создавая угрозу разлитого перитонита.

Распознавание основано на данных анамнеза, клинических симптомов, бактериологического исследования пунктата, полученного при аспирации экссудата (если он доступен). Ультразвуковое исследование надежных результатов в диагностике не дает.

Л е ч е н и е основано на принципах комплексной терапии острого сальпингоофорита. Полный покой, холод на нижний отдел живота, антибактериальная терапия по возможности с учетом возбудителя (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и др.) в сочетании с метронидазолом, инфузионная терапия (внутривенное введение полиглюкина, гемодеза, раствора глюкозы, плазмы крови, белковых препаратов). Назначают антигистаминные препараты (димедрол, супрастин и др.), проводится коррекция кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного обмена (щелочные растворы, препараты калия). Для восстановления перистальтики кишечника применяют прозерин, церукал, гипертоничес-

кие клизмы; гепарин в малых дозах (улучшает микроциркуляцию). Следят за деятельностью сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

При возникновении гнояника прямокишечно-маточного углубления опорожняют его путем пункции, эвакуации гноя с последующим введением антибиотиков или эвакуацию гноя производят посредством кольпотомии (более надежный способ).

Хронический ПП характеризуется образованием спаек, которые могут способствовать смещению матки (ретрофлексия, ретропозиция) и ее придатков (перемещение книзу, спайки с маткой и др.).

## 5.5. ХЛАМИДИОЗ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В течение последних лет опубликованы многочисленные сообщения о генитальном хламидиозе. Воспалительные заболевания хламидийной этиологии наблюдаются у мужчин (негонорейный уретрит, эпидидимит, орхиэпидидимит, проктит и др.), у женщин (кольпит, цервицит, эрозии, уретрит, сальпингит, проктит и др.) и даже у новорожденных детей, заражение которых происходит при прохождении через инфицированные родовые пути (конъюнктивит, отит, пневмония).

Хламидий — граммотрицательные бактерии с уникальным циклом развития, включающим две различные по морфологии и биологическим свойствам формы существования микроорганизмов, которые называются элементарными и инициальными (ретикулярными) тельцами. Элементарное тельце — инфекционная форма возбудителя, адаптированная к внеклеточному существованию. Инициальное (ретикулярное) тельце — форма внутриклеточного существования паразита, обеспечивающая репродукцию микроорганизма.

Главной биологической особенностью хламидий, кроме фильтруемости элементарных телец (ЭТ) через бактериальные фильтры и неспособности к росту на искусственных питательных средах, является уникальный облигатный внутриклеточный цикл развития. При этом спороподобные ЭТ фагоцитируются чувствительными клетками, но обычно не лизируются, а трансформируются в переходные (ПТ), а затем и в ретикулярные тельца (РТ). Последние, в свою очередь, производят новые ЭТ. Таким образом, в цитоплазме клетки-хозяина образуются микроколонии хламидий (внутриклеточное включение, состоящее из ЭТ, ПТ и РТ). Внутриклеточный цикл развития хламидий продолжается 2—3 суток, после чего инфицированная клетка большей частью разрушается и в межклеточные пространства попадает множество новообразованных ЭТ и РТ. Инфицируются новые клетки, и патологический процесс продолжается. Разумеется, попавшие в межклеточные пространства ЭТ фагоцитируются чувствительными клетками не одновременно, поэтому микроколонии хламидий в различных клетках находятся на разных стадиях развития. По-видимому, некоторые ЭТ вообще могут определенное время сохраняться в межклеточных промежутках нефагоцитируемыми. Это обстоятельство имеет чрезвычайно важное значение для понимания ограниченных возможностей антибактериальной терапии урогенитальных хламидиозов. Дело в том, что спороподобные, метаболически малоактивные ЭТ, располагающиеся в межкле-



точном пространстве, мало подвержены влиянию препаратов, способных разрушать микроколонии хламидий в клеточной культуре. Даже антисептические препараты, используемые для профилактики классических венерических инфекций, недостаточно эффективны при хламидийной инфекции. Следует подчеркнуть, что при некоторых условиях, в частности под влиянием антибиотиков, хламидий могут трансформироваться в малочувствительные к антибиотикам L-формы или вызывать малоактивную нерсистирующую инфекцию.

Антибактериальная терапия у больных с урогенитальными хламидиями нередко приводит не к ликвидации инфекционных агентов, а лишь к стиханию клинических проявлений, к переводу манифестного воспалительного процесса в малосимптомный, субклинический или латентный хламидиоз (бессимптомное носительство хламидий).

Для человека патогенна *S. trachomatis*, которая дифференцирована на 15 серотипов. Серотипы L-1, L-2, L-3 являются возбудителями венерической лимфогранулемы; A, Ba, B и C — гинерэндемической трахомы; от D до K — урогенитального хламидиоза и спорадических заболеваний глаз. Хламидий имеют оболочку, ядро без ограничивающей мембраны, рибосомы, ДНК/РНК, нуклеозид. Величина хламидий 250—300 нм, форма сфероидная.

Частота хламидиоза весьма велика: у женщин, обратившихся с воспалительными заболеваниями органов малого таза и нижнего отдела половых путей, она достигает 50%; хламидий выделяются у 40% больных гонореей и у 40% больных трихомониазом.

Заслуживают внимания данные о выявлении хламидий [Ноуме У., 1983; Martius J. et al., 1983] у беременных и здоровых небеременных женщин без клинических проявлений воспалительных заболеваний. Д.Ориэл и Дж.Риджуэй (1984) указывают, что клинические проявления хламидиоза неотчетливы у большинства пораженных: у 20% больных хламидиозом явных патологических изменений шейки матки не обнаружено. По обобщенным данным литературы [Савичева А.М., 1982, и Др.], хламидий удается обнаружить в слизистой оболочке цервикального канала у 5—16% беременных женщин и более чем у 8% родильниц.

Заражение урогенитальными хламидиями глаз у новорожденных происходит в процессе рождения, у взрослых — в результате случайного занесения инфекционного агента в глаза. Урогенитальный штамм хламидий может вызывать фарингит (результат половых извращений), перигепатит и другие заболевания. Предполагают связь данной инфекции с синдромом Рейтера (негонорейный уретрит, конъюнктивит, артрит), заболеваниями органов пищеварения, но эти предположения еще не подтверждены.

Отмечено некоторое уменьшение частоты хламидиоза у женщин, применяющих гормональные (оральные) контрацептивы. Однако экспериментальные исследования D. Kleimann и соавт. (1987) показали, что этинилэстрадиол, местранол и медроксипрогестерона ацетат не подавляют репликацию хламидий в клетках эндометрия. По мнению авторов, снижение частоты этой инфекции при гормональной контрацепции обусловлено уменьшением проницаемости цервикальной слизи для хламидий.

Хламидий могут отягощать воспалительные процессы другой

этиологии. Известна частота осложнений хламидиозом гонорейных процессов, заболеваний, вызванных михоплазмами, а также вторичное поражение хламидиями псевдоэрозий шейки матки, возникших под влиянием других возбудителей. Хламидий могут сосуществовать с михоплазмами, гонококками и другими бактериями.

**К л и н и ч е с к а я   к а р т и н а .** Инкубационный период продолжается 20—30 дней [Trevoux R., 1985]. Заболевания хламидийной этиологии характеризуются длительностью течения, недостаточной отчетливостью признаков, склонностью к рецидивам. Клинические проявления хламидиоза неспецифичны, сходны с симптомами заболеваний, вызванных другими микроорганизмами, в том числе разными видами кокковой флоры, грихомонадами и другими возбудителями.

Острая стадия хламидийного эндоцервицита характеризуется гнойными (серозно-гнойными) выделениями из цервикального канала и гиперемией вокруг наружного зева, нередко отмечается отечность влажной части шейки матки. В хронической стадии воспалительного процесса выделения слизисто-гноевидные, на шейке матки часто обнаруживают эрозию (псевдоэрозию), клинически не отличающуюся от эрозий, обусловленных другими возбудителями.

Вполне реально предположение, что хламидий могут поражать цилиндрический эпителий псевдоэрозий, образовавшийся до хламидиоза. При длительном хламидиозном процессе нередко наблюдается более или менее выраженное утолщение и уплотнение шейки матки (цервицит).

При кольпоскопии выявляются вакуолизация эпителия, отечность слизистой оболочки при относительно вялом характере воспалительной реакции; иногда на шейке появляются папулообразные выпячивания слизистой оболочки пораженного участка шейки матки, содержащие серовато-белое отделяемое.

Хламидийный уретрит может сопровождаться дизурическими проявлениями или протекает на фоне мало выраженных симптомов.

Признаки острого воспаления уретры наблюдаются лишь у 4—5% больных с урогенитальным хламидиозом. Кольпит и воспаление выводного протока больших желез преддверия (бартолинит) также не имеют симптомов, типичных только для хламидиоза. Клиническая картина сальпингита, вызванного хламидиями, неспецифична. Он может протекать с признаками, присущими острому и хроническому воспалению маточных труб. Диагноз хламидийного сальпингита возможен при специальном исследовании материала во время лапароскопии.

Ж.Аири-Сюше (1986) указывает, что при лапароскопическом исследовании женщин с ВЗОТ, подозрительных на наличие хламидийной инфекции, выявляются экссудат и лентоподобные спайки в области печени, получившие название синдрома Фитца — Хью — Куртиса. Однако этот синдром нередко отмечают и при гонорейной этиологии ВЗОТ.

По современным представлениям хламидийные сальпингоофриты склонны к длительному торпидному течению и являются причиной бесплодия [Winkler B. et al., 1986; Westrdm L., 1986, и др.]. Причиной бесплодия при хламидиозе могут быть патологические процессы в области шейки матки (эндоцервицит, эрозии) и коль-

пит, которые нарушают функцию этих важных звеньев репродуктивной системы.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознавание хламидиоза на основании результатов клинического исследования затруднительно; диагноз может быть предположительным. Основанием для постановки диагноза являются анамнестические данные (уретрит, эпидидимит и другие урогенитальные заболевания полового партнера), длительное течение заболевания (бели, зуд и др.), бесплодие, перенесенные ранее инфекционные заболевания мочеполового тракта (особенно гонорейной этиологии), которые предрасполагают к развитию хламидиоза. Настораживают указания на случайные, беспорядочные половые связи.

Диагноз хламидиоза ставят, как правило, на основании результатов специальных лабораторных методов исследования. До применения указанных методов необходимо исключить трихомонадоз и кандидоз. В то же время учитывают возможность сосуществования хламидий с трихомонадами, гонококками и другими бактериями.

Шейка матки наиболее часто поражается хламидиями; слизистая оболочка цервикального канала, эпителиальный покров эрозий и эрозионные железы являются резервуаром хламидий, оптимальной средой для хламидий. Наиболее часто данный возбудитель обнаруживается у женщин, больных эндоцервицитом, псевдоэрозией шейки матки, в том числе имеющих признаки дисплазии. При указанных заболеваниях шейки матки хламидий выявляются у 16—17% женщин [Делекторский В.В., 1984; Noyme U. et al., 1983]. J. Bataiard и соавт. (1986) обнаружили хламидий у 22,8% больных цервицитом, причем у многих заболевание протекало бессимптомно. Этот возбудитель особенно часто выявляется при наличии гнойных выделений из канала шейки матки и обширных эрозий, имеющих склонность к рецидивам.

Лабораторная диагностика хламидиоза представляет известные трудности. Методом микроскопии соскобов цервикального канала, шейки, влагалища после окраски по Романовскому — Гимзе удается выявить хламидий в 40% случаев. В настоящее время используются иммуноферментные и иммунофлюоресцентные методы. Перспективным является метод иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, меченных флюоресцеин-изотиоцианатом. Высокая специфичность моноклональных антител позволяет диагностировать наличие элементарных телец хламидий, расположенных внеклеточно и представляющих собой ярко-зеленые образования с ровными краями округлой формы. Размеры их составляют  $\frac{1}{100}$  часть от окружающих эпителиальных клеток. Диагноз считают положительным, если в препарате обнаруживают не менее 10 телец хламидий. Используют также метод изоляции возбудителя на культуре клеток, обработанных различными антиметаболитами; перед проведением этого исследования в течение месяца не рекомендуется принимать антибиотики. Материал для исследования берут методом поверхностного соскоба (ложечкой Фолькмана). Время от взятия материала и нанесения его на клеточный слой должно быть минимальным.

Хламидий чувствительны к ряду антибиотиков и химиопрепаратов, высокой температуре, повышению и снижению Щелочности и

кислотности среды, действию коротковолновых и длинноволновых УФ-лучей, к этанолу, растворам 2% лидола, 0,05% серебра нитрата, 0,1% калия йодата, 0,5% калия перманганата, 0,25% перекиси водорода, 20% этилового эфира [Шаткин А.А., Мавров И.И., 1984]. Инактивируют хламидин также в 2% растворе хлорамина, 2% растворе лизола, в сулеме в разведении 1:20 000 [Козлова В.Н. и др., 1986].

**Л е ч е н и е .** Основные принципы: ранняя диагностика и своевременное начало лечения с одновременным обследованием и лечением мужа (полового партнера), прекращение половой жизни до полного излечения, полный запрет употребления алкоголя, острой пищи, чрезмерных физических и психических нагрузок. Лечение предусматривает применение средств с учетом этиологии, патогенеза, симптоматики процесса и индивидуальных особенностей больных. Хламидий обладают высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения и порепетируют в особых мембранно-ограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителем лекарственной терапии и может являться причиной ее неудачи. Поэтому необходимо применять не только этиотропные, но и патогенетические препараты, учитывая возможность перехода заболевания в бессимптомное, латентное состояние.

Лечение необходимо проводить женщине и ее половому партнеру. Совершенно необходимым условием является тщательная профилактика кандидоза, которая состоит в применении нистатина или леворина в суточной дозе 2000000 ЕД в течение всего времени лечения хламидиоза.

В противохламидийной терапии выявляются противоположные тенденции. Одни авторы считают вполне допустимым 7-дневный курс лечения, другие допускают его сокращение, особенно при использовании сумамеда и аналогичных новых препаратов. Третьи, напротив, полагают необходимым продолжительные, 1—2-месячные курсы, отмечая, что и при этом неудачи достигают 25—40%.

Этиотропным лечением хламидийной инфекции является применение препаратов тетрациклинового ряда, антибиотиков-макролидов, а также рифампицина. Сульфаниламиды обладают весьма низкой активностью. При остром воспалении нижних отделов половых органов тетрациклин применяют по 500 мг каждые 6 ч в течение 7 дней, курсовая доза 14,0 г. При острой восходящей инфекции и при хроническом процессе курсовую дозу препарата увеличивают до 28,0 г, длительность лечения — до 14 дней. Метациклина гидрохлорид (рондомицин) при свежих острых и подострых формах назначают в дозе 600 мг (первый прием), затем по 300 мг каждые 8 ч в течение 7 дней, на курс лечения 6,9 г. При осложненных формах курс лечения удлиняют до 10 дней. Морфоциклин (при противопоказаниях к тетрациклину) — в/в 20 мл в 5% растворе глюкозы: 1-й день по 0,15 г через 12 ч, затем в течение 7 дней по 0,15 мг 1 раз в сутки. Диоксициклии (вибрамицин) при неосложненных формах назначают внутрь: 0,2 г на первый прием, затем каждые 12 ч по 0,1 г, курс лечения 7—14 дней, на курс лечения 1,5—3,0 г препарата.

Антибиотики-макролиды: эритромицин при остром заболевании по 0,5 г через 6 ч в течение 7 дней. При хронических процессах и

осложненных формах хламидиоза назначают сочетанное применение эрициклина и диуцифона следующим образом: первые 3 дня диуцифон (иммуномодулятор) по 0,1 г 3 раза в день; с 4-го дня добавляют эрициклин — первые 2 дня по 1 г 3 раза в сутки, затем по 0,75 г 3 раза в сутки. Продолжительность лечения 14 сут, на курс лечения эрициклина 25—26 г, диуцифона — 4,2 г. Комбинация рифампицина и эритромицина: 1-й день — рифампицин по 900 мг однократно, 2-й и 3-й дни — по 150 мг 4 раза в день; на 4-й и 5-й день по 150 мг 3 раза в день, на курс лечения 3,0 г. Одновременно больная принимает эритромицин по 0,5 г 4 раза в день, на курс лечения 12,0 г.

Для лечения смешанной хламидийно-гонорейной инфекции рекомендуется применение доксициклина гидрохлорида: 0,3 г в первый прием, затем 2 раза по 0,1 г через 6 ч, все последующие приемы по 0,1 г через 12 ч, курс лечения 8—10 дней. Одновременно внутрь принимают ферментный препарат сразу по 0,2 г 3 раза в день.

Сумамед (азитромицин) — новый оригинальный представитель группы антибиотиков-макролидов, бактериостатик. После перорального введения сумамед хорошо всасывается и быстро распространяется по различным тканям, где достигается его высокая концентрация, во много раз превышающая концентрацию в сыворотке крови.

Обладает длительным периодом полуэлиминации и медленно выделяется из тканей. Указанные свойства препарата определяют возможность приема препарата один раз в сутки и сокращение длительности курса лечения.

При острой хламидийной инфекции в первый день лечения 250 мг 2 раза в день, затем 4 дня по 250 мг 1 раз в день. Принимать за час до еды или спустя 2 ч. При хроническом процессе курсовая доза сумамеда составляет 3,0 г.

В последние годы для лечения хламидийной инфекции используют антибиотики группы фторхинолона (пefлоксацин, абактал, цифрам, ципробай, заноксин и т. д.). Абактал при острых и под острых формах назначают в дозе 400 мг 2 раза в день, на курс лечения 8,0 г. Ципробай по 500 мг 2 раза в день, курсовая доза 10,0 г. Следует подчеркнуть, что лечение таривином не дает стойкого терапевтического эффекта, в связи с чем проводить его нецелесообразно [Бедиова В.Н., Бакалова Л.А., 1993].

Исходя из особенностей биологии хламидий, прежде всего учитывая устойчивость ЭТ к антибактериальным препаратам [Ильин И.И. и др., 1994], считают, что нельзя рассчитывать на успешность кратковременных курсов лечения противохламидийными средствами. В то же время рационально отказаться от длительного непрерывного приема антибиотиков. В качестве альтернативы следует рекомендовать своеобразную «пульс-терапию». Это необходимо для того, чтобы оставшиеся после 1-го курса «ударной» химиотерапии интактные ЭТ в межклеточных промежутках были бы фагоцитированы во время перерыва в лечении чувствительными клетками и в них сформировались микроколонии, которые могут погибнуть от последующих курсов противохламидийных средств. Вероятно, такой курс не должен превышать 7—10 дней, что соответствует 3—4 циклам формирования микроколоний из ЭТ. Затем, после примерно такого же интервала, курс лечения необходимо повторить еще 2—3 раза (при хронических формах урогенитального хламидиоза).

Лечение эрозий начинают с применения антибактериальных препаратов, при отсутствии должного эффекта производят диатермокоагуляцию поверхности эрозии и слизистой оболочки канала шейки матки.

Положительному клиническому эффекту электрокоагуляции содействуют чувствительность хламидий к воздействию высокой температуры, отторжение пораженных слизистых оболочек и последующая регенерация неповрежденных инфекцией эпителиальных клеток.

Успех лечения гинекологических заболеваний хламидийной этиологии зависит от рациональной терапии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

## 5.6. УРЕАПЛАЗМОЗ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В течение последних десятилетий уделяется значительное внимание проблеме микоплазменных инфекций у небеременных и беременных женщин. В частности, обсуждается роль микоплазм в этиологии воспалительных заболеваний с учетом частоты сосуществования их с патогенными микроорганизмами и простейшими. Установлены ассоциации микоплазм с трихомонадами, гонококками, хламидиями, с другими микроорганизмами, в том числе анаэробами, особенно бактероидами [Делекторский В. В. и др., 1985].

Семейство *Mycoplasmaticae* — группа микроорганизмов, в состав которых входят два рода возбудителей: *Mycoplasma* включает 75 видов и *Ureaplasma urealyticum* — 10 серотипов. Название «уреаплазма» происходит от способности продуцировать фермент уреазу, расщепляющую мочевину. Уреаплазмы — мелкие грамотрицательные колибациллярные микроорганизмы диаметром около 0,3 мкм.

Из обширного семейства микоплазм, обитающих на слизистых оболочках (полости рта, органов дыхания, половой и выделительной систем), наиболее детально изучены возбудители пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), воспалительных заболеваний половых органов и мочевых путей (*Ureaplasma urealyticum*). При обследовании больных с хроническими воспалительными заболеваниями нижнего отдела половой системы (кольпит, цервицит и др.) нередко выделяют уреаплазмы. Обнаруживаются они иногда у практически здоровых женщин. Поэтому считают, что уреаплазмы могут проявить патогенную активность или (реже) обусловить носительство их без проявлений патологических процессов.

Патогенные свойства уреаплазм проявляются при определенных состояниях организма, характеризующихся снижением сопротивляемости к действию патогенных агентов (предшествующие или сопутствующие заболевания и др.). Патогенные свойства уреаплазм определяются их адгезивностью, т. е. способностью прикрепляться к эпителию слизистых оболочек, образованием эндо-экзотоксинов и других токсически действующих химических соединений.

Уреаплазмы прикрепляются не только к эпителию, но и к лейкоцитам, сперматозоидам и другим клеткам. Прикрепившись к поверхности клеток пораженного органа, они разрушают клеточные мембраны, внедряются в цитоплазму, вызывая воспалительную реакцию. При этом происходит деструкция пораженных клеток и

развитие сосудистых и других проявлений острой воспалительной реакции. В хронической стадии сосудистые реакции выражены менее значительно, однако персистирует нарушение барьерных и регуляторных функций пораженных тканей. Латентная уреаплазменная инфекция может оказывать влияние на хромосомный аппарат клеток, вызывая в них разнообразные патологические процессы [Прозоровский С.В., Тюрнн Н.А., 1981].

Уреаплазмы не обладают высокой инвазивной способностью, их жизнедеятельность ограничена поверхностно расположенными эпителиальными клетками. Малая инвазивность, по-видимому, зависит от чувствительности микоплазм к гуморальным факторам иммунитета [Башмакова М.А., Моисеенко М.М., 1981].

Уреаплазменная инфекция половых органов, протекающая как в острой, так и в хронической форме, не имеет симптомов, специфических для данного возбудителя. Для нее характерно торпидное течение, нередко наблюдаются латентные формы инфекции репродуктивной системы. Уреаплазмы выделяют у больных кольпитом, цервицитом (реже), уретритом, чаще в ассоциациях с другими микроорганизмами. Этот возбудитель выделяют из гнойного отделяемого воспаленной большой вестибулярной железы, содержимого маточных труб при остром сальпингите, tuboовариальных воспалительных образованиях с гнойным содержимым и при других гнояниках малого таза. Подчеркивается ассоциация уреаплазм с другими микроорганизмами (особенно анаэробами), что затрудняет решение вопроса о роли их как основного этиологического фактора или сопутствующего агента, усиливающего патологический процесс.

По данным литературы [Анكيرская А.С., 1974; Смирнова Т.Д., Моисеенко М.М., 1985], уреаплазмы высеваются у 39,4% больных хроническим сальпингоофоритом, у 30% страдающих бесплодием и у 29,9% женщин, имевших самопроизвольные выкидыши. Авторы отметили частоту обнаружения уреаплазм у беременных, страдающих эндоцервицитом и эрозией (37,7%) и кольпитом (50,8%). Высок процент высеваемости микоплазм у беременных, больных пиелонефритом (66,7%). Кроме того, авторы находили уреаплазмы у беременных (14,6%) и небеременных женщин (29,9%) без воспалительных заболеваний половых органов.

Опубликованы данные о выделении уреаплазм из плодного яйца, при спонтанном (особенно септическом) аборте, о возможности проникновения этого возбудителя через плаценту и повреждающем действии на плод. При затяжных родах, особенно при несвоевременном (преждевременном, раннем) отхождении околоплодных вод, возможно инфицирование плода с последующим заболеванием легких, конъюнктивы глаз, наружных половых органов. Уреаплазмы могут быть возбудителями послеродовых заболеваний.

**Д и а г н о с т и к а** уреаплазменных инфекций половых органов представляет сложную задачу, что обусловлено частотой ассоциаций микоплазм с разнообразной микробной флорой и необходимостью применения специальных методов исследования.

Для обнаружения уреаплазм используют бактериологический метод. В клинических образцах проводят тест на уреазу (цветной тест) в жидкой среде с последующим культивированием на плотную среду. Используется также прямой тест-пятно на уреазу с индикато-

ром (сульфатом марганца) или посев на плотную среду, содержащую сульфат марганца. Благодаря способности уреаз плазм выделять уреазу при росте в жидкой питательной среде микроорганизмы расщепляют мочевину на углекислый газ и аммиак; реакция среды меняется от кислой к щелочной, изменяя цвет индикатора (бромтимолового синего) от лимонно-желтого до зеленого, а при высокой концентрации — до синего.

Лечение уреазплазмоза проводится так же, как и хламидиоза. Используются антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды. Однако сроки их применения значительно меньше. Доксициклина гидрохлорид и метациклин применяют в течение 5 дней, курсовая доза 1,2 и 4,8 г соответственно. Морфоциклины применяют в случаях противопоказаний к применению вышеназванных антибиотиков внутривенно медленно в дозах: 150 мг через 12 ч в первый день, в последующие 4 дня по 150 мг один раз в день; продолжительность лечения 5 дней, курсовая доза 0,9 г. Из антибиотиков-аминогликозидов применяют гентамицин по 40 мг через каждые 8 ч в течение 5 дней внутримышечно.

Целесообразно проводить лечение современными антибактериальными препаратами — представителями группы фторхинолона: ципробай по 500 мг 2 раза в день, на курс лечения 5,0 г; абактал по 400 мг 2 раза в день, курсовая доза 4,0 г; таривид — по 400 мг каждые 12 ч в течение 5 дней, на курс 4,0 г.

При сочетании уреазплазменной инфекции с трихомонозом лечение начинают с терапии трихомоноза (доза трихопола на курс лечения составляет 5,5 г). Если одновременно определяют хламидий, проводят курс лечения, рассчитанный на подавление хламидийной инфекции. При сочетании уреазплазменной и гонорейной инфекций проводят терапию с применением рифампицина и эритромицина. Рифампицин назначают однократно по 0,9 г в первый день, 0,15 г 3 раза в день на 2-й и 3-й день, 0,15 г 2 раза в день на 4—7-й день, всего 3,0 г препарата. Одновременно назначают эритромицин по 0,5 г 4 раза в день (внутрь), курс лечения 12,0 г. На фоне этого лечения внутримышечно вводят дезоксирибонуклеазу ежедневно однократно по 25 мг/сут в течение 6 дней.

При сочетании трихомонадной, хламидийной и уреазплазменной инфекций лечение проводят следующим образом. Начинают применение трихопола, курсовая доза 5,5 г на фоне диаминодифенилсульфонотерапии, принимая препарат по 0,1 г 2 раза в день первые 2 дня, затем по 0,05 г 2 раза в день 8 дней, на курс лечения 1,2 г. С 3-го дня лечения добавляют эрициклин по 0,5 г 4 раза в сутки, на курс лечения 16,0 г в течение 8 дней.

## 5.7. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Больные с острыми формами — повышение температуры тела выше 38°C, симптомы раздражения брюшины, боль внизу живота, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ — подлежат срочной госпитализации.

Первым этапом обследования является идентификация возбудителя заболевания: бактериологические, серологические исследования содержимого влагалища, цервикального канала уретры. Мик-



рофлора нижних отделов полового тракта только в 50% наблюдений соответствует таковой в маточных трубах и полости таза. В связи с этим забор материала для исследования микрофлоры производится при лапароскопии и пункции заднего свода (при наличии условий и показаний).

Антибактериальные препараты выбирают в соответствии с чувствительностью к ним возбудителя заболевания. Поскольку инфекция почти всегда имеет смешанный характер (гонококки, хламидий, грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы), лекарственная терапия должна «перекрывать» спектр возбудителей.

Интенсивная терапия антибиотиками проводится обязательно в течение 48 ч после прекращения лихорадки, боли, явлений интоксикации; полный курс лечения антибиотиками не должен быть менее 10 дней.

Лапароскопию производят при сомнении и диагнозе сразу при поступлении. При неэффективности интенсивной терапии антибиотиками и дезинтоксикации в течение 48 ч от ее начала при наличии tuboовариального образования для удаления содержимого этого образования, дренирования полости таза и (или) введения антибиотиков в пораженный очаг, решения вопроса об оперативном лечении также показано лапароскопическое исследование.

При острых воспалительных заболеваниях Г.М.Савельева и соавт. (1987) рекомендуют следующие схемы медикаментозной терапии:

- 1. При стафилококковой инфекции:**
- полусинтетические пенициллины: метициллина натриевая соль 6—12 г/сут, оксациллина натриевая соль 3—6 г/сут, ампициллин 2—3 г/сут, ампиокс 2—4 г/сут;
  - цефалоспорины: цефалоридин до 4—6 г/сут, цефалексин до 1—2 г/сут, цефазолин 4—6 г/сут;
  - тетрациклинового ряда: тетрациклин 1 г/сут, морфоциклин 0,2—0,3 г/сут, метациклина гидрохлорид 0,6—2,0 г/сут, диоксициклина гидрохлорид 0,2 г/сут;
  - аминогликозиды: неомицина сульфат 0,5 г/сут, мономицин до 1,5 г/сут, канамицина сульфат до 2 г/сут, гентамицина сульфат 240—400 мг/сут;
  - группа левомицетина: левомицетин до 3 г/сут, левомицетина сукцинат растворимый до 4 г/сут;
  - группа рифампицина: рифамицин до 1,5 г/сут, рифампицин до 0,9 г/сут;
  - антибиотики разных групп: линкомицина гидрохлорид 0,6—2,4 г/сут, ристомиицина сульфат до 1 000 000—1 500 000 ЕД/сут.

При наличии анаэробной флоры широко используются метро니다зол, тинидазол и др., оказывающие бактерицидное действие на большинство анаэробных бактерий, не вызывая бактериальной резистентности. Для большинства штаммов анаэробных бактерий минимальная подавляющая концентрация метропидазола и тинидазола 3,1 мкг/кг, минимальная бактерицидная концентрация 6,3 мкг/кг.

При грамотрицательной и грамположительной флоре антибиотики необходимо сочетать с производными нитрофурана: фуразолидоном, фуразолином, фурадонинном, а также с противовоспалительными препаратами ингибиторами синтеза простагландинов — производными пиразолон а (амидопирин, бутадиион, аналгин, реопирин).

При терапии антибиотиками *обязательно* назначают противокандидозные препараты (нистатин).

П. **И н ф у з и о н н а я т е р а п и я** : для лечения гипокалиемии — внутривенное введение растворов Рингера — Локка и калия; для поддержания коллоидоосмотического давления и объема циркулирующей крови — растворы альбумина, плазмы; для дезинтоксикации — низкомолекулярные декстраны, реополюкюкин, гемодез.

III. **В и т а м и н о т е р а п и я** : необходимым компонентом лечения является применение витаминов групп В, С, Р.

IV. **Г и п о с е и с и б и л и з и р у ю щ а я т е р а п и я** : тавегил, диазолин, супрастин, дипразин, димедрол.

V. **И м м у н о т е р а п и я** : иммуномодуляторы левамизол и др.

Прогнозируя терапию воспалительных заболеваний половых органов на десятилетие, W.Leadrer (1985) указывает, что она будет проводиться по пути изменения стратегии антибактериальной терапии с учетом участия анаэробной инфекции и хламидий. Автор полагает также, что есть необходимость детального изучения сперматозоидов как носителей бактерий и иммунодепрессивного действия семенной жидкости, содержащей значительное количество простагландинов, что может способствовать развитию инфекции.

## 6.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Эндометриоз (эндометриозидные гетеротопии) представляет собой патологический процесс, при котором в миометрии или других органах половой системы и вне ее возникают включения (очаги), структура которых характеризуется наличием эпителиальных и стромальных элементов, присущих эндometriю. В ткани эндометриоза происходят более или менее выраженные изменения соответственно фазам менструального цикла.

В соответствии с локализацией процесса выделяют: 1) эндометриоз генитальный — внутренний и наружный и 2) экстрагенитальный эндометриоз. К внутреннему эндометриозу относится процесс, развивающийся в мышечной оболочке матки (внутренний эндометриоз тела матки, аденомиоз), перешейка и шейки матки. К наружному — эндометриоз труб, яичников, крестцово-маточных и широких маточных связок, брюшины маточно-прямокишечного углубления. К экстрагенитальной группе относятся эндометриоз мочевого пузыря, кишечника, послеоперационного рубца на передней брюшной стенке, почек, легких, конъюнктивы и других локализаций.

Нередко наблюдаются сочетания разных форм генитального эндометриоза, генитального эндометриоза с другими заболеваниями половых органов (миома, воспалительные процессы и др.), а также генитального и экстрагенитального эндометриоза.

Макроскопически эндометриоз имеет вид мелких изолированных или сливающихся с окружающими тканями очагов (гнезд, узлов) округлой, удлинённой или неправильной формы, полости которых содержат темную густоватую или стекловидную жидкость.

Эндометриоз может иметь форму образования, состоящую из множества мелких кистозных полостей (ячеистое строение), или приобрести характер кисты (например, эндометриозидная киста яичника).

Микроскопически определяются все детали строения и функциональные особенности эндометриозидных гетеротопий. Главную их особенность составляют эпителий и цитогенная строма, идентичные эндометрию [Железное Б.И., Стрижаков А.Н., 1985]. Эпителий однослойный, цилиндрический, поверхность некоторых клеток иногда содержит реснички. Трубочатые железы эндометриозидных гетеротопий в предменструальном периоде становятся извитыми, однако секреторная деятельность их незначительна или отсутствует, количество гликогена в железистом эпителии весьма ограничено. Цитогенная строма в очагах эндометриоза выражена в разной степени, может быть значительно или слабо развитой. Строма внедряется между мышечными или другими тканями пораженного органа, прокладывая путь для внедрения железистых элементов.

В очагах эндометриоза обнаружены клеточные рецепторы E<sup>2</sup> и прогестерона. Эль Хамид (1988) показал, что содержание свободных

рецепторов E<sup>2</sup> в очагах ретроцервикального эндометриоза в 4 раза выше, чем в эндометрии; содержание ядерных рецепторов прогестерона в очагах эндометриоза значительно меньше, чем в секреторном эндометрии. В эндометриоидных гетеротопиях яичников закономерности содержания рецепторов половых гормонов иные. В более поздних работах [Bergqvist A., 1993] установлено, что в ткани эндометриоидных гетеротопий содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона меньше, чем в нормальной эндометрии, а уровень рецепторов эстрогенов не изменяется в течение менструального цикла. Рецепторы прогестерона в эндометриоидной ткани не активны. Отмечено, что содержание рецепторов андрогенов не отличается от такового в ткани нормального эндометрия. Исследование ультраструктуры очагов наружного эндометриоза выявило некоторые различия в их строении, касающиеся прежде всего степени дифференцировки эпителия желез и стромы. В высокодифференцированных очагах эндометриоза K.Schwerpe, R.Wynn (1984) отметили изменения, коррелирующие с фазой менструального цикла. В малодифференцированных очагах авторы выявили наличие кистозных желез, выстланных кубическим или низким цилиндрическим эпителием, структура которого в течение цикла не изменялась. Весьма важный вывод сделан авторами при повторной биопсии остаточных очагов эндометриоза после гормонотерапии: терапия оказалась эффективной только при высокодифференцированной ткани эндометриоидных гетеротопий.

Во время менструации в очагах эндометриоидных гетеротопий происходит десквамация и распад эпителия, кровоизлияние в замкнутые полости. Форменные элементы излившейся крови подвергаются распаду с образованием гемосидерина, который придает содержимому полостей темный цвет (дегтя, шоколада). Содержимое полостей резорбируется (частично или полностью) гистиоцитами, но в следующем цикле вновь образуется. Слущившийся эпителий эндометриоидных микрокист подвергается дистрофии и принимает вследствие жировых включений вид псевдоксантоматозных клеток [Шинкарева Л.Ф. и др., 1984].

В постменопаузальном возрасте эндометриоз подвергается регрессу, наблюдается также уменьшение размеров циклических изменений в эндометриоидных гетеротопиях во время лактации; во время беременности возможны децидуальные изменения в строме. Истинная частота эндометриоза различных локализаций все еще точно не установлена. Например, с внедрением лапароскопии у 30—50% женщин с так называемой неясной причиной бесплодия обнаружены «малые» формы эндометриоза. Частота узловой формы внутреннего эндометриоза тела матки достигает 30%, а в сочетании с миомами — 60%. Во время гинекологических операций эндометриоз обнаруживают у 24—28% женщин. С внедрением эндоскопических методов исследования частота обнаружения эндометриоза возросла. Практическому врачу следует помнить, что эндометриоз является вторым по частоте заболеванием репродуктивных органов, вызывающим бесплодие, боль и нарушения менструального цикла.

Относительная частота и тяжелые клинические проявления эндометриоза многих локализаций привлекают внимание к вопросам этиологии и патогенеза данного заболевания. Существует ряд теорий происхождения и развития эндометриоза.

Теория эмбрионального происхождения эндометриоза, выдвинутая в конце прошлого столетия, нахо-

дит сторонников и в настоящее время. Согласно этой теории эндометриоидные гетеротопии возникают из остатков парамезонефальных (мюллеровых) протоков или зародышевого материала, из которого образуются половые органы, в том числе и ткань эндометрия.

В пользу данной теории свидетельствуют наблюдения [Баскаков В.П., 1979] о развитии эндометриоза у детей и подростков (11 — 12 лет), а также сочетание данного патологического процесса с пороками развития половых органов.

**И м п л а н т а ц и о н н а я т е о р и я** возникновения эндометриоза имеет много сторонников. Сущность ее заключается в том, что жизнеспособные элементы эндометрия заносятся в другие ткани половых органов, приживаются на новом месте, образуя эндометриоидную гетеротопию. Такой процесс возможен прежде всего при ретроградном продвижении менструальной крови (через маточные трубы, а также во время гинекологических операций). Предполагается возможность метастазирования частиц эндометрия лимфогенным и гематогенным путями с последующей их несвоеместной имплантацией. Гипотезу о ретроградной менструации как причине эндометриоза подтверждает характер частоты распределения эндометриоидных очагов, которые чаще всего наблюдаются в прямокишечно-маточном пространстве и по заднему листку широкой связки матки [Jenkins S. et al., 1986; Конде А., 1987].

**М е т а п л а с т и ч е с к а я т е о р и я** в качестве источника эпителиального компонента эндометриоза предполагает мезотелий брюшины, подвергающийся метаплазии. Полагают, что источником эндометриоза являются элементы эмбрионального целомического эпителия, который располагается между зрелыми клетками мезотелия.

Хотя научные исследования последних лет послужили основой для критики единой теории происхождения эндометриоза различных органов половой системы, в 1986 г. Н. Minn и соавт. снова вернулись к единой теории гистогенеза наружного и внутреннего эндометриоза. Авторы полагают, что очаги эндометриоза происходят из клеток целомического эпителия, персистирующего в переходной зоне между миометрием и эндометрием. Эти клетки появляются в мезотелий, покрывающем яичники, маточные трубы, тазовую брюшину при воздействии дегенерирующей эндотелиальной ткани во время менструации. Эта теория позволяет объяснить морфологическое сходство эндометриоидных очагов и эндометрия, хотя их биологическое поведение различно.

Патогенез генитального эндометриоза сложен. Определенное значение придается наследственному фактору, учитывая наблюдения семейной предрасположенности к эндометриозу. Предполагается, что возникновение эндометриоза осуществляется мультифакториальной наследственностью (сумма генетических и средовых факторов).

В патогенезе эндометриоза определенную роль играют нейроэндокринные нарушения в системе гипоталамус — гипофиз — яичники [Стрижаков А.Н., 1977, 1986; Адамян Л.В., 1984]. Авторы отмечают частоту развития эндометриоза на фоне высокого индекса перенесенных инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии, расстройств менструальной функции в пубертатном периоде, осложненных родов и аборт, стрессовых ситуаций. Особое значение имеют инфекционные заболевания, перенесенные в детском и пубертатном возрасте, тормозящие становление системы гипоталамус — гипофиз — яичники, регулирующие развитие структур и физиологии

ческих функций репродуктивной системы. В результате недостаточности указанной системы все неблагоприятные воздействия на организм женщины усиливают нейроэндокринные расстройства, предрасполагающие к развитию эндометриоза. Поскольку всеми признается, что эндометриоз является гормонально зависимой патологией, то подавляющее большинство исследователей основное внимание уделяли изучению содержания половых и гонадотропных гормонов в моче, а затем в крови при различных формах эндометриоза. Однако каких-либо определенных закономерностей получено не было [Chalmers J., 1975]. А.Н.Стрижаков и Б.И.Железное (1985), В.И.Баскаков (1979) отмечали появление дополнительных выбросов ФСГ и ЛГ в течение цикла, а также некоторое снижение стероидогенной функции яичников, проявляющееся в виде нерезко выраженной неполноценности желтого тела. До последнего времени наиболее распространенной является гипотеза о причинной зависимости эндометриоза и нейроэндокринных нарушений — функциональной неполноценности системы гипоталамус — гипофиз — яичники. На эти представления, несомненно, оказало влияние строение эндометриоидных гетеротопий, состоящих из эндометриальной ткани, являющейся мишенью половых гормонов. С развитием представлений об иммунных процессах на клеточном уровне, возможно, эти данные будут пересмотрены.

О роли иммунокомпетентных систем в патогенезе этого заболевания свидетельствуют перифокальные лимфоидные инфильтраты в очагах эндометриоидных гетеротопий. Установлено снижение активности Т-клеточного иммунитета, повышение активности В-лимфоцитарной системы с увеличением количества иммуноглобулинов G и A, появление аутоантител к ткани эндометриоидных очагов [Старцева Н.В., 1983]. Наряду с уменьшением Т-лимфоцитов изменен их рецепторный аппарат, снижено количество Т-супрессоров и Т-лимфоцитов, продуцирующих хелперный фактор [Супрун Л.Я., 1983, Адамян Л.В., 1993].

В последние годы появились сообщения об изменениях в иммунной системе у больных эндометриозом, позволяющие предположить аутоиммунную природу заболевания. N.Gleicher и соавт. (1987) обнаружили у больных эндометриозом патологическую активность поликлональных В-клеток, что является классическим признаком аутоиммунного заболевания. Это подтверждается также повышением уровня иммуноглобулинов у больных эндометриозом. Хотя прямого доказательства повреждения аутоантителами тканей репродуктивной системы еще не представлено, роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза никем не отрицается. Косвенным свидетельством важной роли иммунной системы в патогенезе эндометриоза является эффективность эстроген-гестагенных препаратов в терапии эндометриоза, которые, как известно, обладают иммунодепрессивным действием. Исследования этиологии и патогенеза эндометриоза продолжаются, а пока следует согласиться с J.Chalmers, который еще в 1975 г. назвал эндометриоз «таинственным заболеванием».

Учитывая инвазивную способность цитогенной стромы, предполагалась принадлежность эндометриоидных гетеротопий к опухолям (эндометриома), но несостоятельность этой концепции является общепризнанной. В Международной гистологической классификации опухолей яичников (ВОЗ, 1977) подчеркивается, что, хотя эндометриоз может иметь внешнее сходство с опухолью, он относится не к новообразованиям, а к опухолевидным процессам.

## 6.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭНДОМЕТРИОЗА

В значительной мере клиническая картина зависит от локализации, длительности течения, сопутствующих заболеваний, психоэмоциональной характеристики больной (степень переносимости болей, отношение к возникающим нарушениям репродуктивной функции и др.). При наличии особенностей симптоматики эндометриоза разных локализаций существуют следующие клинические проявления, общие для всех видов данного заболевания.

1. Характерно длительное, нередко прогрессирующее течение заболевания. Самопроизвольный регресс возможен в постменопаузальном периоде.

2. Наиболее постоянным симптомом являются боли, появляющиеся или резко усиливающиеся в предменструальные дни и во время менструации; при длительном и тяжелом течении эндометриоза болевые ощущения беспокоят и после ее окончания. Болевые ощущения нетипичны для эндометриоза влагалищной части шейки матки, иногда они не выражены при малых очагах эндометриоза брюшины малого таза.

3. Наблюдается некоторое увеличение размеров пораженного органа (матка, яичник) или экстрагенитальных очагов эндометриоза накануне и во время менструации.

4. Характерны нарушения менструальной функции, выражающиеся чаще всего в альгоменорее. При внутреннем и наружном эндометриозе наблюдаются и другие расстройства — меноррагии, пред- и постменструальные кровяные выделения, нарушение ритма менструаций и др.

5. Бесплодие — частый спутник внутреннего и наружного эндометриоза. Причины этой патологии различны: ановуляция, неполноценная секреторная фаза, спаечный процесс в малом тазу (периоофорит, нарушение проходимости маточных труб и др.), изменения в эндометрии и др. Бесплодие при эндометриозе объясняют также фагоцитозом сперматозоидов. Воспалительные изменения тазовой брюшины, особенно часто в позадиматочном пространстве, активизируют образование макрофагов, обладающих фагоцитарной способностью. Возможно, определенную роль в бесплодии при эндометриозе играют простагландины, секреция которых в тазовой брюшине возрастает благодаря воспалительной реакции в тканях, окружающих эндометриозные имплантаты. Повышение уровня простагландинов способствует нарушению функции желтого тела (лютеолиз), увеличивает сократительную функцию маточных труб и матки. Все эти процессы отрицательно влияют на процессы овуляции и имплантации оплодотворенной яйцеклетки [Pittway D., Wentz A., 1984].

Среди классификаций наружного эндометриоза по степени распространенности наиболее употребляемой является классификация, предложенная А.Аcosta и соавт. (1973).

«Малые» формы:

- 1) единичные гетеротопии на тазовой брюшине,
- 2) единичные гетеротопии на яичниках без наличия спаечных и рубцовых процессов.

Средней тяжести: )

- 1) гетеротопий на поверхности одного или обоих яичников с образованием мелких кист,
- 2) наличие перивариального или перитубарного спаечного процесса нерезко выраженного,
- 3) гетеротопий на брюшине прямокишечно-маточного пространства с рубцеванием и смещением матки, но без вовлечения в процесс толстого кишечника.

Тяжелая форма:

- 1) эндометриоз одного или обоих яичников с образованием кист диаметром более 2 см,
- 2) поражение яичников с выраженным перивариальным и/или перитубарным процессом,
- 3) поражение маточных труб с деформацией, рубцеванием, нарушениями проходимости,
- 4) поражение тазовой брюшины с облитерацией прямокишечно-маточного пространства,
- 5) поражение крестцово-маточных связок и брюшины прямокишечно-маточного пространства с его облитерацией,
- 6) вовлечение в процесс мочевыводящих путей и/или кишечника.

Используется также классификация Американского общества фертильности (1979, 1985), оценивающая распространение и инвазивность эндометриоза в баллах.

Наряду с симптомами, присущими генитальному эндометриозу разных локализаций, каждая форма заболевания имеет более или менее выраженные особенности клинических проявлений.

Наружный эндометриоз. Эндометриоз влагалища нередко сочетается с пороками развития матки и эндометриозом шейки матки. Эндометриозидные гетеротопии в этой области имеют вид синюшных округлых или неправильной формы очагов («глазки»), из которых во время менструации выделяется кровь. Выделение крови может быть также при введении влагалищных зеркал и манипуляциях, сопряженных с нарушением целостности эпителия.

Эндометриоз влагалишной части шейки матки наблюдается нередко, особенно в последние годы. По-видимому, имеет значение широкое применение диатермокоагуляции псевдоэрозий, при которой происходит имплантация в области образовавшейся раневой поверхности частиц эндометрия, отторгающихся во время менструации. Такой механизм возникновения эндометриоза шейки матки возможен при диатермокоагуляции, произведенной в первой фазе менструального цикла, когда струп отпадает и гранулирующая раневая поверхность обнажается ко времени менструации. Эндометриоз шейки матки может возникнуть на почве травм после аборт, патологических родов, диагностического выскабливания.

Очаги эндометриоза на влагалишной части шейки матки имеют небольшую величину (2—5 мм в диаметре), красноватый цвет, выделяющийся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки. В лютеиновой фазе цикла, особенно в дни, предшествующие менструации, очаги эндометриоза приобретают сине-багровую окраску, размер их немного увеличивается. Эндометриозидные гетеротопии располагаются не только на влагалишной части шейки матки, но нередко



и в дистальном отделе слизистой цервикального канала, что поддерживает наличие пред- и постменструальных кровянистых выделений, являющихся одним из важных симптомов эндометриоза шейки матки. При локализации в области слизистой оболочки канала шейки матки очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа.

Эндометриоз может иметь вид псевдоэрозий с наличием желез, заполненных геморрагическим содержимым, и хронического эндоцервицита. Болевые ощущения для данной локализации эндометриоза нехарактерны.

Эндометриоз маточных труб обычно наблюдается в сочетании с аналогичным заболеванием матки и яичника; изолированное поражение маточных труб — явление редкое. Эндометриоидные гетеротопии локализуются преимущественно в серозном или субсерозном слое трубы, размер их обычно невелик, они относятся к «малым» формам эндометриоза. Нередко эндометриоидные гетеротопии имеют вид узелков, располагающихся чаще в истмической части маточной трубы. Наблюдаются случаи поражения эндометриозом интрамуральной части трубы, возникающие обычно при эндометриозе матки. Клиническая картина эндометриоза маточных труб соответствует клинике эндометриоза матки или яичника, в сочетании с которыми наблюдается поражение маточной трубы.

Эндометриоз яичников бывает в виде очагов эндометриоидной ткани в корковом слое или на поверхности яичников и эндометриоидных кист. Очаговые эндометриоидные гетеротопии имеют типичное строение: среди цитогенной стромы располагаются железы типа эндометрия, выстланные цилиндрическим эпителием. В этих очагах встречаются кровоизлияния, могут возникнуть микроскопические кисты. Мелкие эндометриоидные очаги относятся к «малым» формам эндометриоза яичников, распознавание которых затруднительно в связи с недостаточностью характерных признаков. К числу основных проявлений относится бесплодие. Из небольших очагов эндометриоза вследствие их роста, скопления крови, истончения и разрушения перегородок между отдельными очагами, содержащими разложившуюся кровь, образуются кисты.

Эндометриоидные кисты яичников, так же как и мелкие гетеротопии, могут быть процессом односторонним или двухсторонним. Кисты имеют различную величину (от 0,5 до 10 см в диаметре). Более крупные кисты наблюдаются редко.

Для эндометриоидных кист характерны спайки с окружающими тканями, плотная капсула, геморрагическое содержимое, имеющее цвет дегтя или шоколада («шоколадные» и «дегтярные» кисты). В процессе накопления содержимого возможно образование микроперфораций стенки кисты, что влечет за собой резкое обострение болевого синдрома и последующее образование плотных сращений с окружающими органами.

Клиническая картина разнообразна, симптомы заболевания и степень их выраженности зависят от распространенности процесса и сочетания его с эндометриозом других локализаций.

Различают четыре степени распространения эндометриоза яичников [Стрижаков А.Н., 1977]:

I степень — мелкие, точечные очаги эндометриоза на поверхности яичников и на брюшине маточно-прямокишечного углубления;

II степень — односторонняя эндометриоидная киста диаметром не

более 5—6 см, мелкие очаги эндометриоза на брюшине малого таза, спаечный процесс в области придатков;

ИТ степень — эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр более 5—6 см), очаги эндометриоза на серозном покрове матки, маточных труб, брюшине малого таза, выраженный спаечный процесс,

ГУ степень — двухсторонние кисты больших размеров с переходом процесса на соседние органы.

Основные клинические проявления — бесплодие и боль различной интенсивности. Болевой синдром особенно выражен при гетеротопиях, достигших определенной степени развития, и эндометриоидных кистах. Боль постоянная, усиливается накануне и во время менструации, иррадирует в область поясницы, крестца, прямой кишки. Резкое усиление боли, нередко сопровождающееся рвотой, резкой болезненностью и напряжением мышц живота, наблюдается при микроперфорации стенки кисты и излитии части содержимого в брюшную полость. Образующийся спаечный процесс в малом тазу способствует появлению дизурических и гастроинтестинальных (запоры, вздутие живота и др.) расстройств, он служит также дополнительной причиной бесплодия.

При гинекологическом исследовании в области придатков матки определяется болезненное, малоподвижное или неподвижное, спаянное с маткой образование, имеющее тугоэластическую консистенцию. При сращении с окружающими органами размеры и консистенция кисты становятся недостаточно отчетливыми.

Течение эндометриоза длительное, упорный болевой синдром и другие нарушения часто ведут к снижению трудоспособности больных. По данным литературы [Баскаков В.П., 1966; Бохман Я.В., 1979; Железное Б.И., 1979], эндометриоидные гетеротопии яичников могут быть источником развития аденоакантом и аденокарцином. Частота возникновения аденокарцином остается спорной, полагают, однако, что это явление редкое [Novak E., Voodruff J., 1979, и др.] и истинный источник рака при этом заболевании выяснить затруднительно.

**Р е т р о ц е р в и к а л ь н ы й э н д о м е т р и о з .** Эндометриоидные гетеротопии развиваются на задней поверхности шейки матки и истмической части матки, а также на уровне прикрепления крестцово-маточных связок. Эндометриоз в данной области имеет мелкоузелковую или инфильтративную форму.

Принято выделять четыре степени распространенности процесса:

I степень — эндометриоидные очаги в пределах ректовагинальной клетчатки;

II степень — эндометриоидная ткань захватывает шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист;

III степень — процесс распространяется на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки;

IV степень — процесс распространяется на слизистую оболочку прямой кишки, облитерирует прямокишечно-маточное пространство с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

При гинекологическом исследовании позади верхнего отдела шейки матки и перешейка определяются плотные, мелкобугристые неподвижные узлы, резко болезненные при пальпации. Они небольшой величины, нередко удается определить их увеличение перед менструацией. Основной симптом — ноющая боль, резко усиливающаяся до и во время менструации и. ори половых контактах. Боль иррадирует

во влагалище, в область крестца, прямой кишки. При прорастании стенки прямой кишки боль усиливается во время дефекации. Ретроцервикальному эндометриозу нередко сопутствует гипофункция яичников и щитовидной железы.

**Эндометриоз брюшины маточно-прямокишечного углубления и крестцово-маточных связок** нередко сочетается с другими локализациями этого процесса. Изолированное поражение брюшины маточно-прямокишечного углубления и крестцово-маточных связок наблюдается у женщин, страдающих бесплодием. Распознаванию способствует лапароскопия, при которой видны синюшные очаги («глазки») на брюшине указанных областей малого таза.

**«Малые» формы генитального эндометриоза** в последние годы привлекают внимание многих клиницистов. К «малым» формам относятся мелкие единичные эндометриоидные гетеротопии в области брюшины маточно-прямокишечного углубления, брюшины крестцово-маточных связок, на поверхности яичников. «Малым» формам эндометриоза сопутствуют бесплодие, редко — болевые ощущения; нарушений менструальной функции, как правило, не отмечается, как и нарушений содержания гонадотропинов и половых стероидов в крови. «Малые» формы эндометриоза были описаны после внедрения в практику лапароскопии. Следует отметить, что «малые» формы эндометриоза были самой частой находкой у женщин с так называемым бесплодием неясной генеза [Пшеничникова Т.Я., 1985, 1987].

**Внутренний эндометриоз.** Эндометриоз тела матки (аденомиоз) встречается у женщин [Шинкарева Л.Ф. и др., 1984; Союнов М.А., 1987] в возрасте 40—50 лет. Возникновению его способствуют (наряду с другими причинами) аборт, диагностические выскабливания матки и другие внутриматочные вмешательства.

Патологические роды и аборт, сопровождающиеся воспалительными процессами, приводят к морфологической и метаболической дезорганизации эндометрия и прилегающих к нему зон миометрия, нарушению функциональных связей в системе матка — яичники и последующему расстройству созревания фолликулов и процесса овуляции. В связи с этим в эндометрии часто возникают гиперпластические процессы, по поводу которых приходится производить диагностическое выскабливание, при котором нередко нарушаются соединительно-тканная основа базального слоя эндометрия и прилегающие мышечные элементы (защитная зона). При этом жизнеспособные клетки эндометрия проникают в миометрий и приживаются в нем.

Внутренний эндометриоз тела матки чаще имеет характер диффузного процесса, реже наблюдаются очаговая и узловая формы. Узловая форма характеризуется локальным разрастанием эндометриоидной ткани, которое при пальпации напоминает узел миомы.

По глубине проникновения в миометрий различают четыре степени распространения диффузной формы эндометриоза матки:

- I степень — прорастание эндометриоза на небольшую глубину;
- II степень — распространение процесса до середины толщи миометрия;
- III степень — вовлечение в патологический процесс всей стенки матки;

IV степень — вовлечение в процесс париетальной брюшины и соседних органов.

При II—IV степенях распространения эндометриоза наблюдается гиперплазия мышечных волокон, что способствует увеличению матки (ее величина зависит от числа и размера кистозных полостей эндометриодной ткани и выраженности гиперплазии мышечных элементов). Нередко наблюдается гиперплазия эндометрия, а также сочетанные эндометриоза матки с миомой.

Интенсивность боли при данной локализации эндометриоза обусловлена распространением процесса; болевые ощущения особенно сильно выражены при вовлечении в процесс всей стенки матки вплоть до серозного покрова. Матка резко болезненна при пальпации, особенно при III—IV степенях распространения и поражения эндометриозом истмической части тела матки.

Для внутреннего эндометриоза характерны разные клинические проявления расстройств менструальной функции: гиперполименорея, метроррагия, кровянистые выделения в пред- и постменструальном периоде; в связи с указанными нарушениями нередко развивается анемия. У многих больных бывают жалобы на боль, ощущение тяжести внизу живота и дизурические явления перед наступлением менструации.

### 6.3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Распознавание эндометриоза** половых органов нередко представляет сложную задачу. Однако в последние годы в связи с внедрением эндоскопических методов исследования и развитием учения о данном заболевании его диагностика значительно улучшилась.

Распознавание эндометриоза основано на учете и анализе данных анамнеза, общепринятых методов объективного и результатах специальных методов исследования.

Из данных опроса больной диагностическое значение имеют: а) указания на возникновение заболевания после патологических (оперативных) родов, искусственных и самопроизвольных абортов, закончившихся выскабливанием матки, диагностические выскабливания эндометрия, другие внутриматочные вмешательства или диатермокоагуляции шейки матки; б) характер болевого синдрома, усиление его перед и во время менструации; в) безуспешное длительное лечение воспалительных заболеваний внутренних половых органов; г) возникновение усиливающегося циклического болевого синдрома у подростков и девушек, возникшего после начала менструаций; д) нарушения менструальной функции типа метроррагии, пред- и постменструальных кровяных выделений; е) бесплодие в сочетании с болевым синдромом, имеющим циклический характер.

Из данных объективного исследования известную информативную ценность имеет увеличение матки и ее придатков, пораженных эндометриозом, перед и во время менструации. Однако этот признак не является постоянным (например, при первой степени распространения внутреннего эндометриоза тела матки заметного увеличения ее не происходит) и оценка его нередко носит субъективный характер. Заметное увеличение матки и яичника наблюдается при выраженном поражении этих органов эндометриозом. Распознавание эндометриоза влагалищной части шейки матки и стенок влагалища облегчается при исследовании при помощи влагалищных зеркал.

**Специальные методы.** Эндометриоз шейки матки распознается без затруднений, однако необходимо помнить о внешнем сходстве эндометриозидных гетеротопии с очагами расширенных сосудов под истонченной слизистой оболочкой шейки, которые иногда появляются после диатермокоагуляции псевдоэрозии. Следует иметь в виду некоторые черты сходства эндометриозидных гетеротопии с эртроплакией. Поэтому диагноз эндометриоза должен быть подтвержден кольпоскопией, прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата. При подозрении на эндометриоз слизистой оболочки цервикального канала (кровяные выделения до и после менструаций) биопсии предшествует диагностическое выскабливание эндоцервикса.

**Диагноз внутреннего эндометриоза** тела матки (аденомиоза) устанавливается на основании характерных клинических признаков: увеличения и болезненности матки в предменструальном периоде. Матка, как правило, имеет шарообразную форму и отклонена кзади, нередко фиксирована в заднем своде. Внедрение в практическую медицину ультразвуковой диагностики, применение влагалищных датчиков сыграло важную роль в диагностике аденомиоза, метод занял лидирующее место в диагностике внутреннего эндометриоза и должен рассматриваться как скрининг при обследовании женщин с жалобами на альгодисменорею, меноррагии или межменструальные кровотечения. Эхоскопическая картина диффузной формы аденомиоза характеризуется: ячеистым строением миометрия, в котором обнаруживаются точечные или мелкокистозные структуры; граница слизистой оболочки и мышечного слоя матки имеет не ровный, а извилистый характер; толщина задней стенки больше передней. Эхоскопическая картина узловой формы аденомиоза характеризуется, наряду с ячеистой структурой миометрия, наличием в нем узлов неоднородного строения, вокруг которых, в отличие от миом, отсутствует капсула.

Распространенным методом является гистеросальпингография, которая позволяет установить правильный диагноз в 33—80% наблюдений [Савельева Г.М., 1983]. Гистеросальпингографию выполняют не позднее 5—7-го дня менструального цикла, чтобы тонкая слизистая оболочка начала стадии пролиферации не мешала проникновению контрастного вещества в эндометриозидные очаги, сообщающиеся с полостью матки. При внутреннем эндометриозе тела матки контрастное вещество располагается за пределами контура полости матки, причем тени гетеротопии имеют вид канальцев, лакун, дивертикулов.

На рентгенограммах при распространенном процессе видно увеличение размеров матки; неровность контура указывает на сочетание эндометриоза с миомой матки или на узловатую форму заболевания. Гистеросальпингография позволяет выявить степень распространения внутреннего эндометриоза тела матки.

Гистероскопия является достаточно информативным методом диагностики диффузной формы аденомиоза. Гистероскопия производится также на 5—7-й день менструального цикла, а при его нарушениях — в любой день до и после диагностического выскабливания. Контрольная гистероскопия особенно показана при гиперплазии слизистой оболочки матки, препятствующей выявлению эндометриозидных гетеротопии. Правильно проведенная гистероскопия позволяет детально рассмотреть внутреннюю поверхность матки, устья маточ-

ных труб и эндометриоидные ходы, открывающиеся в полость матки и имеющие вид темно-красных точечных отверстий на фоне бледно-розовой слизистой оболочки.

Эндометриоидные гетеротопий, развивающиеся в стенке маточной трубы, могут быть обнаружены при гистеросальпингографии в виде «законтурной» тени вследствие проникновения контрастного вещества в эндометриоидные ходы.

Эндометриоидные гетеротопий, развившиеся на серозном покрове маточной трубы, выявляются при лапароскопии.

Д и а г н о с т и к е эндометриоза яичников, особенно эндометриоидных кист, помогают данные опроса (прогрессирующая альгодисменорея, нарушение функций соседних органов, безуспешность проводившегося противовоспалительного лечения и др.). При гинекологическом исследовании в области придатков матки определяется опухолевидное, болезненное, малоподвижное образование, нередко спаянное с маткой и другими органами. В диагностике эндометриоидных кист большую помощь оказывает эхоскопия. При исследовании кисты имеют вид чаще однокамерных образований, характерны для них размытые внутренние контуры и наличие эхопозитивных включений, которые представляют собой свертки крови и нити фибрина. При динамическом исследовании для эндометриоидных кист характерна меняющаяся величина — перед месячными они больше, чем после менструального кровотечения. Наиболее существенное значение имеет лапароскопия. При этом методе исследования эндометриоидные кисты имеют вид опухолевидных образований, покрытых белесоватой или синеватой оболочкой, сквозь которую просвечивают участки темно-синего или сине-багрового цвета. Эндометриоидная киста обычно спаяна с задней поверхностью матки, серозным покровом прямой кишки, маточными трубами. При «малых» формах эндометриоза яичников мелкие гетеротопий имеют вид точечных или более крупных (но не более 3—5 мм) пятен синюшно-багрового цвета (эндометриоидные «глазки»). Возможны спайки и рубцовые изменения окружающих тканей.

Иногда истинный диагноз эндометриоидной кисты яичника выявляется во время хирургических операций, показаниями к которым считают опухоли или тубоовариальные опухолевидные образования, возникшие на почве воспалительных процессов.

Ретроцервикальный эндометриоз распознается на основе данных опроса, жалоб (усиливающиеся «циклические» боли, болезненность акта дефекации, диспареуния и др.) и бимануального гинекологического исследования, при котором определяются плотные, бугристые узелки (единичный узел) неправильной формы, располагающиеся на задней стенке надвлагалищной части шейки матки. Узелки легко определяются через задний свод влагалища. Эхоскопическая картина ретроцервикального эндометриоза менее информативна, изменения обнаруживаются при значительной распространенности процесса: позади шейки матки определяются небольшие образования средней эхогенности с неровными контурами, в ретроцервикальном пространстве накануне месячных определяется незначительное скопление жидкости. Ретроцервикальный эндометриоз может быть диффузным, распространяющимся на крестцово-маточные связки, близко располагаться к стенке прямой кишки или прорасти ее. Возможно прорастание стенки влагалища. В этом случае для уточнения диагноза показаны биопсия и гистологическое исследование биоптата.

При расположении очагов эндометриоза в непосредственной близости к прямой или толстой кишке рекомендуется производить ректороманоскопию, чтобы исключить прорастание эндометриозной ткани в указанные отделы кишечника. Ректороманоскопию рекомендуется проводить накануне или во время менструации, когда эндометриозные гетеротопии определяются более отчетливо. При необходимости производят биопсию.

При наружном эндометриозе следует уточнить состояние моче выделительной системы.

Диагностика «малых» форм эндометриоза основывается преимущественно на данных лапароскопии. Показанием к ее проведению служат бесплодие неясной этиологии, неэффективная терапия хронических аднекситов. Лапароскопию применяют у подростков при прогрессирующей альгоменорее, причина которой не связана с другими морфофункциональными изменениями внутренних половых органов [Аветисова Л.Р., 1987].

«Малые» формы эндометриоза при лапароскопии имеют вид мелких красноватых, коричневатых, синевато-багровых очажков, располагающихся на брюшине малого таза, на поверхности яичников, крестцово-маточных связок и др. Эндометриозные гетеротопии, как правило, единичные, чаще всего локализируются в области крестцово-маточных связок — 72% наблюдений, часто поражаются брюшина прямокишечно-маточного пространства — 56%, задняя поверхность широких связок — 41%, поверхность яичников — 22%; реже всего эндометриозные гетеротопии во время лапароскопии обнаруживаются в области пузырно-маточной складки — в 11% наблюдений [Пшеничникова Т.Я., 1987].

В процессе лапароскопии рекомендуется биопсия эндометриозных гетеротопий для подтверждения диагноза. Однако эндометриозные элементы при гистологическом исследовании обнаруживаются не всегда. Очаги, подобные по внешнему виду эндометриозным гетеротопиям, представляют собой участки бывших кровоизлияний. Такие очаги могут быть остатками старой менструальной крови, излившись в брюшную полость ретроградным путем через маточные трубы.

**Лечение гиперпластического эндометриоза.** Общие принципы. Лечение эндометриоза должно быть комплексным, дифференцированным; следует учитывать:

— возраст больной, ее отношение к репродуктивной функции, особенности личности;

— локализацию, распространенность и тяжесть течения процесса;

— сочетание с воспалительным процессом, его последствия (рубцово-спаечные процессы), гиперпластические процессы эндометрия и деструктивные изменения в яичниках и матке.

Основные этапы неоперативного и хирургического лечения эндометриоза завершаются реабилитационным лечением, цель которого — устранение остаточных нарушений, восстановление трудоспособности и других видов социальной активности.

Первыми для консервативной терапии эндометриоза более 40 лет назад были предложены препараты андрогенов-метилтестостерон по 5—10 мг в день в течение полугода в непрерывном режиме. Терапия была весьма эффективной: боли, альгодисменорея, диспареуния, меноррагия исчезали примерно у 80% леченных. Этот метод был оставлен в связи с развитием вирильных симптомов (гипертрихоз, огрубение голоса, увеличение клитора), появившихся в ходе лечения.

В начале 60-х годов, с того времени, как были предложены, апробированы и получили распространение гормональные пероральные контрацептивы, их стали применять для лечения эндометриоза. Было установлено, что эстроген-гестагенные препараты (типа однофазных контрацептивов) подавляют выделение гонадотропных выбросов, тормозят синтез стероидов в яичниках и ятроферативные процессы в эндометрии. Под их влиянием прекращаются циклические процессы в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях, а при длительном применении развиваются регрессивные изменения, приводящие к склерозированию и облитерации эндометриоидных очагов. Целесообразен непрерывный прием препаратов, хотя некоторые отечественные авторы рекомендуют циклический прием препаратов, как более физиологичный, сохраняющий менструальную функцию. С этим вряд ли можно согласиться. Именно прекращение менструальной функции препятствует ретроградному забросу менструальной крови в малый таз и более активно вызывает атрофические процессы в эндометриоидных очагах. Длительность приема гормональных контрацептивов определяется распространенностью процесса и эффективностью терапии.

Прогестины — «чистые» гестагены также применялись и до настоящего времени применяются при лечении эндометриоза. Используются норколут, норэтистерон, медроксипрогестерон, 17-оксипрогестерон. При этой терапии иногда наблюдаются беспорядочные кровянистые выделения. Эффективность терапии близка к таковой при использовании эстроген-гестагенных препаратов.

С конца 70-х годов широко используется синтетическое производное 17 альфа этинил-тестостерона — даназол. В Европе и Америке препарат почти полностью вытеснил эстроген-гестагенные препараты и гестагены. Препарат обладает антигонадотропным действием, блокируя овуляторный выброс гонадотропинов; блокирует рецепторы эстрадиола, прогестерона и андрогенов в яичниках, а также снижает в крови уровень секстероидсвязывающего глобулина. Даназол принимают в дозе 400—800 мг в день в течение полугода, при распространенных формах — до 8 мес. С конца 80-х годов применяется гестринон — производное 19-норстероидов. Препарат был синтезирован в конце 70-х годов как пролонгированный контрацептив. Клинические испытания его показали высокую антигонадотропную активность и способность блокировать рецепторы эстрогенов и прогестерона в ткани эндометрия. Высокая биологическая активность гестринона позволяет применять его в малых дозах. Лечебная доза препарата 2,5 мг два раза в неделю. Доза гестринона в неделю составляет, таким образом, 5 мг, а даназола — 2800 мг. Гестринон вызывает более интенсивные инволютивные изменения в ткани эндометриоидных гетеротопий. Противопоказания у препарата: тяжелые заболевания печени, почечная недостаточность. Кроме того, исключение функции яичников на фоне приема препарата вызывает симптоматику, сходную с климактерическим синдромом: приливы жара, потливость, нарушения сна. По окончании лечения эта симптоматика проходит.

В последние годы накоплен опыт успешного применения синтетического аналога гонадотропного релизинг гормона, активность которого в 100 раз выше эндогенного РГ ЛГ.

Эти препараты, блокируя рецепторы в «гонадотропах» передней доли гипофиза, тормозят секрецию гонадотропинов. Как следствие —



резко снижается образование половых гормонов в яичниках, уровень которых в крови падает до постменопаузального. В последние годы синтезированы депо препараты агонистов рилизинг гормонов. Например, зол аде кс (госерелин) вводится один раз в 28 дней под кожу передней стенки живота в дозе 3,6 мг в капсуле из бнодеградирующего материала, который в течение этого времени рассасывается, выделяя препарат. Длительность лечения 6 месяцев. Эффективность препарата выше, чем у перечисленных выше. Об эффективности лечения судят по числу беременностей при бесплодии, обусловленном эндометриозом. Но более точным критерием является частота рецидивов. Но сводным данным ScLwerpe K. (1993), рецидив эндометриоза после лечения прогестинами отмечен в 12—34% случаев, даназолом — в 14—32%, гестриноном — в 8—16% и аналогами рилизинг гормона — в 6—12%. Таким образом, в значительном проценте случаев можно говорить лишь о ремиссии эндометриоза.

В лечении наружного эндометриоза более эффективна комбинированная терапия — сочетание хирургического вмешательства и гормонотерапии. Подобная терапия используется у женщин, страдающих бесплодием, обусловленным эндометриозом. Первым этапом является лазеровапоризация очагов эндометриоза. Используется луч углекислого лазера. Эндометриоидные кисты яичников удаляются, а ложе их обрабатывается лучом лазера [Адамян Л. В., 1992]. Вторым этапом является терапия гестриноном или даназолом в течение 3—6 мес в зависимости от распространенности процесса **Можно** использовать однофазные гормональные контрацептивы или чистые гестагены. Непременным условием эффективности лечения является непрерывное введение препаратов. Частота беременности после комбинированной терапии достигает 65%. К сожалению, опасность рецидива остается.

**Х и р у р г и ч е с к о е л е ч е н и е э н д о м е т р и о з а** применяют при узловатых формах аденомиоза, сочетании диффузной формы аденомиоза с миомой, аденомиозе III степени, при наличии эндометриоидных кист яичников и распространенном ретроцервикальном эндометриозе. Непременным условием эффективности хирургического лечения является применение гормонотерапии после операции в течение не менее 3—6 мес во избежание рецидивов, поскольку гарантии полного удаления эндометриоидных гетеротопии при наружном эндометриозе не **Может** быть.

Терапия отдельных форм эндометриоза. При эндометриозе шейки матки выбор метода лечения зависит от характера заболевания и возраста больной. При единичных гетеротопиях рекомендуется крио- или лазеродеструкция.

При эндометриозе шейки матки у молодых женщин назначают эстроген-гестагенные препараты, типа однофазных контрацептивов или норколута в течение 3—4 циклов.

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) диффузная форма первой стадии, как правило, клинических проявлений не имеет и почти никогда не диагностируется. Вторая и третья стадии требуют активной терапии. Применяется даназол, гестринон, агонисты РГ ЛГ, при их отсутствии — норколут. Препараты применяют в непрерывном режиме. Лечение аденомиоза особенно эффективно в перименопаузальном возрасте. Нельзя, однако, забывать, что с возрастом частота противопоказаний к названной терапии увеличивается. Ожирение, гипертензия, варикозные расширения вен и т. д. чаще наблюдаются у

женщин старше 45 лет. Учитывая эти обстоятельства, в климактерическом возрасте чаще используются методы хирургического лечения, особенно при выраженных клинических проявлениях. При аде ном и -озе IV степени распространения большие подлежат оперативному лечению. При менее распространенных формах аденомиоза в сочетании с сопутствующей гинекологической патологией (миомы, опухоли придатков, атипическая гиперплазия эндометрия, тяжелая дисплазия шейки матки) показано оперативное лечение. При узловой форме аденомиоза лечение только оперативное, причем у женщин детородного возраста (до 35 лет) возможны консервативные органосберегающие операции. Женщинам пременопаузального возраста при отсутствии противопоказаний можно назначать препараты андрогенов пролонгированного действия: сустанон-250, омнадрен. Препараты вводят один раз в месяц, лечение проводят в течение 3—4 месяцев.

Симптомы вирилизации (гипертрихоз, огрубение голоса) проходят в течение месяца после прекращения лечения.

**Н а р у ж н ы й э н д о м е т р и о з .** Эндометриоидные кисты яичников подлежат удалению хирургическим путем. Иссекаются также (резекция яичников в пределах здоровой ткани) очаги эндометриоза, не образовавшие единую полость (кисту). После операции назначают даназол по 400 мг в день непрерывно или норколут по 5 мг в день в течение. 3—6 мес.

Ретроцервикальный эндометриоз в I—II стадии распространения поддается гормонотерапии довольно успешно. Эстроген-гестагенные препараты применяют с 5-го по 25-й день цикла или в непрерывном режиме в течение полугода. Очень эффективен данол (даназол), назначаемый непрерывно по 400 мг в день в течение 6—8 мес.

При распространенной форме ретроцервикального эндометриоза (III—IV стадии) требуется длительное лечение с постоянным контролем гемостазиограммы, функций печени и других органов. В обязательном порядке проводят ректороманоскопию, потому что эндометриоз данной локализации может распространиться на прямую кишку. Н.Д.Селезнева и соавт. (1984) рекомендуют оперативное лечение ретроцервикального эндометриоза уже при II степени распространения процесса, причем иссечение пораженных тканей комбинируют с воздействием расфокусированного луча лазера или криодеструкцией ложа эндометриоза [Адамян Л.В., 1992].

При «малых» формах эндометриоза (мелкие, нередко точечные гетеротопии на поверхности яичника, серозной оболочке матки и ее труб, брюшине малого таза) производят электрокоагуляцию или вапоризацию эндометриоидных гетеротопий в процессе лапароскопии. После этой операции назначают гестагены в течение 6 мес или даназол по 300—400 мг/сут в течение 6 мес; по показаниям проводят контрольную лапароскопию.

Перед оперативным лечением эндометриоза рекомендуется применение даназола или гестагенов в течение 1—2 мес, что способствует локализации процесса, уменьшению перифокального воспаления и частично спаечного процесса.

После хирургических вмешательств рекомендуется проведение восстановительного лечения. Оно осуществляется при помощи физиотерапии, которую начинают через 8—10 дней после операции. Рекомендуют [Стругацкий В.М., Стрижаков А.Н., 1980] электрофорез йода и цинка синусоидальным модулированным или флюктуирующим током (примерно 15 процедур).

Ценными являются рекомендации по профилактике побочных действий гормонотерапии эндометриоза [Баскаков В. П. и др., 1983]. В целях предупреждения отрицательного влияния длительной гормонотерапии на органы желудочно-кишечной и гепатобилиарной систем рекомендуется назначение средств, поддерживающих функции этих органов.

Если в анамнезе есть указания на гепатит, холецистит, панкреатит, лечение препаратами, поддерживающими функции указанных органов, начинают одновременно с гормонотерапией эндометриоза. В пищевой режим включают витамины, творог, овсяную кашу и другие липотронные компоненты рациона, по согласованию с терапевтом и под его контролем применяют отвары желчегонных трав и другие средства. По показаниям назначают панкреатин, фестал и другие препараты, поддерживающие функцию поджелудочной железы. Больным язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, гастритом в период гормонотерапии рекомендуют применять метилурацил (по 0,5 г 3—4 раза в день), облепиховое масло (по 1 чайной ложке 2—3 раза в день). При желчно-каменной болезни гормонотерапию проводят после холецистэктомии; предшествует лечению гормонами удаление варикозно расширенных вен на ногах.

Если эндометриоз сопутствует анемии, то лечение гормонами сочетается с применением гемостимулирующих препаратов железа; при наличии гипопроteinемии вводят комплексы аминокислот, гидролизаты белков. Гормонотерапию проводят в сочетании с другими методами патогенетической терапии. К ним относятся средства, воздействующие на нервную систему, в частности на эмоциональные реакции больной, устраняющие боль, уменьшающие перифокальные воспалительные процессы и их последствия (рубцы, сращения).

Опыт показывает, что у большинства больных эндометриозом отмечаются невротические нарушения, проявляющиеся часто в виде отрицательных эмоций и неадекватного отношения к своему заболеванию. Эмоциональное напряжение способствует появлению нейро-эндокринных расстройств, изменению функций симпатико-адреналовой и гипофизарно-адреналовой системы [Карвасарский Б.Г., 1985]. Поэтому психотерапия является важным звеном комплексной патогенетической терапии эндометриоза. Большое значение имеет создание правильного отношения ко всем проявлениям болезни и психологическая подготовка к продолжительному лечению, а также правильная оценка результатов лечения. При необходимости назначают «малые» транквилизаторы, препараты валерианы, пустырника и др. Болеутоляющие средства и методы являются важной составной частью комплексной терапии эндометриоза. Известно, что боль, являясь сигналом возникновения патологических процессов, становится при длительном существовании патогенным фактором, оказывающим отрицательное действие на многие функциональные системы организма.

Болеутоляющими являются правильно проводимая гормональная терапия, показанные методы физиотерапии, иглорефлексотерапии.

При недостаточном болеутоляющем эффекте применяют ненаркотические анальгезирующие средства, к которым относятся производные салициловой кислоты (натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота и др.) и препараты, тормозящие синтез простагландинов (индометацин, бутадион, напроксин).

Аллергические реакции, нередко возникающие у больных эндометриозом, являются показанием к назначению гипосенсибилизиру-

ющих препаратов (димедрол, дипразин, супрастин и др.)- Учитывая частоту сопутствующих эндометриозу воспалительных реакций, сопровождающихся образованием спаек и рубцов, показана физиотерапия.

В.М. Стругацкий и А.Н.Стрижаков (1980) применяли ультразвук в импульсном режиме при наружном эндометриозе, осложненном спаечным процессом, преимущественно в качестве метода предоперационной подготовки больной. Для усиления фибролитического эффекта **И** предупреждения вызываемой ультразвуком стимуляции эстрогенной функции яичников авторы одновременно назначали продолжительный курс (20—25 процедур) сочетанного электрофореза йода **И** цинка. При нерезко выраженных спаечных изменениях применяли только курс сочетанного электрофореза йода и цинка. Во время последующих хирургических вмешательств отмечалось размягчение спаечных структур, что облегчало техническое выполнение операций.

Электрофорез йода и цинка применяют также при внутреннем эндометриозе тела матки; при недостаточном эффекте этого метода у больных с выраженными рубцово-спаечными процессами рекомендуют применять лечение постоянным магнитным полем [Городсков В.И., 1970; Шинкарева Л.Ф. и др., 1981]. Этот лечебный фактор активизирует микроциркуляцию, оказывает болеутоляющее действие, ускоряет обратное развитие инфильтратов.

Ряд авторов сообщают об успешном использовании радоновой воды в комплексной терапии эндометриоза. Радоновая вода применяется в виде общих ванн, микроклизм, влагалищных орошений [Баскаков В.П., 1983].

Больным, страдающим меноррагией, применяют утеротонические средства (стиптицин, эрготал и др.). Лечебное питание оказывает большое влияние на успех терапии эндометриоза. Диета рекомендуется в соответствии с характером сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, расстройств обмена веществ (ожирение, истощение), но при всех обстоятельствах она должна быть богатой витаминами (фрукты, овощи, соки).

## БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

Бесплодие — неспособность зрелого организма к зачатию. Бесплодный брак — это отсутствие беременности после 12 мес регулярной половой жизни без предохранения. Частота бесплодного брака, по данным разных авторов, колеблется от 10—15 до 18—20%.

Различают также первичное и вторичное бесплодие, женское и мужское. Первичное женское бесплодие — бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности; вторичное — беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

### 7.1. ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Женское бесплодие — это неспособность женщины к зачатию в репродуктивном возрасте.

Различают первичное, вторичное и абсолютное женское бесплодие.

Абсолютное женское бесплодие означает, что возможность беременности полностью исключена (отсутствие матки, яичников и другие аномалии развития половых органов).

Принято различать следующие причины женского бесплодия:

- 1) расстройство овуляции — 35—40 %;
- 2) трубные факторы — 20—30 %;
- 3) различные гинекологические заболевания — 15—25 %;
- 4) иммунологические причины — 2%.

Выделение этих основных групп не всегда может объяснить все причины бесплодия, поэтому выделена группа больных с так называемым необъяснимым бесплодием, причину которого применяемыми методами исследования установить не удается.

**7.1.1.** Эндокринное бесплодие. Частота этой формы бесплодия колеблется от 4 до 40 % [Гуртовая Н.Б., 1984; ВОЗ, 1985, и др.]. Т.А.Федорова (1986) считает, что использование современных методов исследования позволяет снизить частоту «необъяснимого» бесплодия от 7,6 до 4,8 %.

Эндокринное бесплодие — это бесплодие, характеризующееся нарушением процесса овуляции.

Ановуляция — одна из наиболее частых причин бесплодия. Хроническая ановуляция — гетерогенная группа патологических состояний, характеризующихся нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Многообразие клинических, биохимических, морфологических нарушений характерно для этого состояния. Клинический спектр представлен дисфункциональными маточными кровотечениями, олигоменореей, аменореей, при наличии или отсутствии галактореи, гирсутизма, а в ряду случаев вирилизации. Содержание в крови андрогенов и ЛГ при ановуляции может быть как нормальным, так и достигать высоких цифр. Размеры

яичников также варьируют в широких пределах — от нормальных до увеличенных в несколько раз. Н. И. Бескровная и соавт. (1987), обследовав 1000 женщин с бесплодием, показали, что регулярный менструальный цикл наблюдается у 33,2 %, нерегулярный — у 23,6 %, аменорея — у 43,2 % из них.

Типичными синдромами, объединяющими такие симптомы, как бесплодие, аменорея, олигоменорея и ановуляторные циклы, являются синдромом поликистозных яичников, постпубертатная форма адреногенитального синдрома, различные формы гиперпролактинемии, гиперандрогении, послеродовой нейроэндокринный синдром и другие синдромы, изложенные в различных главах руководства.

**Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ).** Понятие о НЛФ четко не определено, хотя существует довольно давно. Это нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичника. Недостаточный синтез прогестерона ведет к недостаточной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием либо спонтанным выкидышем в I триместре беременности.

Известно, что в фолликулярную фазу менструального цикла продукция прогестерона практически постоянно остается на низком уровне. Увеличение его концентрации начинается за 1—2 дня до овуляции и достигает самой высокой концентрации на 7—8-й день лютеиновой фазы цикла. Полагают, что механизмы, контролирующие функцию желтого тела, включают факторы, вырабатываемые самим желтым телом, и внеовариальные факторы. К ним относятся белки, пептиды, стероиды и ПГ, действующие независимо друг от друга и совместно. Существенная роль в регуляции функции желтого тела принадлежит также окситоцину, вазопрессину, особенно в комбинации с ЛГ, ПРЛ, эстрогенами или ПГ. Влияние РГ ЛГ на функцию желтого тела до настоящего времени неясно, хотя имеются данные об ингибирующем его действии.

Частота НЛФ среди причин бесплодия составляет 3—12,5—25,2 % [Орлова В.Т., Сафарьян Г.М., 1985; Giambersio A., Lomeo A., 1986], Н. И. Бескровная и соавт. (1987) на большом клиническом материале показали, что при бесплодии и регулярном менструальном цикле НЛФ отмечалась у 46,6 % женщин, при олигоменорее — у 51,3 %.

#### Причины НЛФ:

1. Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, возникающая после физического и психического стресса, травм, нейроинфекции и др. Установлено, что при НЛФ уровень ФСГ ниже, чем у здоровых женщин [Rosenbaum H., 1985; Chong S., 1987]. Видимо, немаловажную роль в развитии НЛФ играют р-ЭНД, блокирующие пульсирующую секрецию РГ ЛГ. В ответ на стресс усиливается выделение АКТГ, Р-ЭНД, р-липопротеина. По-видимому, может играть роль и изменение характера пульсирующей секреции РГ ЛГ. Амплитуда импульсов РГ ЛГ в лютеиновой фазе менструального цикла достоверно выше, чем в фолликулярной, а частота импульсов, наоборот, становится реже во второй фазе цикла.

2. Гиперандрогения яичникового, надпочечникового или смешанного генеза.

3. Функциональная гиперпролактинемия. НЛФ может развиваться в результате влияния высоких концентраций пролактина на секрецию и освобождение гонадотропных гормонов, а также ингибировать стероидогенез в яичниках. Нередко у женщин с НЛФ гиперпролактинемия сочетается с гиперандрогемией [Атаниязова О.А. и др., 1988].

4. Затяжной воспалительный процесс в придатках матки.

5. Патология желтого тела, обусловленная биохимическими изменениями в перитонеальной жидкости (повышенное содержание простагландинов и их метаболитов, макрофагов, пероксидазы и др.).

6. Гипо- или гипсртиреоз.

**Д и а г н о з .** Основным симптомом НЛФ могут быть бесплодие или скудные кровянистые выделения за 4—5 дней до начала менструации. При постановке диагноза применяют следующие методы.

1. Традиционным методом является измерение базальной температуры. При нормальной функции желтого тела продолжительность лютеи и новой фазы составляет 11—14 дней независимо от продолжительности менструального цикла. НЛФ характеризуются укорочением второй фазы цикла, и разница температуры в обе фазы цикла составляет менее 0,6 °С. Этот тест не всегда объективен для суждения об НЛФ, так как при определении уровня прогестерона в плазме крови и биопсии эндометрия может быть явное несоответствие уровня прогестерона и выраженности секреторных изменений в эндометрии.

2. Оценка уровня прогестерона в крови, определение экскреции прегнандиола с мочой. Начинают исследование не ранее 4—5-го дня подъема ректальной температуры, так как пик синтеза прогестерона приходится на 7—8-й день после овуляции. При НЛФ уровень прогестерона снижен. Идеальным является определение его уровня в течение второй фазы менструального цикла 3—5 раз. Уровень прогестерона в плазме крови 9—80 нмоль/л и прегнандиола в моче более 3 мг/сут является показателем удовлетворительной функции желтого тела.

3. При биопсии эндометрия, проводимой за 2—3 дня до начала менструации, выявляется недостаточность секреторной трансформации эндометрия. Она обнаруживается у половины женщин с бесплодием и типичной двухфазной ректальной температурой и примерно у 70 % женщин с атипичной двухфазной кривой базальной температуры [Neil V. et al., 1987].

Нормальный уровень прогестерона крови во вторую фазу цикла не является гарантией полноценной фазы секреции, так как может отмечаться нарушение рецепции на уровне эндометрия, поэтому при бесплодии показана биопсия эндометрия.

4. УЗ-сканирование роста фолликулов и толщины эндометрия в динамике менструального цикла позволяет предположить НЛФ.

5. Лапароскопия, произведенная после овуляции, позволяет наблюдать «стигму» на месте овулировавшего фолликула, хотя наличие овуляции еще не означает полноценную функцию желтого тела.

**Л е ч е н и е** можно начинать по типу заместительной терапии, а именно назначать раствор прогестерона во вторую фазу цикла за 10 дней до начала менструации. Беременность при этом отмечена более чем у 50 % женщин [Wentz A. et al., 1984]. Установлено, что норстероиды (норколут, премалут и др.) обладают лютеолитическим эффектом.

Хориальный гонадотропин предпочтительно вводить на 2—4—6-й день повышения базальной температуры по 1500—200 МЕ. Более раннее и позднее введение нецелесообразно: раннее введение может способствовать лютеинизации неовулирующего фолликула, позднее — оказать лютеолитическое действие. Введение ХГ\* можно сочетать с назначением кломифена либо пергонала, но под контролем уровня эстрадиола крови или УЗ-сканирования.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты назначают в

целях geboud-эффекта в течение 2—3 куреов. Т.В.Овсянникова и И.А.Мануйлова (1982) получили положительный эффект у 30 % женщин при этом методе лечения.

Кломифен по обычной схеме: с 5-го по 9-й день цикла по 50 мг, при недостаточном эффекте дозу можно увеличить до 100—150 мг/сут. Эффект терапии отмечен у 16—33 % больных [Grossman E. et al., 1986].

Кломифен с 5-го по 9-й день цикла, ХГ по 2000—3000 МЕ на 2—4—6-й день повышения базальной температуры.

Пергонал в сочетании с ХГ [Мануйлова И.А., Пахомова И.А., 1984].

При гиперпролактинемии рекомендуется лечение парлоделом по 2,5—7,5 мг/сут в течение 4—6 циклов.

При гиперандрогении назначают дексаметазон по 0,25—0,5 мг/сут, дексаметазон с кломифеном.

ГМ.Овакимян (1987) отметила наступление беременности у 60 % больных с НЛФ. При НЛФ, обусловленной латентной гиперпролактинемией и гиперандрогенией, рекомендуется лечение дексаметазоном по 0,75 мг/сут в течение 10 дней, затем по 0,5 мг/сут и парлоделом по 2,5 мг/сут [Netter A., Lambert A., 1985].

Имеются сообщения о благотворном влиянии терапии НЛФ люлиберином подкожно в дозе 10 мкг каждые 2 ч и внутривенно в дозе 5 или 20 мкг соответственно каждые 2 или 3 ч [Mason P. et al., 1984].

Имеются сообщения о лечении НЛФ с помощью блокаторов простагландинов (индометацин, напроксин); беременность наступила у 47,5 % женщин [Хачикян М.А., 1984].

В заключение следует отметить, что НЛФ — это мультифакториальное патологическое состояние, ведущее к бесплодию. Поэтому и лечение его довольно сложно, эффективность лечения повышается при выяснении причины НЛФ и проведении патогенетической терапии.

**Профилактика** заключается в предупреждении тех патологических состояний, которые способствуют развитию НЛФ.

**Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром).** Это преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия. Основным клиническим симптомом является бесплодие.

Частота ЛНФ-синдрома при необъяснимом бесплодии колеблется от 12-17 до 31 % [Гуртова Н.Б., 1982; Федорова Т.А., 1986].

Причина не установлена. Существует точка зрения, что этот синдром может быть случайным явлением и встречается не в каждом цикле и что в его возникновении могут играть роль стресс и гиперпролактинемия.

С. Hamilton и соавт. (1986) у 50 % женщин с бесплодием воспалительного генеза не наблюдали разрыва доминантного фолликула, хотя размеры его достигали 35 мм, а затем постепенно уменьшались. Установлена также разница в уровнях прогестерона крови в овуляторном цикле и при ЛНФ-синдроме. Другие авторы не установили существенной разницы в уровнях прогестерона при овуляторных циклах и при ЛНФ-синдроме, поэтому рекомендуют обязательную оценку роста фолликула с помощью УЗ-сканирования [Hochschild F. et al., 1984].

Немаловажную роль в развитии ЛНФ-синдрома фолликула



играют гиперандрогения, особенно ее субклинические формы [Гуртовая Н.Б. и др., 1983].

Отмечена высокая коррелятивная зависимость между повышенным содержанием тестостерона, кортизола и высокой частотой выявления эндометриоза яичников, ЛНФ-синдрома и гирсутизма [Дошанова А.М., 1984]. Вместе с тем, М. Dhont и соавт. (1984) ставят под сомнение связь эндометриоза с ЛНФ-синдромом. Видимо, немаловажную роль в его-развитии играют обменные нарушения в самом яичнике, характеризующиеся нарушением синтеза гормонов, ингибинов, статинов, кининов и пр.

**Д и а г н о з.** Наиболее информативными являются ультразвуковая эхография в течение менструального цикла и лапароскопия, производимая во вторую фазу цикла.

Первые УЗ-признаки растущего фолликула выявляются на 9—12-й день менструального цикла. Наибольшие размеры фолликулов определяются перед овуляцией (20 мм в диаметре) и в стимулированном цикле (30 мм). Прирост диаметра фолликула в день составляет 2—3 мм. Эхографический признак овуляции — отсутствие избрания фолликула в середине цикла [Стыгар А.М., 1984].

Медленное постепенное сморщивание фолликула — «плато эффект фолликула» — является эхографическим симптомом ЛНФ-синдрома [Гуртовая Н.Б., 1982; Побединский Н.М. и др., 1984].

Лапароскопия: лютеинизированный неовулировавший фолликул характеризуется наличием геморрагического тела без овуляционной стигмы.

**Л е ч е н и е.** Специального лечения ЛНФ-синдрома не существует, так как этиология и патогенез не установлены. Беременность у больных с ЛНФ наступает одинаково часто на фоне лечения кломифеном и без него [Cheesman K. и др., 1983].

Итак, причин эндокринно-обусловленного бесплодия множество. Частым симптомом этой формы бесплодия является ановуляция. В настоящее время существует 5 основных методов лечения ановуляции:

1) стимуляция овуляции при гиперпролактинемии достигается назначением парлодела (по 1,25—2,5 мг/сут); после нормализации уровня пролактина назначают кломифен, ХГ, иергонал,

2) при дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы с ановуляцией, низким уровнем ЛГ, положительным гестагеновым тестом применяют кломифен, ХГ, пергонал;

3) при выпадении отдельных функций гипоталамо-гипофизарной системы с низким уровнем эстрогенов, отрицательным гестагеновым тестом проводят терапию ХГ, цергоналом; лишь при реактивности гипофиза предпринимают попытку использования РГ ЛГ;

4) при гиперандрогемии надпочечникового генеза требуется назначение кортикостероидов в сочетании с кломифеном, ХГ или пергоналом;

5) при яичниковой гиперандрогемии с высоким уровнем экскреции эстрогенов, ЛГ и поликистозом яичников используют гестагены в сочетании с кломифеном или с пергоналом и ХГ, а также РГ ЛГ и его агонисты, позволяющие стимулировать созревание фолликулов в яичниках.

Анализ результатов терапии эндокринного бесплодия показывает, что частота наступления беременностей после стимуляции овуляции кломифеном (кломистилбегитом) варьирует в широких пределах (30—40 % наблюдений). Овуляция возникает значительно чаще

(70—90 %), чем беременность. Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии препарата на репродуктивную систему, выражающемся в снижении способности транспортировать или удерживать яйцеклетку, сперматозоиды или эмбрион на ранних стадиях развития. Потенциально антиэстрогенный эффект кломифена может проявляться на уровне шейки матки (снижение секреции шеечной слизи) и на уровне эндометрия, что затрудняет имплантацию плодного яйца [Diamond M. et al., 1986]. Стимуляция овуляции с помощью кломифена может приводить и к недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Прерывание беременности после стимуляции овуляции кломифеном наступает у 24—38,7 % женщин [Памфамиров Ю.К. и др., 1987; Scialli A., 1986]. Многоплодная беременность наступает в 8—13 % наблюдений. Поздний токсикоз беременных наблюдается у 21,9 % женщин, несвоевременное излитие околоплодных вод — у 36,6 %, аномалии родовой деятельности — у 24,6 %, гипоксия плода — у 22,6 %. Следовательно, и частота оперативных вмешательств довольно высокая — 24,6 % [Памфамиров Ю.К. и др., 1987].

При комбинированном применении кломифена и гонадотропинов частота наступления беременности увеличивается до 30—70 %, а частота самопроизвольных выкидышей снижается до 14 % [Ruis Velasco V., Folis J., 1984, и др.].

Комбинированное применение кломифена с дексаметазоном при гиперандрогении способствует наступлению беременности у 40—60 % женщин [Овакимян Г.М., 1987; Атанязова О.А., 1987].

При стимуляции овуляции гонадотропинами частота наступления беременности варьирует в широких пределах — от 20 до 45 % [Мануйлова И.А. и др., 1979], частота невынашивания беременности составляет около 20 %. Многоплодная беременность наступает у 11—42 % женщин. Частота пороков развития плода не выше, чем в популяции [Zrubek H. et al., 1984; Scialli A., 1986].

Таким образом, женщины с эндокринными формами бесплодия представляют группу риска неблагоприятного течения и исхода беременности и родов. Данные о состоянии потомства довольно разноречивы. Частота наступления беременности при эндокринном бесплодии и исход ее зависят от многих факторов: возраста женщины, длительности бесплодия, глубины поражения эндокринной функции репродуктивной системы, состояния других органов и систем организма, социального положения женщины и др.

Ранее полагали, что лечение бесплодия следует проводить соматически здоровым женщинам только до 35-летнего возраста. В настоящее время, в связи с успехами в антенатальной диагностике, стимуляция овуляции возможна и в позднем репродуктивном возрасте. Однако риск для матери и ребенка высок. При наступлении беременности после стимуляции овуляции женщины нуждаются в тщательном обследовании (клиническом, УЗИ, гормональном) и наблюдении с самых ранних сроков ее, при необходимости — в условиях стационара. При доношенной беременности вопрос о тактике ведения родов также решается индивидуально с учетом возраста женщины, исхода предыдущих беременностей, продолжительности бесплодия и лечения.

**7.1.2. Трубное и перитонеальное бесплодие.** Трубное бесплодие обусловлено анатомо-функциональными нарушениями маточных труб. Трубное бесплодие составляет 30—74 % [Побединский Н.М., 1975; Пшеничникова Т.Я., 1991; Пепперел Дж., 1983]. Причиной перитонеального бесплодия является спаечный процесс в малом тазу при

проходимости одной или обеих маточных труб. В структуре женского бесплодия частота перитонеальных форм варьирует в широких пределах — от 9,2 до 34 % [Волобуев А.И. и др., 1982; Тульчиева Г.В., 1988; Moelock F. et al., 1984].

**Физиология маточных труб.** Маточные трубы имеют сложную нейрогормональную регуляцию, направленную на обеспечение транспортной функции в системе репродукции. Физиологические процессы, происходящие в маточных трубах, обеспечивают прием сперматозоидов и яйцеклетки, питание и транспорт гамет и эмбриона. Слишком быстрое или медленное перемещение эмбриона может отразиться на его дальнейшем развитии. Каждый из 3 анатомических отделов маточных труб находится под особым нейрогормональным контролем.

Важными механизмами в приеме яйцеклетки и перемещении гамет являются сокращение фимбрий и мышц, движение ресничек и ток жидкости. В эксперименте установлено, что в преовуляторные дни по мере увеличения концентрации  $E_2$  увеличивается восходящий ток жидкости через трубно-маточный и овариальный концы труб. Во время овуляции он имеет обратное направление.

А.И.Волобуев (1985), используя методику внутрибрюшинного введения радиоактивного золота, изучал нисходящий изоперистальтический ток жидкости по маточным трубам и его гормональную регуляцию. Изоперистальтический ток жидкости по маточным трубам автор обнаружил в периовуляторные дни цикла и лютеиновую фазу. Наиболее часто ток выявляется на 3-й и 4-й день после овуляции, когда открывается трубно-маточный сфинктер и оплодотворенная яйцеклетка проникает в полость матки. Зависимость между характером тока жидкости в маточных трубах и концентрацией половых гормонов в перитонеальной жидкости выявить не удалось.

В то же время перитонеальная жидкость попадает в просвет трубы в незначительном количестве, и проникновение радионуклида из перитонеальной жидкости в маточную трубу, а затем во влагалище во время радионуклидного исследования отражает работу реснитчатого аппарата ампулярного отдела трубы и тока самой трубной жидкости. Основу жидкости в маточной трубе составляет секрет и транссудат самой трубы, а не перитонеальная жидкость. Очевидно, проникающее в просвет трубы небольшое количество перитонеальной жидкости меньше воздействует на стероидные рецепторы маточной трубы, чем циркулирующая в ее тканях кровь. Возможно, перитонеальная жидкость является гормональным депо, необходимым в большей степени для обменных процессов в самих яичниках, нежели для транспортной функции маточных труб.

Скорость изоперистальтического тока жидкости в маточных трубах в большей степени зависит от соотношения половых гормонов в течение менструального цикла, чем от абсолютной величины концентрации гормонов в крови. Таким образом, нисходящий ток жидкости находится под сложным гормональным влиянием, механизм которого изменяется в зависимости от дня менструального цикла. Это в свою очередь связано с тем, что в формировании жидкости внутриматочной трубы принимает участие ряд физиологических механизмов, важнейшими из которых являются движения микроворсин реснитчатого эпителия слизистой оболочки маточной трубы, сокращения ее мышечного слоя, функциональная интеграция ампулярно-истмического и трубно-маточного соединений трубы.

Во время овуляторной и преовуляторной фаз, когда гладкая мус-

кулатура маточных труб находится под доминирующим влиянием эстрогенов, в перешейке трубы образуется блок, препятствующий попаданию незрелой оплодотворенной яйцеклетки в неподготовленный эндометрий. В преовуляторный пик секреции эстрогенов общий тонус маточной трубы достигает максимума, она почти не расслабляется. В фолликулярной фазе цикла тонус трубно-маточного отдела снижен, а истмико-ампулярного отдела трубы повышен. В начале второй фазы цикла отмечается повышение тонуса истмико-ампулярного сфинктера трубы. Это способствует тому, что яйцеклетка в течение 24 ч находится в истмико-ампулярном отделе, где происходят ранние стадии ее деления. Оплодотворенная яйцеклетка находится внутри маточной трубы в течение 2—3 дней.

Принято выделять 2 основные формы трубного бесплодия: нарушение функции маточных труб и органическое поражение маточных труб. К функциональным расстройствам относится нарушение сократительной активности маточных труб: гипертонус, гипотонус, дискоординация. Органические поражения маточных труб включают непроходимость, спайки, пере крут, стерилизацию и пр.

Н а р у ш е н и е ф у н к ц и и м а т о ч н ы х т р у б . К нарушению функции маточных труб приводят многочисленные причины: хронический психологический стресс по поводу бесплодия, нарушение синтеза половых гормонов и особенно их соотношения, простагландинов, нарушение глюкокортикоидной функции коры надпочечников и симпатико-адреналовой системы, увеличение метаболитов простагличина и тромбосана  $A^2$  [Побединский Н.М. и др., 1983; Волобуев А.И. и др., 1985; Drake H. et al., 1981]. По данным А.И.Волобуева и В.Г.Орловой (1985), выраженные нарушения сократительной активности маточных труб отмечаются на фоне гиперандрогении, причем при субклинической форме надпочечниковой гиперандрогении они выражены больше, чем при смешанной яичниково-надпочечниковой гиперандрогении. Доказательством этому является тот факт, что у 54 % женщин трубная беременность наступает на фоне различных гормональных дисфункций, причем у 40 % из них установлена надпочечниковая гиперандрогения (Теодорика З., 1982).

Безусловно, воспалительные процессы в маточных трубах и в области малого таза отражаются на функциональной активности маточных труб.

О р г а н и ч е с к и е п о р а ж е н и я м а т о ч н ы х т р у б сопровождаются их непроходимостью. Причинами могут быть: воспалительные заболевания половых органов, нельвио- или общий перитонит, аппендицит с последующей аппендэктомией (см. главу 5); оперативные вмешательства на внутренних половых органах (миомэктомия, резекция яичников, перевязка маточных труб и др.); послеродовые осложнения — воспалительные и травматические; полипы, эндометриоз маточных труб и другие формы наружного эндометриоза; аппендэктомия.

В. Mueller и соавт. (1986) обследовали 279 женщин с трубным бесплодием и 957 фертильных женщин с аппендэктомией в анамнезе. Они не выявили увеличения частоты трубного бесплодия после неосложненной аппендэктомии, однако после перфоративного аппендицита трубное бесплодие развивается в 3—5 раз чаще, чем у женщин без аппендицита.

П е р и т о н е а л ь н а я ф о р м а б е с п л о д и я развивается как следствие воспалительных заболеваний в половых органах, после оперативных вмешательств на половых органах, органах малого таза

и брюшной полости. Установлена прямая зависимость степени распространности спаечного процесса в малом тазу от количества проведенных гидротубаций, а также роль масляных растворов, используемых при ГСГ [Туйчева Г.В., 1988].

**Д и а г н о с т и к а т р у б н о г о б е с п л о д и я .** Прежде всего имеет значение анамнез: указания на хронические воспалительные заболевания половых и других органов и систем (хронический тонзиллит, колит, пиелонефрит, аппендицит), особенности течения иослеабортных, послеродовых, послеоперационных периодов; наличие синдрома тазовых болей, боли при половом сношении, альгодисменорея; характер предшествующей контрацепции и длительность ее применения; частота половых сношений, смена партнеров, воспалительные заболевания у партнеров, характер белей.

Среди методов специального исследования применяют бактериологическое, кольпоскопию, гистеросальпингографию, рентгенокимографию, кимографическую пертубацию, радиоизотопное сканирование, лапароскопию, микробиопсию маточных труб и др.

Гистеросальпингография (ГСГ) является одним из основных методов диагностики при подозрении на непроходимость маточных труб; ГСГ может дать относительную информацию и о спаечном процессе в малом тазу. Предпочтение отдают проведению ГСГ водными растворами и в первую фазу цикла. Во вторую фазу менструального цикла иногда выраженные секреторные изменения в эндометрии могут явиться препятствием для прохождения контрастного вещества. Временная блокада прохождения контрастного вещества в интрастициальной части маточной трубы может быть вызвана слизистой пробкой, сгустком фибрина, аллергическим отеком слизистой оболочки. R. Eckard, W. Niederland (1986) предложили проводить ГСГ с одновременным измерением внутриматочного давления с помощью специального шеечного приспособления. Предлагаемый метод является высокоинформативным при проведении дифференциальной диагностики между функциональной и органической причиной непроходимости.

Наиболее информативным методом является лапароскопия, которую проводят при сомнительных данных ГСГ, а также при бесплодии неясного генеза. Лапароскопию выполняют через 1—3 мес после ГСГ и через 6 мес при нормальных данных ГСГ.

В последние годы некоторые исследователи начинают обследовать женщин по поводу бесплодия с лапароскопии с выполнением хромосальпингоскопии метиленовым синим. Применение лапароскопии показало, что частота ложноотрицательных результатов ГСГ составляет 13—17% [Савельева Г.М., 1986; Snouder E. et al., 1984]. Высокая частота ложноположительных результатов диагностики при ГСГ отмечена при наличии проксимальной и частичной дистальной окклюзии маточных труб, а также перитонеальных спаек.

Диагностическая ценность лапароскопии увеличивается при применении гибкого эндоскопа для ампулосальпингоскопии. После проведения этого исследования установлено, что данные рентгенологической интерпретации состояния ампулярного отдела маточных труб были ошибочными в 40% наблюдений. Почти в половине случаев бесплодие объяснялось спайками между складками слизистой оболочки маточных труб [Cornier E., Delafontaine D., 1985]. Использование гибкого эндоскопа для сальпингоскопии в ряде случаев может иметь терапевтический эффект. Катетеризация маточных труб под лапароскопическим контролем позволяет довольно легко обнаруживать и

устранять межфимбриальные спайки, просматриваемые при обычной лапароскопии. Этот метод помог установить и устранить спайки у 32% женщин [Nordenskjuld, Algern, 1984].

Выделяют 4 степени поражений фимбриального отдела маточных труб [Donner J., Casanas-Roux F., 1986] — от сужения, окклюзии до образования гидросальпинкса.

В диагностике перитонеальной формы бесплодия важную роль играют данные анамнеза, указания на перенесенные воспалительные заболевания, оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости. Особого внимания заслуживают частые инвазивные процедуры: ГСГ, гидротубации, кимопертубации, диагностические выскабливания. Признаки спаечного процесса (ограничение подвижности и изменение положения матки, укорочение сводов влагалища, тяжесть в области придатков матки) позволяют заподозрить перитонеальную форму бесплодия. По данным ГСГ, такими признаками являются проходимость одной или обеих труб, отклонение тела матки, неправильное расположение маточных труб, наличие четко очерченных осумкованных полостей. При кимопертубации отмечаются изменения сократительной активности маточных труб — снижение, отсутствие или дискоординация у 75% больных [Гуйчева Г.В., 1988]. Наиболее достоверным и информативным методом исследования является лапароскопия. S.Hulka (1978) разработал классификацию, основанную на степени вовлечения в спаечный процесс придатков. При I и II степени распространения спаечного процесса обнаруживают пленчатые, легко разрывающиеся сращения вокруг маточных труб и яичников. При III и IV степени распространения спаечного процесса в малом тазу спайки чаще бывают плотными, они снабжены сосудами, трудно поддаются разделению; в патологический процесс вовлечены матка, кишечник, сальник. Таким образом, диагностическая ценность двуручного гинекологического исследования, кимографической пертубации, ГСГ высока лишь при выраженных спаечных процессах в малом тазу. Для диагностики менее выраженных процессов необходима лапароскопия.

Лечение функционального трубного бесплодия (без анатомических изменений) предполагает использование психотерапии, аутосуггестии, седативных средств, транквилизаторов, спазмолитических препаратов, блокаторов простагландинов и нитратов (напросин, индометацин) в предовуляторные дни цикла, коррекцию гормональных нарушений. Широкое применение нашла бальнеотерапия — сероводородные ванны [Волобуев А.И. и др., 1985] и преформированные физические факторы — ультразвук в импульсном режиме, электростимуляция маточных труб.

Лечение трубного бесплодия при органических поражениях маточных труб довольно сложное. Применяют как консервативное, так и оперативное лечение. Консервативная терапия, применяемая при лечении хронического воспаления придатков матки, недостаточно эффективна. При длительном консервативном лечении развиваются грубые анатомо-функциональные нарушения в трубах: дистрофические изменения, срастание складок слизистой оболочки, развитие соединительной ткани в слизистом и мышечном слое; нарушается рецепторный аппарат, чувствительность которого к гормонам и без того снижена вследствие хронического воспаления, что обуславливает нарушение процессов стероидогенеза [Крылов В.С. и др., 1985; Wallach E., 1983].

По данным А.И.Мацуева (1973), гормональные изменения выявляются у 73,5% больных, страдающих трубным бесплодием.

При отсутствии эффекта от комплексной консервативной терапии трубного бесплодия в течение 1,5—2 лет показано применение хирургических, в частности микрохирургических, методов лечения. Однако в настоящее время, к сожалению, чаще всего для такого лечения направляют больных в возрасте старше 30 лет с большой давностью заболевания [Крылов В.С. и др., 1985], что снижает эффективность данного метода. По-видимому, требует пересмотра тактика лечения гидротубациями. Общеизвестна их малая эффективность при окклюзии маточных труб в интерстициальном и истмическом отделах. Тем не менее в подобных случаях нередко продолжает применяться гидротубация в течение длительного времени. Эти процедуры часто проводят без соответствующего технического оснащения и контроля давления, под которым вводится лекарственная смесь, что приводит к повреждению стенки трубы. Использование гидротубации при сактосальпинксах не оправданно: размеры их только увеличиваются в процессе подобного лечения, а функция трубы еще более ухудшается [Крылов В.С. и др., 1985].

Абсолютным противопоказанием к микрохирургическим пластическим операциям на маточных трубах при трубном бесплодии считают туберкулез половых органов; относительными противопоказаниями — возраст больной старше 35 лет, длительность трубного бесплодия более 2—3 лет и бесперспективное консервативное лечение более 1,5—2 лет, частые обострения воспалительного процесса в придатках матки и недавно (до года) перенесенный острый воспалительный процесс, наличие больших гидросальпинксов, при удалении которых остается не более 5 см трубы, выраженный (III степень) спаечный процесс в малом тазу [Стрижаков А.Н. и др., 1985].

Эффективность микрохирургии повышается при применении углекислого лазера [Barbot J. et al., 1985]. Успех микрохирургических пластических операций во многом зависит от правильного послеоперационного ведения больных, которое должно включать рассасывающую терапию — электрофорез цинка и меди, магнитотерапию, ультразвук, ферментные препараты, прямую электростимуляцию маточных труб после сальпингостомии, а также ранние гидротубации без гидрокортизона. [Иванюта Л.И. и др., 1985; Стрижаков А.Н. и др., 1985; Стругацкий В.М. и др., 1986; Щербинов А.Е., Шерстнев Б.Ф., 1986, и др.]. После операции рекомендуется контрацепция в течение 3—4 мес. В случае необходимости проводят гормональную коррекцию, а также терапию, направленную на восстановление сократительной активности маточных труб.

В последние годы благодаря внедрению в гинекологию микрохирургии частота наступления беременности после пластических операций на маточных трубах возросла до 30—60% [Савельева Т. М., 1986; Antouie J. et al., 1985, и др.]. Некоторые авторы рекомендуют после микрохирургических операций на маточных трубах проводить раннюю лапароскопию (через 6—30 дней) с целью лизиса послеоперационных спаек.

Довольно перспективной является оперативная лапароскопия, при которой возможно выполнение сальпингоовариолизиса, коагуляции эндометриоидных гетеротопии и других вмешательств [Пшеничникова Т.Я. и др., 1986; Gomel V., 1983, и др.].

Лечение перитонеальной формы бесплодия. Оптимальным является противовоспалительная терапия

(продигиозан, антибактериальные препараты, физические факторы). Отсутствие беременности в течение 6—12 мес после проведенного лечения является показанием к лапароскопии. При наличии операционного лапароскопа во время исследования производят разделение и коагуляцию спаек. По данным Г.В.Туйчевой (1988), применение эндоскопической хирургии способствовало наступлению беременности у 31% женщин, страдающих перитонеальной формой бесплодия.

При трубном бесплодии, обусловленном органическими изменениями, следует шире и на ранних стадиях использовать экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в матку.

**Профилактика** трубного бесплодия предусматривает профилактику и своевременное лечение воспалительных заболеваний половых органов супругов, рациональное ведение родов и послеродового периода, своевременную диагностику и лечение аппендицита.

Профилактика перитонеальной формы бесплодия включает предупреждение и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, рациональное ведение послеоперационного периода и раннюю реабилитацию после оперативных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, ограничение числа гидротубации и широкое использование водорастворимых веществ для производства ГСГ.

**7.1.3. Некоторые гинекологические заболевания как причина бесплодия.** В данном руководстве описан ряд гинекологических заболеваний и нейроэндокринных синдромов, частым симптомом которых является бесплодие. Поэтому считаем необходимым остановиться в данном разделе лишь на некоторых патологических состояниях, при которых наблюдаются нарушения анатомо-функционального состояния эндометрия и бесплодия.

Важную роль в процессах имплантации blastocysts играют структурно-функциональные взаимоотношения клеточных популяций стромы и сосудистого компонента эндометрия. В фазе пролиферации основную массу клеток стромы составляют юные, активно пролиферирующие фибробластоподобные клетки, а в поздней стадии секреции появляются децидуоподобные клетки [Беляева Л.А. и др., 1987].

Ультраструктурные признаки секреторного превращения эндометрии характеризуются развитием в ядре эпителиальной клетки своеобразной ультраструктуры, которую еще именуют «системой канальцев». Эта уникальная структура встречается только в эндометрии человека. Она присутствует в ядрах с 13-го по 26-й день цикла с пиком на 19—20-й день. При ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы цикла система канальцев в эндометрии отсутствует [Zaharia M. et al., 1979]. У женщин с бесплодием неясного генеза эта система также может отсутствовать. По-видимому, ее отсутствие может быть обусловлено как нечувствительностью к прогестерону на клеточном уровне, так и недостаточной насыщенностью ткани эстрогенами, что, в свою очередь, делает ее невосприимчивой к прогестерону. Это может быть обусловлено и дефектом в механизме действия гормона на уровне клетки. Л.А.Беляева и соавт. (1986) полагают, что специфическая «система канальцев» создает условия, благоприятные для имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Несомненный интерес представляет также определение  $a^2$ -микроглобулина фертильности, синтезируемого эндометрием [Петрунин Д.Д. и др., 1976]. Обнаружение его в менструальной крови у бесплодных женщин свидетельствует о прошедшей овуляции, а



отсутствие является показателем ановуляции [Шевченко О.П. и др. 1982]. Высказано предположение, что в ряде случаев повышенное содержание протеина может наблюдаться после гибели оплодотворенной яйцеклетки на очень ранних стадиях развития.

У подавляющего числа больных с бесплодием, наружным эндометриозом и воспалительным процессом в придатках матки в биоптатах эндометрия методом иммунофлюоресценции найдены адсорбированные на ткани эндометрия антитела. Более того, при бесплодии и наружном эндометриозе антиэндометриальные антитела обнаруживаются и в сыворотке крови. Видимо, это играет немаловажную роль в развитии бесплодия и повышении частоты спонтанных аборт. Сопоставление содержания уровня эстрадиола и состояния эстроген-рецепторной системы эндометрия в норме у женщин с бесплодием, наружным эндометриозом или миомой матки показало, что при одинаковом уровне эстрадиола в плазме крови количество ядерных эстрогенных рецепторов при патологических состояниях было достоверно ниже, чем у здоровых женщин [Адамян Л.В. и др., 1984]. По-видимому, выявленные нарушения внутриматочных регуляторных процессов в эндометрии могут быть причиной нарушения функции репродуктивной системы.

Заслуживает внимания влияние кломифена на эндометрий при бесплодии.

Преждевременные сегментарные изменения (очаговые и диффузные) в фолликулярной фазе цикла, наблюдаемые у 50% больных с ановуляцией через 1—2 сут после отмены кломифена, могут быть отражением функциональной десинхронизации, возможно имеющей значение в преимплантационном периоде [Birhenfeld F. et al., 1986].

Существует также точка зрения, согласно которой антиэстрогенный эффект кломифена сопровождается блокированием эстрогенных рецепторов в эндометрии, что ведет к неадекватной трансформации эндометрия и нарушает процессы имплантации плодного яйца [Janike F. et al., 1986].

Отсутствие корреляции между гормональными и гистологическими признаками дефекта лютеиновой фазы [Shaugold M. et al., 1983] свидетельствует, что у всех бесплодных женщин следует определять уровень прогестерона и уточнять гистологическую картину эндометрия.

К органическим нарушениям эндометрия относятся начальные формы внутреннего эндометриоза, подслизистая миома матки, полипы, гиперплазия эндометрия, воспалительные процессы различной этиологии и др. Клинически это проявляется мено-, метроррагиями, олигоменореей. Все перечисленные формы патологии приведены в соответствующих разделах.

**Маточная форма аменореи** требует отдельного описания. Причинами данной аменореи могут быть повторные диагностические выскабливания слизистой оболочки матки; послеродовые и послеоперационные осложнения; воздействие химических прижигающих веществ; эндометриты различной этиологии.

**Д и а г н о с т и к а** основывается на следующих факторах:

- 1) субъективные ощущения циклических изменений в организме при сохраненной функции яичников;
- 2) обследование по тестам функциональной диагностики и определение уровней  $E^2$  и прогестерона указывает на сохранение функции яичников;

3) гормональные пробы с прогестероном, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом режиме отрицательные;

4) при гистерографии и УЗИ слизистая оболочка матки истончена или имеются внутриматочные сипехии;

5) гистероскопия позволяет уточнить расположение и характер синехий.

Ch. March (1983) на основании гистероскопической картины предложил классификацию внутриматочных синехий, являющихся причиной аменореи и бесплодия. Автор выделяет три степени тяжести процесса. Тяжелая форма: синехий занимают более четверти полости матки, дно матки облитерировано, трубные углы облитерированы. Форма средней тяжести: синехий занимают менее четверти полости матки, дно матки облитерировано частично, трубные углы облитерированы. Легкая форма: синехий тонкие, нитеобразные, занимают менее четверти полости матки, трубные углы свободные или облитерированы частично.

**Лечение.** Разрушение синехий под контролем гистероскопии, сразу же после окончания очередной менструации с назначением циклической гормонотерапии на 2—3 менструальных цикла. После отмены гормонотерапии проводится контрольная ГСГ.

В последние годы мы отказались от введения ВМС, которая сама по себе может поддерживать вялотекущий эндометрит и способствовать образованию синехий.

Во многих странах накопился опыт использования «суррогатной» матки или матки здоровой женщины-донора, в которую переносятся эмбрионы. Эмбрионы культивируются *in vitro* — ооциты женщины с маточной формой аменореи, оплодотворенные сперматозоидами мужа или донора. Ввиду того что синхронизация овуляции женщины-донора и реципиентки практически невозможна без медикаментозного вмешательства, в настоящее время используют криоконсервацию ооцитов реципиентки.

При эндометрите туберкулезной этиологии показано наблюдение и лечение в противотуберкулезном диспансере.

**Прогноз** при маточной форме аменореи довольно сложный и зависит от степени и глубины поражения базального слоя эндометрия.

**Шеелный фактор** играет важную роль в транспорте сперматозоидов. Цервикальная слизь представляет собой вязко-эластичный полужидкий гель, состоящий из матрицы нерастворимого гликопротеина (муцина) и воды, содержащей растворимые компоненты. Под влиянием стероидов матрица слизи подвергается структурным изменениям, вызывающим, в свою очередь, изменения ее реологических свойств. Цервикальная слизь предотвращает проникновение в матку различных микроорганизмов и жидкостей; сперматозоиды способны мигрировать через слизь в полость матки в основном только в середине менструального цикла. В другие периоды цикла реологические свойства слизи таковы, что миграция сперматозоидов затруднена или невозможна. Предполагают, что структурная особенность гликопротеинов слизи, по крайней мере отчасти, определяет возможность миграции сперматозоидов или ее подавление. При обработке слизи лектинами существенного изменения миграционной способности сперматозоидов не наблюдалось [Snyder M., Zaneveld V., 1985].

В день овуляции средний диаметр межструктурных каналов в норме составляет 3,21 мкм, при бесплодии — 1,4 мкм; средний

диаметр головки сперматозоида 2,5—3 мкм. Размер межструктурных каналов зависит от толщины нитей, которая при бесплодии значительно увеличена. Возможно, это связано с увеличением концентрации в слизи белка плазмы крови, обладающего адгезивными свойствами. При бесплодии нарушена и геометрия слизи: чаще встречается перекрест нитей слизи. Выявленные изменения объясняют степень гидратации, так как содержание воды увеличивается в фазу овуляции до 98% по сравнению с 92—94% в другие фазы менструального цикла [Simpson A., 1985]. Следовательно, изменение структуры слизи может быть причиной развития цервикального фактора бесплодия.

**П р и ч и н ы** нарушений в шейчной слизи: воспалительные изменения; гормональные нарушения, особенно выраженная гипоэстрогения; наличие антител к сперматозоидам; анатомические изменения шейки матки (врожденные или приобретенные — после абортов, родов, операций).

**Л е ч е н и е**: противовоспалительное; нормализация функций яичников; барьерная терапия при наличии антител к сперматозоидам предполагает использование презерватива в течение 6 мес либо применяется внутриматочная инсеминация; при анатомических изменениях показаны реконструктивно-пластические операции.

**7.1.4. Иммунологические факторы бесплодия.** Бесплодие, обусловленное иммунологическими факторами, относится к числу наименее изученных, частота его составляет около 2%. Это бесплодие обусловлено образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин, причем у последних значительно реже. Известно примерно 40 антигенов эякулята мужчин, к которым образуются антитела. 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. В ней образуются иммуноглобулины IgA, кроме того, иммуноглобулины классов IgA, IgJ, IgM абсорбируются из плазмы. Установлено, что концентрация иммуноглобулинов в шейке матки меняется в течение менструального цикла, уменьшаясь в период овуляции. Антитела к антиспермальным антигенам обладают преципитирующими, агглютинирующими, иммуномобилизующими свойствами. Диагностика иммунного фактора бесплодия основана на результатах посткоитального теста, описанного в разделе «Мужское бесплодие».

Наиболее часто для лечения этой формы бесплодия используется внутри маточное осеменение — эффективность метода до 40%. Применяют механический метод контрацепции в течение не менее 6 мес, исключая контакт с половыми органами женщины (презерватив). Эффективность до 60%. Применение глюкокортикоидных препаратов для торможения антителообразования распространения не получил, в связи с нежелательными реакциями организма, эффективность этого вида терапии до 20%. Рекомендуется также применение антибиотиков, поскольку скрытопротекающая инфекция способствует образованию антиспермальных антител.

**П с и х о г е н н ы е ф а к т о р ы б е с п л о д и я .** У подавляющего большинства женщин с бесплодием выявляются различные нарушения психоэмоциональной сферы: чувство неполноценности, одиночества, истерические состояния в период очередной менструации. Комплекс этих симптомов составляет «симптом ожидания бе-

ременности» [Побединский Н. М. и др., 1983; Федорова Т. А., 1986]. Нередко беременность наступает в тот момент, когда женщина решает вопрос о прекращении лечения.

При изучении психологического статуса у 100 супружеских пар, лечившихся по поводу бесплодия, Р. Knogge, G. Schftpiing (1986) установили, что у женщин с прервавшейся беременностью отмечена неполная семья в связи с необоснованной критической оценкой супруга, постоянными воспоминаниями о прежних партнерах, высокой производственной загруженностью. У родивших женщин это наблюдалось реже.

Показано наблюдение этой группы женщин у невропатолога, психоневролога.

**7.1.5. Обследование бесплодных женщин. А н е м н е з.** Задачи анамнеза установить:

1) число и исходы предыдущих беременностей: самопроизвольные и искусственные аборт, в том числе криминальные; внематочная беременность, пузырный занос, число живых детей, послеродовые и послеабортные осложнения;

2) продолжительность первичного или вторичного бесплодия;

3) используемые методы контрацепции и продолжительность их применения после последней беременности или при первичном бесплодии;

4) системные заболевания: диабет, туберкулез, заболевания щитовидной железы, коры надпочечников и др.;

5) медикаментозное лечение, которое может оказать кратковременное или длительное отрицательное воздействие на процессы овуляции: цитотоксические препараты и рентгенотерапия органов брюшной полости; психофармакологические средства, такие как транквилизаторы;

6) операции, которые могли способствовать возникновению бесплодия: аппендэктомия, клиновидная резекция яичников, операции на матке и другие операции (по поводу язвенных колитов или пересадка почки и пр.); течение послеоперационного периода;

7) воспалительные процессы в органах малого таза и заболевания, передающиеся половым путем, тип возбудителя, продолжительность и характер терапии;

8) характер влагалищных выделений, обследование, лечение, (консервативное, крио- или электрокоагуляция);

9) наличие выделений из молочных желез, связь их с лактацией, продолжительность;

10) производственные факторы и окружающая среда — экологические факторы; злоупотребление алкоголем, прием токсических средств, курение и пр.;

11) наследственные заболевания с учетом родственников первой и второй степени родства;

12) менструальный и овуляторный анамнез (менархе, регулярные циклы, олигомснорся, аменорея I или II); полименорея (продолжительность цикла менее 25 дней или нерегулярные менструации, первый день последней менструации); дисменорея;

13) половая функция, болезненность при половом сношении (диспареуния) — поверхностная или глубокая.

**Объективное обследование:** 1) длина и масса тела; индекс массы тела; прибавка масса тела после замужества, стрессовых ситуаций, перемены климата и пр.; 2) наличие галакторси, развитие молочных желез. Оволосение и характер его распределения;

состояние кожи (сухая, жирная, *acne vulgaris*, стрии); 3) обследование систем организма, измерение АД; 4) рентгенограмма черепа и турецкого седла; 5) глазное дно и поля зрения; 6) данные гинекологического исследования.

**Систематизация проведения основных методов обследования женщин с бесплодием.** Поскольку 30% бесплодных браков — результат мужского бесплодия, обследование женщин начинают только после определения фертильности спермы мужа или партнера. Воспалительные процессы влагалища и шейки матки до начала обследования должны быть излечены. С момента острого воспалительного процесса или обострения хронического процесса внутренних половых органов должно пройти не менее 4—6 месяцев.

У женщин с регулярным циклом длительные (до 3 мес) измерения ректальной температуры для определения овуляции можно заменить:

- эхоскопическим исследованием в середине цикла для определения наличия и величины доминантного фолликула;
- определением уровня прогестерона в плазме в середине второй фазы цикла;
- определением толщины эндометрия при эхоскопии (М-эхо) в середине цикла и за 2—4 дня до менструации.

Вряд ли целесообразно двух- или трехкратное определение гонадотропинов и половых стероидов в течение цикла. При регулярных менструациях колебания уровня гормонов будут укладываться в пределы нормы и, следовательно, никакой полезной информации не несут. Исключение составляет определение прогестерона, о чем сказано выше.

— Гистеросальпингографию рекомендуется проводить на 6—7-й день от начала месячных.

— Посткоитальный тест — на 12—14-й день цикла.

— Биопсию эндометрия в предменструальном периоде рекомендуется проводить по строгим показаниям, особенно у нерожавших женщин.

Обследование бесплодных женщин не может быть универсальным. Наиболее информативные методы должны быть избраны сообразно клинической картине и зависеть от наличия или отсутствия клинических проявлений эндокринопатий: гипертрихоза; вирилизации, ожирения, лактореи.

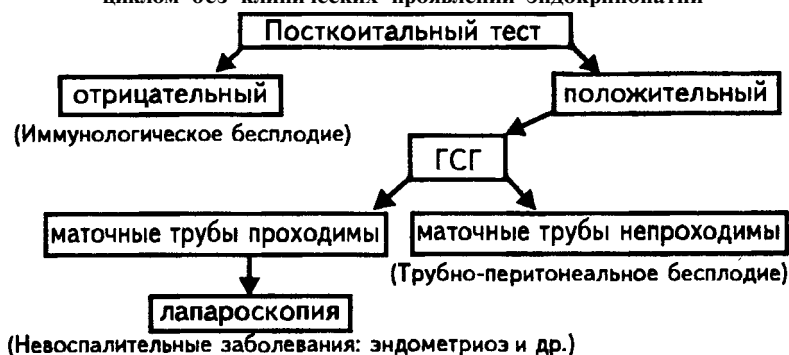
На основании клинической симптоматики для выбора наиболее информативных методов обследования целесообразно выделить три группы:

1. Пациентки с регулярным циклом и отсутствием эндокринопатий.
2. Пациентки с нерегулярным циклом (олиго-, аменорея) и отсутствием эндокринопатий.
3. Пациентки с нерегулярным циклом (олиго-, аменорея) и наличием эндокринопатий.

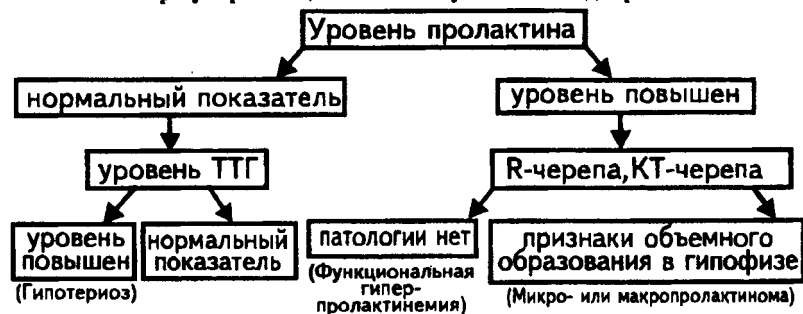
Клиническая картина показывает, что в первой группе бесплодие (чаще вторичное) является следствием воспалительных процессов или заболеваний не воспалительной этиологии. Во второй группе — бесплодие, как правило, обусловлено ановуляцией различного генеза. В третьей группе при нарушенном цикле и наличии эндокринопатий ановуляция обусловлена чаще всего нарушениями гормональной функции яичников и/или надпочечников.

Порядок обследования и выбор методов исследования в каждой из трех групп представлен на схемах 6—8.

**СХЕМА 6.** Обследование бесплодных женщин с регулярным циклом без клинических проявлений эндокринопатий



**СХЕМА 7.** Обследование бесплодных женщин с нерегулярным циклом и отсутствием эндокринопатий



**СХЕМА 8.** Пациентки с нерегулярным циклом и наличием эндокринопатий (гипертрихоз, вирилизация, ожирение)



## 7.2. ИСКУССТВЕННОЕ ОСЕМЕНЕНИЕ

Искусственное осеменение — это введение чужеродного генетического материала в виде спермы а половые пути женщины в целях наступления у нее беременности.

Этот метод лечения некоторых форм бесплодия известен с XVIII века, но только в XX веке он нашел широкое применение. В нашей стране искусственное осеменение впервые было применено в 1925 г. А.А.Шороховой, в дальнейшем много внимания вопросам искусственного осеменения уделяли И.Ф.Жордания, Ю.Г.Борщ, Л.П.Сольский. В последнее десятилетие методы искусственного осеменения совершенствуются в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Харьконе [Грищенко В.И. и др., 1980; Леонов Б.В. и др., 1983, 1985; Кустаров В.Н., Гаджиева Т.С., 1984; Давыдов С.Н. и др., 1985].

Различают искусственное осеменение спермой мужа (ИОМ) и искусственное осеменение спермой донора (ИОД); в зависимости от способа введения спермы — влагалищный, интрацервикальный и маточный способы искусственного осеменения. При влагалищном способе сперму при помощи шприца вводят в задний свод влагалища. Многие отдают предпочтение введению спермы в шейный канал, не соприкасаясь с влагалищным содержимым. При маточном методе сперму вводят за внутренний зев непосредственно в область матки. Каждый метод имеет положительные и отрицательные стороны. Хотя влагалищный способ наиболее прост, но влагалищное содержимое (рН, бактерии пр.) неблагоприятно действуют на сперматозоиды, что уменьшает шансы наступления беременности. При интрацервикальном способе может развиться иммунологический конфликт, обусловленный наличием антиспермальных антител в шейной слизи. Введение спермы в матку может способствовать и поступлению инфекции, а нередко сопровождается ее болезненными сокращениями.

Описан новый вариант осеменения — трансабдоминальное введение свободных от семенной плазмы сперматозоидов вместе с одной или двумя яйцеклетками в воронку маточной трубы. Для улучшения эякулята перед осеменением рекомендуется его фракционирование. В течение менструального цикла проводят максимум 3—5 осеменений [Timber P., 1985].

**Искусственное осеменение спермой мужа (ИОМ)** применяется при гипоспадии уретры, импотенции, отсутствии эякуляции, при олигоспермии с сохраненной нормальной подвижностью сперматозоидов и отсутствии морфологических изменений их, при вагинизме. В таких случаях эякулят центрифугируют и обогащенную сперматозоидами фракцию вводят в цервикальный канал. Кроме того, можно накапливать концентраты нескольких эякулятов, для чего не требуется сложного оборудования.

Для ИОМ может быть использована сперма мужа, взятая для криоконсервации непосредственно перед его стерилизацией, перед назначением лечения цитостатическими препаратами или перед его облучением. В США, где широко распространена стерилизация мужчин путем вазэктомии, актуальным является возможность сохранения для семьи спермы мужа на случай потери ребенка.

Супружеские пары, у которых в связи с функциональными и анатомическими изменениями невозможно попадание спермы во влагалище, также являются кандидатами для ИОМ. Анатомические изменения типа гипоспадии у мужчин и аномалии влагалища у женщин крайне редки. Функциональные нарушения, включающие импотенцию у мужчин и вагинизм у женщин, могут явиться показанием к

ИОМ. Рождение ребенка в такой семье может способствовать разрешению всех противоречий между супругами. Ретроградная эякуляция, при которой сперма попадает в мочевой пузырь, может возникнуть после двухсторонней смпатэктомии, при повреждениях межпозвоночных дисков в поясничных отделах, сахарном диабете, параплегии. В таких случаях выделенные жизнеспособные сперматозоиды из мочи могут быть использованы непосредственно или после криопрепитации для ИОМ [Hotchkiss R. et al., 1955]. У женщин показанием к ИОМ являются анатомо-функциональные, иммунологические и воспалительные изменения шейки матки, при которых возникает так называемый цервикальный антагонизм. В таких случаях показана внутри маточная ИОМ.

**Искусственное осеменение сиемрой донора (ИОД)** осуществляется по медицинским показаниям, которые могут быть абсолютными и относительными. К абсолютным относится азооспермия, к относительным: 1) олигоспермия и олигостеноспермия с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, не поддающаяся лечению; 2) несовместимость супругов по резус-фактору; 3) наследственные заболевания у мужа, которые могут передаваться потомству.

Сперма у мужа и донора никогда не смешивается, так как это ухудшает качество спермы донора. Для окончательного решения вопроса об отказе мужу и необходимости ИОД R. Peppereil и соавт. (1980) рекомендуют обязательное проведение пробы на проникновение сперматозоидов мужа и донора в цервикальную слизь. Выявление существенных различий между способностью проникновения сперматозоидов мужа и потенциального донора позволяет с уверенностью принимать решение об ИОД.

К проведению ИОД имеются и противопоказания. По мнению многих авторов, недопустимо проведение ИОД у незамужних, разведенных и овдовевших женщин, без ведома мужа, без согласия женщины, под наркозом, без письменно подтвержденного согласия на эту процедуру обоих супругов, без тщательного обследования супругов и установления неоспоримых доказательств к вмешательству, при каких-либо противопоказаниях к беременности, при возможности устранения бесплодия путем лечения или операции, более одного раза у одной и той же женщины, за исключением тех случаев, когда ребенок умер. Недопустимо проведение ИОД по чисто евгенетическим причинам, из расистских побуждений «облагораживания расы».

**П о д б о р д о н о р а .** При выборе донора необходимо соблюдение следующих условий: донор должен быть моложе 36 лет, физически и психически здоров, не иметь наследственных заболеваний или нарушений развития, у родственников первой степени родства не должно быть в анамнезе более одного случая мертворождения, неонатальной смертности, а среди женщин — более 3 спонтанных абортс [Timmons J. et al., 1981]. Наряду с определением резус-фактора, групповой принадлежности крови, реакции Вассермана, соответствующими исследованиями на выявление хламидий и вируса простого герпеса и СПИДа, генетическими и наследственными данными при подборе доноров учитывают фенотипические характеристики — телосложение, цвет волос, глаз, рост.

Донор добровольно участвует в программе ИОД, его информируют о целях и задачах программы. Доверие к донору основывается на ответственности его перед этим актом, честность в отношении личных данных, о перенесенных заболеваниях, включая заболевания половых органов. Донор должен дать подписку — никогда не разыскивать



своих биологических потомков в целях предъявления к ним каких-либо требований.

Методы консервирования и хранения спермы должны отвечать определенным Требованиям. Независимо от метода хранения спермы необходим контроль свежей спермы на стерильность и обеспечение стерильности при хранении. В процессе консервации сперму, имеющую вначале температуру тела, охлаждают до  $-196^{\circ}\text{C}$ , т. е. до температуры жидкого азота, что является лучшей средой для ее хранения.

Глиперин — эффективный криопротектор. Добавление к нему веществ, обеспечивающих питание сперматозоидов, сохранение постоянного рН, осмотического давления среды и антибиотиков, дает лучшие результаты при размораживании [Harrison R. et al., 1977].

**Т р е б о в а н и я к р е ц и п и е н т у .** Перед проведением ИОД следует выяснить анатомо-функциональное состояние маточных труб и матки (гистеросальпингография, выяснение сократительной функции маточных труб). При выявлении воспалительного процесса в любом отделе половых органов показано предварительное противовоспалительное лечение. Противопоказанием к ИОД являются общие заболевания, способствующие инвалидизации женщины либо представляющие угрозу для беременности, родов и ее жизни.

Перед ИОД в течение 2—3 циклов показано обследование по тестам функциональной диагностики или определение уровня прогестерона крови в середине лютеиновой фазы менструального цикла. Это позволяет определить наличие овуляторных циклов, а также перiovуляторные дни. В случае ановуляции перед проведением ИОД определяют характер реакции яичников на введение препаратов, стимулирующих овуляцию.

Супружеские пары, подлежащие лечению методом ИОД, должны находиться в стабильных семейных отношениях, обязательно юридическое оформление брака.

Выбор времени для инсеминации определяется с помощью ультразвукового контроля развития доминантного фолликула и толщиной эндометрия. Процедура производится по достижении фолликулом размера более 18 см и эндометрия — 10 мм. Большинство авторов рекомендуют проводить ИОД до 3 раз в течение цикла. При 27-дневном менструальном цикле следует начинать инсеминацию с 11-го дня, а при 28-дневном — с 13-го дня цикла и повторять 2—3 раза с интервалом 2 дня.

Применение кломифена цитрата по 50 мг с 5-го дня цикла в течение 5 дней даже у женщин с нормальной овуляцией увеличивает шанс наступления беременности. Инсеминация свежей спермой ограничивается цервикальной областью, так как внутриматочное введение спермы часто затруднено из-за спазма шейки матки, при этом возможно внутриматочное инфицирование и попадание спермы в брюшную полость. После инсеминации рекомендуется оставаться в положении лежа в течение некоторого времени или использовать шейный колпачок в целях удержания спермы. Введение в полость матки в небольшом объеме криоконсервированных сперматозоидов, как правило, осложнений не вызывает, но все же риск инфицирования остается.

Динамическое определение уровней  $E_2$  и ЛГ позволяет снизить среднее число циклов осеменения для достижения беременности в 2 раза [Levgier M., 1985]. Большую роль играет эхографический контроль срока овуляции при проведении ИОД (Давыдов С.Н. и др., 1984). Предпочтительнее применять сперму одного донора в течение 3 последовательных циклов. При каждой попытке осеменения проводят

ИОМ. Рождение ребенка в такой семье может способствовать разрешению всех противоречий между супругами. Ретроградная эякуляция, при которой сперма попадает в мочевого пузырь, может возникать после двухсторонней симпатэктомии, при повреждении межпозвоночных дисков в поясничных отделах, сахарном диабете, параплегии. В таких случаях выделенные жизнеспособные сперматозоиды из мочи могут быть использованы непосредственно или после криопреципитации для ИОМ [Hotchkiss R. et al., 1955]. У женщин показанием к ИОМ являются анатомо-функциональные, иммунологические и воспалительные изменения шейки матки, при которых возникает так называемый цервикальный антагонизм. В таких случаях показана внутриматочная ИОМ.

**Искусственное осеменение спермой донора (ИОД)** осуществляется по медицинским показаниям, которые могут быть абсолютными и относительными. К абсолютным относится азооспермия, к относительным: 1) олигоспермия и олигостеноспермия с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, не поддающаяся лечению; 2) несовместимость супругов по резус-фактору; 3) наследственные заболевания у мужа, которые могут передаваться потомству.

Сперма у мужа и донора никогда не смешивается, так как это ухудшает качество спермы донора. Для окончательного решения вопроса об отказе мужу и необходимости ИОД Р. Реррегелл и соавт. (1980) рекомендуют обязательное проведение пробы на проникновение сперматозоидов мужа и донора в цервикальную слизь. Выявление существенных различий между способностью проникновения сперматозоидов мужа и потенциального донора позволяет с уверенностью принимать решение об ИОД.

К проведению ИОД имеются и противопоказания. По мнению многих авторов, недопустимо проведение ИОД у незамужних, разведенных и овдовевших женщин, без ведома мужа, без согласия женщины, под наркозом, без письменного подтвержденного согласия на эту процедуру обоих супругов, без тщательного обследования супругов и установления неоспоримых доказательств к вмешательству, при каких-либо противопоказаниях к беременности, при возможности устранения бесплодия путем лечения или операции, более одного раза у одной и той же женщины, за исключением тех случаев, когда ребенок умер. Недопустимо проведение ИОД по чисто евгеническим причинам, из расистских побуждений «облагораживания расы».

**П о д б о р д о н о р а .** При выборе донора необходимо соблюдение следующих условий: донор должен быть моложе 36 лет, физически и психически здоров, не иметь наследственных заболеваний или нарушений развития, у родственников первой степени родства не должно быть в анамнезе более одного случая мертворождения, неонатальной смертности, а среди женщин — более 3 спонтанных аборт [Timmons J. et al., 1981]. Наряду с определением резус-фактора, групповой принадлежности крови, реакции Вассермана, соответствующими исследованиями на выявление хламидий и вируса простого герпеса и СПИДа, генетическими и наследственными данными при подборе доноров учитывают фенотипические характеристики — телосложение, цвет волос, глаз, рост.

Донор добровольно участвует в программе ИОД, его информируют о целях и задачах программы. Доверие к донору основывается на ответственности его перед этим актом, честность в отношении личных данных, о перенесенных заболеваниях, включая заболевания половых органов. Донор должен дать подписку — никогда не разыскивать

своих биологических потомков в целях предъявления к ним каких-либо требований.

Методы консервирования и хранения спермы должны отвечать определенным требованиям. Независимо от метода хранения спермы необходим контроль свежей спермы на стерильность и обеспечение стерильности при хранении. В процессе консервации сперму, имеющую вначале температуру тела, охлаждают до  $-196^{\circ}\text{C}$ , т. е. до температуры жидкого азота, что является лучшей средой для ее хранения.

Глицерин — эффективный криопротектор. Добавление к нему веществ, обеспечивающих питание сперматозоидов, сохранение постоянного рН, осмотического давления среды и антибиотиков, дает лучшие результаты при размораживании [Harrison R. et al., 1977].

**Т р е б о в а н и я к р е ц и п и е н т у .** Перед проведением ИОД следует выяснить анатоμο-функциональное состояние маточных труб и матки (гистеросальпингография, выяснение сократительной функции маточных труб). При выявлении воспалительного процесса в любом отделе половых органов показано предварительное противовоспалительное лечение. Противопоказанием к ИОД являются общие заболевания, способствующие инвалидизации женщины либо представляющие угрозу для беременности, родов и ее жизни.

Перед ИОД в течение 2—3 циклов показано обследование по тестам функциональной диагностики или определение уровня прогестерона крови в середине лютеиновой фазы менструального цикла. Это позволяет определить наличие овуляторных циклов, а также перiovуляторные дни. В случае ановуляции перед проведением ИОД определяют характер реакции яичников на введение препаратов, стимулирующих овуляцию.

Супружеские пары, подлежащие лечению методом ИОД, должны находиться в стабильных семейных отношениях, обязательно юридическое оформление брака.

Выбор времени для инсеминации определяется с помощью ультразвукового контроля развития доминантного фолликула и толщиной эндометрия. Процедура производится по достижении фолликулом размера более 18 см и эндометрия — 10 мм. Большинство авторов рекомендуют проводить ИОД до 3 раз в течение цикла. При 27-дневном менструальном цикле следует начинать инсеминацию с 11-го дня, а при 28-дневном — с 13-го дня цикла и повторять 2—3 раза с интервалом 2 дня.

Применение кломифена цитрата по 50 мг с 5-го дня цикла в течение 5 дней даже у женщин с нормальной овуляцией увеличивает шанс наступления беременности. Инсеминация свежей спермой ограничивается цервикальной областью, так как внутриматочное введение спермы часто затруднено из-за спазма шейки матки, при этом возможно внутриматочное инфицирование и попадание спермы в брюшную полость. После инсеминации рекомендуется оставаться в положении лежа в течение некоторого времени или использовать шеечный колпачок в целях удержания спермы. Введение в полость матки в небольшом объеме криоконсервированных сперматозоидов, как правило, осложнений не вызывает, но все же риск инфицирования остается.

Динамическое определение уровней  $E^2$  и ЛГ позволяет снизить среднее число циклов осеменения для достижения беременности в 2 раза [Levieg M., 1985]. Большую роль играет эхографический контроль срока овуляции при проведении ИОД (Давыдов С.Н. и др., 1984). Предпочтительнее применять сперму одного донора в течение 3 последовательных циклов. При каждой попытке осеменения проводят

пробу на пенетрацию цервикальной слизи *in vitro*. Беременность чаще наступает в течение первых 3 циклов ИОД. Если же беременность не наступает, то перед продолжением этих процедур проводят дополнительное выяснение причин бесплодия.

Частота наступления беременности после ИОД составляет 30—70% [Давыдов С.Н. и др., 1984; Лукин В.А. и др., 1985; Gigon U., Haldemann R., 1980]. Беременность, как правило, протекает без особенностей, число аномалий развития не выше, чем в популяции, и даже ниже [Tauber P., 1985]. Частота самопроизвольных абортс ниже, чем в репродуктивной популяции [Tauber P., 1985]. Этот факт, видимо, можно объяснить тем, что патологические сперматозоиды, как правило, не выдерживают процесса замораживания [Glassman A. et al., 1979]. В.А.Лукин и соавт. (1985) отмечают более частые самопроизвольные выкидыши после ИОД. Это, видимо, объясняется и подбором женщин, у части из которых отмечаются нарушения процессов овуляции. В.Н.Кустаров и Т.С.Гаджиева (1986) при лечении бесплодия, связанного с нарушением сперматогенеза у мужа, методом ИОД отметили наступление беременности у 51% женщин с овуляторным циклом и у 28,6% — с индуцированной овуляцией. При ИОМ эффективность лечения составила 10% у женщин обеих групп.

ИОД заняло в настоящее время одно из важных мест в лечении бесплодия. Исследователи заняты вопросом о предварительном выборе пола будущего ребенка путем разделения сперматозоидов, несущих X- и Y- хромосомы.

Метод ИОД соответствует желаниям некоторых супружеских пар; усовершенствование метода явится важным вкладом в развитие андрологии и в лечение бесплодия у человека.

ИОД затрагивает ряд юридических, философских, психологических и моральных проблем, которые решаются в каждой стране по-разному, но оптимальное решение их крайне важно.

### 7.3. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Мужское бесплодие — неспособность зрелого мужского организма к оплодотворению. Различают секреторное и экскреторное мужское бесплодие: секреторное обусловлено нарушением сперматогенеза, экскреторное — нарушением выделения спермы. Частота мужского бесплодия составляет 40—50%, а в сочетании с бесплодием у жены — 15—20% [Bankroft J., 1985].

Важным фактором, необходимым для оплодотворения, является способность сперматозоидов продвигаться вперед, накапливать энергию и проникать сквозь блестящую оболочку яйцеклетки. В клинической практике обследование мужчины начинается с исследования спермы. Если патологии не выявлено, то на этом этапе других исследований у мужчины не проводят.

**Характеристика спермы.** Образцы спермы собирают после двух дней (не менее) воздержания от половой жизни. Наиболее доступным является сбор спермы с помощью мастурбации в пластиковые контейнеры с широким горлом, но не металлические или резиновые. Если сбор спермы проводится не в лаборатории, то доставлять ее для исследования необходимо не позже 2 ч после сбора и хранения при температуре тела. При выявлении патологии спермы рекомендуется дополнительное исследование еще 2—3 ее образцов.

При оценке образца спермы необходимо характеризовать наличие и качество сперматозоидов, подвижность и особенности их морфологического строения, а также особенности семенной жидкости.

Объем эякулята у мужчин, способных к оплодотворению, колеблется от 2 до 5 мл. Малый объем эякулята может свидетельствовать о дефиците андрогенов или недостаточном его сборе. Большой объем может указывать на нарушение функции дополнительных желез.

Общее число сперматозоидов в эякуляте составляет не менее 50 млн.

В настоящее время считают, что число сперматозоидов  $20 \cdot 10^6$  является нижней границей нормы. Крайне важно определить подвижность и цитоморфологическую характеристику малого количества сперматозоидов. Полагают, что при числе сперматозоидов менее  $20 \cdot 10^6$  и достаточной их подвижности зачатие возможно, но через более длительный период времени. Подвижность сперматозоидов является одним из наиболее важных качественных показателей спермы. Хорошая подвижность сперматозоидов может компенсировать малое их количество. Сперма, в которой 50% сперматозоидов имеют хорошую способность к передвижению, считается нормальной. Образец спермы, в котором менее 40% сперматозоидов имеют хорошую способность к передвижению, считается патологическим. В норме движение сперматозоидов прямолинейное, в одном направлении. Если семенные нити имеют колебательные или круговые движения на одном месте (маятникообразные или манежные), то такие сперматозоиды рассматриваются как малоподвижные.

Имеются сообщения, что лазерная доплеровская спектроскопия (ЛДС) является быстрым, надежным и простым способом измерения скорости движения сперматозоидов в семенной жидкости и цервикальной слизи. ЛДС позволяет примерно за 1 мин объективно оценить двигательную активность сперматозоидов. При исследовании выявлена также зависимость двигательной активности сперматозоидов от концентрации добавленных бактерий (*B. Escherichia*) в опытах *in vitro*. При соотношении 1 бактерия на 10 сперматозоидов уже отчетливо прослеживается торможение средней скорости сперматозоидов. При соотношении 10 бактерий на 1 сперматозоид через короткое время все сперматозоиды почти полностью теряют подвижность [Steiner R., Freundl C, 1985]. Морфологически сперматозоид можно представить как структуру, имеющую головку, тело и хвост, соединенный шейкой. Хвост делится на 3 участка: срединный, основной и концевой. Большую часть головки сперматозоида занимает ядро, покрытое акросомой, состоящей из внутренней и внешней мембран, и содержимого, богатого карбогидразами и гидроксилазами. Энергетический заряд сперматозоида при приближении к яйцеклетке реализуется в виде акросомальной реакции, при которой внешняя мембрана разрывается и содержимое акросомы изливается наружу.

Патологические изменения морфологического строения сперматозоида могут проявляться в размерах головки (большая или маленькая), ее форме (конусовидная), структуре (аморфная или двоякая). Хвост сперматозоида бывает двойным или спиралевидным. У курящих отмечена значительно меньшая плотность и подвижность сперматозоидов. У них чаще наблюдаются и морфологические аномалии сперматозоидов, в частности бипефалия [Kalikauskas V. et al., 1985].

При эякуляции сперма жидкая, но она немедленно коагулируется в гель. Через 20—30 мин сперма вновь разжижается и остается жидкой и вязкой. Если сперма не разжижается, то сперматозоиды склеиваются и теряют способность к движению. Причина может быть в нарушении функции дополнительных половых желез.

Низкое содержание фруктозы в семенной плазме может означать либо нарушение проходимости протока семенных пузырьков в ре-

зультате воспалительных заболеваний, либо врожденное отсутствие семенных пузырьков.

Инфекционные заболевания половых путей могут проявляться наличием большого числа лейкоцитов, особенно нейтрофилов. В таких случаях некоторые авторы рекомендуют производить посев эякулята при бесплодии. Лейкоциты обычно присутствуют в сперме в концентрации менее  $1,01 \cdot 10^6$ /мл. Наличие более  $10 \cdot 10^6$ /мл лейкоцитов свидетельствует о воспалительном процессе половых путей [Кунин М.А., 1973].

Определение рН эякулята позволяет установить локализацию воспалительных и адгезивных очагов урогенитальной сферы. В свежем эякуляте рН колеблется от 5,2 до 7,8, составляя в среднем 7,4. При воспалительном процессе в предстательной железе и семенных пузырьках рН может повышаться. Снижение рН до 6,5 позволяет заподозрить закупорку выводных протоков обоих семенных пузырьков.

На основании анализа результатов исследования спермы принято различать нормозооспермию, олигозооспермию, тератозооспермию, астенозооспермию, азооспермию и аспермию. При азооспермии и аспермии в эякуляте отсутствуют семенные нити, но при азооспермии могут быть клетки спермогенеза, при аспермии они отсутствуют.

Классификация анализов спермы по данным ВОЗ (1986) представлена в табл. 7.13.

Таблица 7.13

## Классификация анализов спермы (ВОЗ, 1986)

Н о р м а л ь н а я      с п е р м а	
Число сперматозоидов, $\cdot 10^6$ /мл	> 20,0
Гкдашгоь, %	S 25 подвижных*
МсрЪгтоя, %	> 50 нормальных форм
<b>Ашкмвдя</b>	Нет
Объем эякулята, мл	Z 2
Ввсхзь	Нормальная
рН	Z 7,2 <, 7,8
Число лейкоцитов, $\cdot VP/m$	< 1,0
Н о р м а л ь н ы е      с п е р м а т о з о и д ы	
с а г г л ю т и н а ц и е й      и л и      и з м е н е н н а я	
с е м е н н а я      ж и д к о с т ь	
Число, $\cdot 10^6$ /мл	> 20,0
Подвижность, %	2. 25 подвижных*
Морфология, %	> 50 нормальных форм
Агглютинация	Да
Г объем, мл	< 2,0
1 вязкость	Ненормальная
или < рН	< 7,2 или > 7,8
1 число лейкоцитов, $\cdot 10^6$ /мл	* 1,0
V бактерии	Да
Т е р а т о з о о с п е р м и я	
Число, $\cdot 10^6$ /мл	2: 20,0
Подвижность, %	> 25 подвижных*
Морфология, %	< 50 нормальных форм
А с т е н о з о о с п е р м и я	
Число, $\cdot 10^6$ /мл	> 20,0
Подвижность, %	< 25 подвижных*

Активно-подвижных с прямолинейно-поступательным движением, определяемым через 60 мин с момента получения эякулята.

	Олигозооспермия	
Число, $\cdot 10^6$ /мл		< 20,0
	Азооспермия	
Число, $\cdot 10^6$ /мл	I	0,0
Объем, мл	I	0,0
	Аспермия	
Объем, мл		0,0

### Классификация мужского бесплодия на основе этиологии заболевания

- I. Нарушение регуляции функции яичек
  - Нарушение секреции ФСГ и ЛГ
  - Гиперпролактинемия
- II. Первичные нарушения в яичках
  - Идиопатические
  - Варикоцеле
  - Хромосомные (синдром Клайнфелтера)
  - Крипторхизм
  - Действие химических агентов и лекарств
  - Орхиты (травматологические и воспалительные)
  - Хронические заболевания
  - Иммунологические
  - Неподвижность сперматозоидов в результате отсутствия семенных нитей
- III. Непроходимость семявыносящего протока
  - Врожденная
  - Воспалительного происхождения
  - Связанная с бронхоэктазами
- IV. Расстройства дополнительных половых желез
  - Простатиты
  - Везикулиты
  - Врожденное отсутствие семенного канатика или семенных пузырьков
- V. Нарушение полового акта
  - Редкие половые сношения
  - Применение смазывающих веществ
  - Импотенция
  - Гипоспадия
  - Ретроградная эякуляция
- VI. Психологические факторы

В диагностике причин мужского бесплодия важную роль играет изучение анамнеза, данных общеклинического и специального обследования.

Тщательно собранный анамнез нередко помогает установить возможную этиологию нарушения сперматогенеза, а следовательно, и бесплодия (например, операция в детстве по поводу грыж, одно- или двухстороннего крипторхизма, травмы половых органов). Хирургическое лечение одностороннего крипторхизма до периода полового созревания может лишь незначительно снижать фертильность; операция у взрослых дает сомнительный результат. Длительные лихорадочные состояния могут временно блокировать сперматогенез. Хронические заболевания, особенно дыхательных путей, печеночная и почечная недостаточность, диабет могут вести к тестикулярной дисфункции.

Большое значение имеют условия окружающей среды, условия производства, связанные с химическими агентами (гербициды, пестициды, свинец, ртуть, кадмий), радиация, лекарственные вещества (цитотоксические средства, половые стероиды). Перенесенные урогенитальные инфекции в виде орхита (паротит, сифилис) и эпидидимита (гонорея, неспецифические уретриты) являются серьезной причиной бесплодия. Имеет значение вирус простого герпеса и хламидийная инфекция. Полагают, что хламидийную инфекцию можно считать как бы маркером мужского бесплодия. Известно, что сперма может переносить инфекцию и в женские половые органы.

Частые инфекции в легких и синуситы в детстве могут вести к непроходимости эпидидимального протока.

Важно установить частоту и продолжительность половых сношений и излитие спермы во влагалище или ретроградной эякуляции. Применение различных смазочных средств может оказывать спермицидный эффект.

При общем объективном обследовании обращают внимание на развитие вторичных половых признаков: телосложение, масса и длина тела, масса мышц, характер распределения подкожной жировой клетчатки, оволосения, особенно рост бороды, наличие гинекомастии. Исследование половых органов включает выявление возможной эписпидии, варикоцеле, выяснение размеров и консистенции яичек и состояния предстательной железы.

**Гормональные исследования.** Определение уровня ФСГ проводится при азооспермии, уровня пролактина — при олигооспермии, снижении либидо и потенции. У больных с высоким уровнем ФСГ и азооспермией можно предположить выраженное поражение ткани яичек. При нормальном уровне ФСГ и азооспермии, как правило, наблюдается непроходимость семявыносящего протока. При гиперпролактинемии следует исключить аденому гипофиза, синдром пустого турецкого седла или функциональную гиперпролактинемия.

**Посткоитальная проба Симеа—Хунера** проводится для определения числа и подвижности сперматозоидов в цервикальной слизи. Пробу, по-видимому, нецелесообразно проводить, если выявлена азо- или олигооспермия. Эту пробу проводят за 24—36 ч до предполагаемой овуляции, при этом оценивают не только подвижность сперматозоидов, но и качество цервикальной слизи. Большинство авторов полагают, что перед посткоитальной пробой партнеры должны воздерживаться от половой жизни 2—3 дня. Прогоняющиеся вперед сперматозоиды могут быть обнаружены в цервикальной слизи в пределах 10—150 мин после полового сношения. Поэтому оптимальный интервал до проведения пробы должен составлять 2,5 ч. Затем наблюдается прогрессирующее уменьшение числа сперматозоидов. Забор цервикальной слизи производится пипеткой. Если при нормозооспермии в каждом поле зрения можно увидеть 10—20 продвигающихся сперматозоидов, то цервикальный фактор как причину бесплодия можно исключить.

**Проба на проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь** производится двумя способами. 1. На предметное стекло помещают каплю цервикальной слизи и раздавливают покровным стеклом. У края покровного стекла



на расстоянии 2 мм помешают каплю спермы. Квпиллярные силы затягивают сперму под покровное стекло. Область контакта слизи и спермы рассматривают под микроскопом и оценивают активность проникновения спермы в цервикальную слизь. 2. Проба в капилляре: стеклянные капилляры в специальном измерительном приборе заполняют цервикальной слизью и опускают одним концом в резервуар со спермой. Под микроскопом оценивают расстояние миграции сперматозоидов, плотность проникновения и длительность продвижения сперматозоидов.

Проба контакта спермы с цервикальной слизью (проба Кремера) проводится для выявления локальных антител у партнеров (в цервикальном канале или на сперматозоидах). При контакте спермы и цервикальной слизи под микроскопом вместо продвижения спермы отмечают феномен дрожания, колебания, подергивания сперматозоидов. Феномен объясняется склеиванием антител (предположительно иммуноглобулинов А) спермы с гликопротеиновыми нитями.

Т.И.Устинкина и соавт. (1986) при обследовании 830 супружеских пар, обратившихся по поводу бесплодия, у 50% мужчин выявили патологию эякулята. Установлена частота различных причин нарушения мужской репродуктивной функции: расширение вен семенного канатика (32,2%), генитальные инфекционно-воспалительные заболевания (23,8%), первичная идиопатическая тестикулярная недостаточность (9,9%), гонадотропная недостаточность гипофиза (3,1%), системные и ятрогенные причины (4,1%), крипторхизм (2,4%), аномалия кариотипа (2,4%), непроходимость семявыводящих путей (1,2%), гиперпролактинемия (0,2%), идиопатическая низкая подвижность сперматозоидов (19,7%).

Расширение знаний о важности антиспермальных антител [Jones W., 1980; Kamada M., 1985], определение и подтверждение варикоцеле с помощью УЗИ, термографии и радиологического исследования способствуют уменьшению группы больных с идиопатическим бесплодием.

Л е ч е н и е . Терапевтические возможности для лечения мужского бесплодия ограничены. Это результат недостаточно изученных патофизиологических механизмов бесплодия. Для мужчин с точно не установленной причиной бесплодия существуют неспецифические методы лечения [Schill W., 1982], включающие кломифен, тамоксифен, тестостерон в гелях ребаунд-эффекта, гонадотропины, калликреин. Ни один из этих методов лечения не имеет четкого контроля эффективности. Даже эффективность давно применяемого оперативного лечения варикоцеле точно не установлена. Развитие рентгенологии позволяет лечить варикоцеле, используя технику чрескожной ретроградной флебографии и эмболизации сосуда [Saypol D., 1981]. У небольшого числа пациентов с гонадотропной недостаточностью сперматогенез может быть стимулирован при помощи ХГ, человеческого менопаузального гонадотропина или люлиберина, вводимого с помощью специального насоса в пульсирующем режиме каждые 2 ч. Подобное лечение проводят в течение 6 мес [Bancroft J., 1985]. С помощью микрохирургической техники выполняют эпидидимовазостомию при частичной или полной непроходимости. Широко используют глюкокортикоиды при наличии антиспермальных ан-

тител и бесплодия. При воспалительных процессах особенно важно проводить эффективное противовоспалительное лечение одновременно обоих супругов с повторным бактериологическим контролем.

Если же проводимое лечение неэффективно, женщине показана искусственная инсеминация спермой донора. При комбинации бесплодия у мужа и жены рекомендуются экстракорпоральное оплодотворение и трансплантация эмбриона. Успех этих методов гарантировать весьма трудно, поэтому следует решать вопрос о взятии ребенка на воспитание.

**Прогноз** при мужском бесплодии сложен. Обследование и лечение мужчин с бесплодием проводится у уролога, андролога, сексопатолога.

**Профилактика** мужского бесплодия — это профилактика, своевременная диагностика и лечение причин бесплодия.

## 7.4. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — оплодотворение яйцеклетки в условиях *in vitro*, культивирование и трансплантация эмбриона (ТЭ) в матку. Первое ЭКО было произведено в 1944 г. J.Rock, M.Melkin культивировали ооцит человека и произвели ЭКО, приведшее к развитию двухклеточного эмбриона. В 1978 году родился первый ребенок после ЭКО и ТЭ. В наше время этот метод получил настолько широкое распространение, что давно уже перестали подсчитывать число детей, родившихся после ЭКО. Бурный прогресс метода обусловлен успехами фармакологии и эндоскопии, биохимии. Синтезированы а гонисты рилизинг гормонов в 50—100 раз более активные, чем эндогенные люлиберины, получены высокоочищенные гонадотропные препараты, в том числе и обладающие изолированным ФСГ действием. Это позволило стимулировать в яичнике суперовуляцию — развитие сразу нескольких фолликулов, содержащих яйцеклетку. Внедрены в практику эндоскопические приборы с высокой разрешающей способностью и оснащенные влагалищными датчиками и инструментами для забора яйцеклетки через свод влагалища под ультразвуковым контролем. Все это облегчило проведение метода и привело к его распространению. Во многих странах Европы и Америке ЭКС относят к рутинным методам лечения бесплодия. Бурное обсуждение моральных, этических и юридических аспектов ЭКО отошло в прошлое. Допустимо и практикуется оплодотворение спермой донора, имплантация «чужого» эмбриона, расширены возрастные границы ЭКО. Опубликованы случаи рождения детей после ЭКО у женщин в возрасте старше 50 лет. Вряд ли к последнему следует относиться положительно по вполне понятным соображениям медицинского характера: например, как перенесет женщина в климактерическом возрасте беременность и как это отразится на потомстве? Тем не менее приведенные примеры свидетельствуют о том, что детали метода четко отработаны.

ЭКО и ТЭ достаточно сложны и требуют дорогостоящих оборудования, реактивов, препаратов и главное — специальных знаний. Все

ло привело к тому, что ЭКО и ТЭ являются обособленной областью гинекологической практики и выполняются только специалистами. Существует огромная зарубежная и отечественная литература, из которой для практического гинеколога необходимы знания о показаниях к ЭКО, методах стимуляции суперовуляции и лечении возможных ее осложнений.

Показания к ЭКО. Абсолютными показаниями являются трубное бесплодие вследствие непроходимости или отсутствия маточных труб. Относительные показания:

- предшествовавшие оперативные вмешательства (пластические операции) на маточных трубах у женщины в возрасте старше 30 лет, если после операции прошло более года,
- некоторые формы эндометриоза,
- бесплодие неясного генеза,
- иммунологическое бесплодие при постоянно высоком уровне антиспермальных антител.

Существуют генетические критерии отбора для ЭКО. Метод не рекомендуется при гипоспадии, врожденных пороках сердца, шизофрении, аффективном психозе, при наличии в семье детей с аутосомно-рецессивными заболеваниями, риск повторного наследования которых достигает 25%. Противопоказаниями являются доминантно наследуемые болезни.

За 2—3 мес до ЭКО и ТЭ следует произвести тщательное обследование спермы, бактериологическое исследование и посев; исследование содержимого цервикального канала у женщины в целях исключения патогенной флоры (гонококки, микоплазмы, хламидий, вирусы, трихомонады и др.). А также тщательная кольпоскопия для исключения новообразований шейки матки. Перед процедурой должна быть выявлена гормональная характеристика менструального цикла и гормональные нарушения функции яичников и надпочечников. Понятно, что терапевт должен дать заключение о состоянии здоровья женщины и отсутствии терапевтических противопоказаний к беременности.

Методы стимуляции суперовуляции

Для успешного выполнения программы ЭКО необходимо добиться созревания нескольких доминантных фолликулов — суперовуляции. Это значительно повышает возможность изъятия и оплодотворения яйцеклетки. Кроме того, отмечено, что при пересадке нескольких оплодотворенных яйцеклеток беременность развивается чаще, причем развивается один эмбрион. Этот феномен получил название «функция помощи». Стимуляция суперовуляции в современных условиях основана на:

- стимуляции выделения собственных эндогенных гонадотропинов кломифеном;
- стимуляции экзогенными гонадотропинами [препараты из мочи менопаузальных женщин, содержащие ЛГ и ФСГ (пергонал, неопергонал, хумегон) или ФСГ (метродин)];
- стимуляции экзогенными гонадотропинами на фоне блокады собственных гонадотропинов препаратами агонистов РГ ЛГ (декапептиды — трипторелин, бусерелин, гoserелин, нафарелин и др.). Все эти препараты — синтетические аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, и число их постоянно растет. Все они в 50—100 раз активнее

эндогенных рилизингов. Действие их основано на блокаде собственных гонадотропинов, что позволило некоторым авторам называть этот\* метод «стимуляция суперовуляции на фоне гипофизэктомии» (Masipamee M., 1991), хотя на самом деле подавляется секреция только\* гонадотропинов, а не всех тропных гипофизарных гормонов. На фоне; снижения уровня собственных гонадотропинов введение экзогенных гонадотропинов позволяет регулировать рост доминантных фолликулов и созревание яйцеклеток.

В повседневной практике используются так называемые «длинная схема» и «короткая схема» введения препаратов.

При длинной схеме введение агонистов начинают в конце фолликулярной фазы предыдущего цикла, под контролем снижения ЛГ В крови. После наступления устойчивого низкого «плато» ЛГ приступают к введению гонадотропных препаратов. При короткой схеме агонисты вводятся с первого дня менструального цикла, гонадотропины — с 3-го или 5-го дня цикла.

При любом методе стимуляции суперовуляции постоянно контролируются число фолликулов, темпы их роста и величина фолликулов. Как правило, исследуется также уровень эстрадиола крови и толщина эндометрия. Критериями созревания яйцеклетки, точнее говоря, определением времени, оптимального для забора ооцитов, являются: концентрация эстрадиола не менее 350 пг/мл на 1 фолликул диаметром более 15 мм, толщина эндометрия 0,8—1,0 см. При этих условиях вводится 10000 ед препарата, приготовленного из мочи беременных женщин, содержащего хорионический гонадотропин (профази, прегнил, хориогонин), и через 35—36 ч производится трансвагинальная пункция фолликулов и забор ооцитов на специальной ультразвуковой установке, оборудованной пункционным датчиком. После оценки ооциты оплодотворяют и культивируют в специальных средах в течение 40—48 ч. Затем эмбрионы с помощью специальных пластиковых катетеров переносят в полость матки. При развитии более 4—6 эмбрионов в среде после оплодотворения часть их подвергается криоконсервации в жидком азоте. Криоконсервации при необходимости подвергают сперматозоиды и ооциты. Как правило, в матку имплантируется не более 4 эмбрионов. После пересадки эмбрионов рекомендуется вводить поддерживающие дозы хорионического гонадотропина по 1500 ед и дексаметазона по 0,25 мг, последний подавляет иммунную реакцию отторжения плодного яйца. Препараты вводят до констатации беременности или до срока очередных менструаций, в случае неудачи.

Частота наступления беременности, по данным зарубежных и отечественных авторов (Леонов Б.В. и соавт., Здановский М.В. и соавт., 1990—1994), достигает 50%. Однако число родов значительно; ниже, поскольку частота абортс доходит до 29%, внематочной беременности — до 6%. Многоплодная беременность отмечена в 11—12% (Masipamee M. et al., 1990; Remohi J., Pellicer A., 1993]. Итак, ЭКО и ТЭ — сложный и дорогостоящий, но перспективный метод лечения, бесплодия, даже тех случаев, при которых 10 лет назад у женщины не было никаких шансов забеременеть и родить. Успех метода зависит от оптимизации метода суперовуляции, правильно выбранного времени забора ооцитов, от совершенствования техники выполнения всех манипуляций.

## 7.5. СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — комплекс патологических симптомов, возникающих на фоне применения стимуляторов овуляции, характеризующийся значительным увеличением яичников, иногда разрывом их и кровотечением; наличием выпота в брюшной и плевральной полостях, возникновением тромбоэмболии магистральных сосудов, многоплодной беременностью и пр.

В последние годы, в связи с широким распространением лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, включающего как первый этап стимуляцию суперовуляции, СГЯ привлекает ее большее внимание. Первые описания СГЯ появились еще в 40-х годах, S.Ridberg сообщил о значительном увеличении яичников после применения гонадотропинов. В 1962 г. A.Southan, N.Ivanovsky опубликовали случаи СГЯ после приема значительных доз кломифена; в 1970 г. описаны случаи СГЯ при комбинированной терапии кломифеном и гонадотропинами (Roland M.).

E.Raban и соавт. в 1967 г. предложили классификацию СГЯ, которой пользуются до сих пор все клиницисты: легкая форма, средней тяжести и тяжелая. Данные о частоте СГЯ приводит H.Li в 1993 г. в сборнике, посвященном успехам репродуктивной медицины: частота легкой формы достигает 23%, средней тяжести — 10%, тяжелой — 2%. J.Shenker, D.Weinstein расширили и детализировали классификацию, выделив в каждой из трех форм еще две степени. Легкая форма: 1-я степень — клиническая симптоматика отсутствует, содержание эстрадиола в плазме более 150 мкг, в моче прегнадиола выше 10 мг; 2-я степень — к этим биохимическим изменениям присоединяются увеличение яичников до 5 см в диаметре. Форма средней тяжести: 3-я степень — боли, чувство тяжести внизу живота и изменения, описанные во 2-й степени; 4-я степень — присоединяется тошнота, рвота, понос, размеры яичников — более 5 см в диаметре. Тяжелая форма: 5-я степень — к описанным симптомам присоединяется асцит, гидроторакс, яичники более 12 см в диаметре; 6-я степень — состояние крайне тяжелое, помимо асцита и гидроторакса развивается гиперкоагуляция, уменьшается перфузия почек, осложняющаяся олигурией и почечной недостаточностью, яичники резко увеличены, отмечают их разрывы и перекрут.

Анализируя случаи СГЯ, Li H. (1993) отмечает, что при стимуляции кломифеном СГЯ реже и протекает в более легкой форме, применение гонадотропных препаратов в 4 раза чаще приводит к развитию синдрома, установлена также прямая связь между дозой и длительностью применения гонадотропных препаратов. Чаще всего тяжелой формы СГЯ наблюдают при применении агонистов РГ ЛГ (Калинина Е.А., 1993).

**П а т о г е н е з .** До настоящего времени точно не установлен. Полагают, что ведущая роль в развитии асцита, гидроторакса, анасарки по нарушению внутрисосудистой коагуляции принадлежит высокоактивным веществам фолликулярной жидкости, количество которой после стимуляции овуляции резко возрастает. Наряду с этим резко увеличивается уровень эстрадиола, прогестерона, гнетамина, нростагандинов и продуктов метаболизма. В последние годы обнаружено повышение содержания карциноэмбрионального антигена СА-125 — опухолевого маркера. Роль его в развитии патологии не выяснена.

Быстрая фильтрация жидкой части крови приводит к гиповолемии и гемоконцентрации. Гиповолемия, в свою очередь, вызывает снижение почечной перфузии, что способствует вторичному возникновению олигурии, нарушению электролитного баланса, гиперкалиемии и азотемии. Повышенная проницаемость и склонность тканей I отеку ведет к увеличению яичников с последующим образованием асцита, гидроторакса и др. Гиповолемия клинически проявляется гипотензией, тахикардией, увеличением гематокрита, гиперкоагуляцией; олигурия и азотемия в тяжелых случаях могут проявляться симптомами уремии.

Причина изменения проницаемости сосудистой стенки при СП неизвестна. Существуют различные точки зрения о механизме его возникновения. Моделирование СГЯ с введением гонадотропина крольчихам и отсутствие его у самцов позволило высказать предположение о роли ряда промежуточных метаболитов, секретируемых яичниками в условиях их стимуляции. Многие авторы указывают на роль повышенной секреции эстрогенов в изменении капиллярной проницаемости. Установлено, что экскреция эстрогенов с мочой при СГЯ в 20—25 раз превышает содержание эстрогенов в момент овуляторного пика при нормальном менструальном цикле. Об особой роли эстрогенов в патогенезе СГЯ свидетельствуют клинические наблюдения указывающие на прямую зависимость частоты его возникновения от уровня эстрогенов в крови. Полагают, что уровень эстрогенов при СГЯ может повышаться в результате нарушения метаболизма их при заболеваниях печени. В то же время известно, что при введении высоких доз экзогенных эстрогенов СГЯ не воспроизводится. Имеются также данные о том, что этот синдром не всегда развивается даже при высоком уровне эндогенных эстрогенов.

Патолого-анатомические изменения при СГЯ характеризуются значительным увеличением яичников, множеством фолликулярных и текалютеиновых кист, отеком стромы. Кисты заполнены прозрачной или геморрагическим содержимым. На поверхности яичников нередко обнаруживаются следы разрывов кист и участки некроза. Матка (маточные трубы, как правило, не изменены.

При микроскопическом исследовании ткани яичников находят множественные лютеиновые кисты с геморрагической инфильтрацией лютеинизацию фолликулярных кист, некроз коркового вещества, отеки стромы с множественными кровоизлияниями.

В тяжелых случаях СГЯ отмечается асцит (до 3 л), экссудативный плеврит, перикардит. В случаях разрыва кисты в брюшной полости обнаруживают около 1—2,5 л крови.

Клинические проявления СГЯ нарастают через 3—8 дней после введения препаратов хорионического гонадотропина — триггера индуцируемой овуляции. Отмечено также, что при наступлении беременности СГЯ протекает тяжелее. Это позволяет предположить особую роль хорионического гонадотропина в развитии СГЯ. Как было отмечено выше, клинические проявления легкой формы отсутствуют. При СГЯ средней тяжести требуется госпитализация в связи с болями в животе, слабостью, диспептическими явлениями. При тяжелой форме госпитализация обязательна, но поскольку больные требуют интенсивной терапии в связи с наличием одышки, тахикардии, олигурии, падением артериального давления нередко развитием тромбоэмболии и флеботромбоза. Для СГЯ начальной с легкой формы характерно увеличение размеров яичников. При

легкой форме размеры их достигают 5 см в диаметре, при средней тяжести — до 12 см, при тяжелой превосходят 12 см.

**Д и а г н о з** СГЯ трудности не представляет и устанавливается по истории анамнеза, клинической картины и подтверждается весьма характерной эхоскопической картиной яичников, особенно четкой при использовании влагалищного датчика.

**Л е ч е н и е**. При легкой форме СГЯ необходимо динамическое ультразвуковое наблюдение за размерами яичников, желательное определение эстрадиола плазмы. При СГЯ средней тяжести помимо наблюдения назначают глюкокортикоидные, антигистаминные, антипростагландиновые препараты. Рекомендуется активированный уголь. Как правило, симптомы СГЯ проходят через 3—6 недель от начала их проявления, при наступлении беременности могут длиться несколько дольше. Тяжелая форма требует интенсивной терапии.

В связи с тем, что в основе патогенеза СГЯ лежит острый переход жидкой части крови в брюшную, плевральную полости и перикард, тактика ведения больных должна быть направлена на восстановление и поддержание объема циркулирующей крови. Показано внутривенное капельное введение растворов, способствующих удержанию жидкости в кровяном русле (плазма, протеин, альбумин). Одновременно для стимуляции диуреза в случаях олиго- или анурии показано использование низкомолекулярных декстранов, способствующих изменению реологических свойств крови. Из них наиболее показаны реонолпглюкин и поливинилпирролидон. В качестве трансфузионных сред, способствующих восстановлению водно-электролитного баланса, целесообразно применение гемодеза, неокомпепеана и других растворов. Для снижения проницаемости капилляров показано применение кортикостероидных, антипростагландиновых и антигистаминных препаратов. В случае тромбозов или резкого повышения гемоконцентрации целесообразна терапия антикоагулянтами.

При прогрессирующем асците рекомендуется аспирация жидкости через задний свод влагалища. Процедура проводится под ультразвуковым контролем, во избежание повреждения увеличенного в размерах яичника.

Консервативную терапию следует проводить под контролем определения электролитов, белка, остаточного азота и мочевины, альдостерона, гематокрита и коагулограммы крови; учета гемодинамических показателей, количества введенной и выделенной жидкости и массы тела.

Показанием к хирургическому лечению являются симптомы внутреннего кровотечения вследствие разрыва яичника. Объем оперативного вмешательства должен быть щадящим с максимальным сохранением яичниковой ткани.

**П р о г н о з** при СГЯ легкой и средней тяжести благоприятный. Симптомы заболевания, как правило, исчезают через 3—6 недель от начала их проявления. Тяжелая форма СГЯ угрожает жизни и здоровью женщины.

Для профилактики СГЯ следует проводить тщательный отбор больных, подлежащих стимуляции овуляции с учетом исходного уровня эстрогенов мочи или крови, а также величины яичников. Дозы гонадотропинов и кломифена должны подбираться индивидуально. Лечение следует начинать с небольших доз, по мере необходимости постепенно повышая их. Крайне важным является тщательное ежедневное наблюдение за общим состоянием больных, размерами яичников

в период лечения и в течение 2—3 недель после его отмены. При лечении гонадотропинами желателен ежедневный контроль за уровнем эстрогенов в плазме крови, УЗИ, позволяющее следить за величиной яичников и величиной фолликула.

Основными мерами профилактики СГЯ являются:

- прекращение стимуляции при выраженной тенденции к развитию СГЯ, или снижение дозы гонадотропных препаратов;
- отмена введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина, или поддерживающих доз;
- аспирация максимально возможного числа фолликулов и кист, возникающих в процессе стимуляции;
- отмена процедуры транспорта эмбриона, криоконсервация его и перенос в полость матки в очередном менструальном цикле (Калинина Е.А., 1993).

У женщин с синдромом поликистозных яичников, женщин, получавших в предыдущих циклах препараты хорионического гонадотропина, а также при наступлении беременности риск развития СГЯ значительно выше. Чаще возникает СГЯ у женщин с высоким уровнем эстрадиола крови перед началом стимуляции суперовуляции, а также у женщин, которых после стимуляции при эхоскопическом контроле в яичниках обнаруживают множество кистозных образований (Navot D. и соавт., 1988).



## ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

### 8.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Гормональные контрацептивы — преимущественно синтетические аналоги женских половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и их производных. Комбинация стероидов занимает первое место среди контрацептивов. Они характеризуются высокой надежностью, простотой применения и приемлемой стоимостью. Контрацептивный эффект достигается путем системного воздействия на репродуктивную систему и на сложные процессы в течение менструального цикла. Гормональные контрацептивы влияют также и на другие системы организма, оказывая биохимическое, метаболическое и иммунологическое воздействие.

Термин «гормональная стерилизация» предложен Людвигом Хабербладтом в 1912 г., который показал в эксперименте, что экстрат желтого тела блокирует овуляцию. Это позволило ему выдвинуть положение о том, что экстракты из яичников могут быть использованы как гормональные контрацептивы. В 1944 г. Бикенбах и Павлович индуцировали ановуляторные циклы у людей парентеральным введением прогестерона.

В последующем усилия ученых были направлены на синтез гестагенов. Синтетические гестагены обладали воздействием, сходным с прогестероном, и были названы прогестагенами или прогестинами.

К 1956 г. Ро, Пинкус и Гарсия доказали, что прогестаген норэтин од р е л подавляет овуляцию. Вскоре оказалось, что добавление к гестагенам очень малых доз эстрогенов существенно улучшает контроль менструального цикла. В 1958 г. появилось сообщение о первом опыте применения эновида среди женщин Пуэрто-Рико. В 1960 г. первый оральный контрацептив (ОК) — эновид появился на американском рынке. В настоящее время синтезировано более 500 разновидностей ОК. Развитие гормональной контрацепции шло по пути снижения суточной дозы эстрогенных гормонов и введения в препараты новых гестагенов. Согласно данным ВОЗ, с 1960 г. ОК принимали более 200 млн. женщин. В Европе и США одним из самых распространенных методов контрацепции являются ОК, их используют 40—60% женщин детородного возраста (В.Карол, 1988). К сожалению, в нашей стране ОК используют лишь 0,5—5% женщин репродуктивного возраста.

В течение последующих десятилетий значительно снизились дозы эстрогенов и гестагенов в комбинированных ОК. Особого внимания заслуживают прогестагены нового поколения: дезогестрел, гестоден и норгестимат. Высокое сродство к рецепторам прогестерона позволило использовать их в низких дозах для надежной контрацепции. Основное достоинство их заключается в незначительном воздействии на ипшдный спектр крови. Это позволяет обеспечить практически полную безопасность современных низкодозированных ОК с учетом противопоказаний к их применению. Однако в нашей стране крайне

медленно меняется психологическая искаженная массовая негативная установка населения и медицинских работников на вредное влияние гормонов на женский организм.

Многочисленными исследованиями показано, что риск приема ОК для здоровья женщины значительно ниже (в 10 раз и более) вероятности осложнений во время беременности, родов и абортот: Следует учесть тот факт, что ежегодно вследствие осложнений беременности, родов и абортот умирают примерно 500 тыс. женщин: Установлено, что от одной четверти до одной трети этих смертей, а также миллионы случаев тяжелых нарушений в сексуальной и репродуктивной сфере являются последствиями плохо выполненных абортот (Н. Mahler., 1993).

В зависимости от состава, дозы и метода применения гормональных препаратов различают следующие виды гормональной контрацепции:

- комбинированные оральные формы, содержащие эстрогены и прогестагены;
- препараты, содержащие только прогестагены (таблетки, пролонгированные препараты: инъекции, капсулы и вагинальные кольца);
- антагонисты прогестерона (мифепристон, RU-486).

## 8.2. СТЕРОИДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ (табл. 8.14)

Химическая структура синтетических контрацептивных стероидных гормонов близка к натуральным эстрогенам и прогестерону. Синтетические стероидные эстрогены, используемые в ОК, представлены этинилэстрадиолом или местранолом. Последний в организме превращается в этинилэстрадиол.

Эстрогены всасываются в верхней части тонкого кишечника и через портальную систему попадают в печень. В печени образуются метаболиты этих гормонов, главным образом сульфаты и глюкуроны (эффект первичного прохождения). Несвязанные стероиды попадают в общий кровоток и являются биологически активными. Конъюгированные стероиды вновь попадают в кишечник вместе с желчью. До 40% этинилэстрадиола проходит через печень и возвращается в кишечник. Кишечные бактерии отделяют сульфатные и глюкуроновые группы от этинилэстрадиола, и происходит повторное всасывание активного гормона. Медикаменты, которые подавляют бактериальную флору кишечника (такие, как антибиотики широкого спектра действия), могут снизить количество активного этинилэстрадиола и, следовательно, могут снизить уровень его в крови и эффективность.

На абсорбцию влияет состояние кишечника. При заболеваниях кишечника связывание этинилэстрадиола в стенке кишечника снижается, что позволяет большому количеству свободных лекарственных средств пройти через стенку кишечника, в результате чего увеличивается биологическая активность. С другой стороны, диарея и/или рвота сокращает биологическую активность эстрогена и прогестагена за счет механического удаления.

19-норстероиды. Производные 19-норстероидов наиболее широко используются в гормональной контрацепции. Прогестагены включают норэтистероновую группу, куда входят норэтистерон (норэтидрон), норэтинодрел, этинодиоловый диацетат и линестренол. Все они в организме превращаются в норэтистерон. Обмен веществ в печени

уменьшает их биологическую активность на 40%. Наиболее сильно действующим 19-норстероидом является лево-норгестрел. У него более длительный период полураспада, так как на него не влияет обмен веществ в печени, что делает его 100% биологически активным. Более новые 19-норстероиды, включающие дезогестрел, гестоден и норгестимат, не обладают андрогенным эффектом.

Оральные 19-норстероиды сохраняют активность в течение 24 ч. Они сходны с прогестероном по своему воздействию на эндометрий, а также подавляют секрецию ЛГ, создают вязкость цервикальной слизи и подавляют овуляцию. Продолжительный прием их ведет к относительной атрофии желез эндометрия.

Некоторые прогестагены обладают незначительным андрогенным воздействием (например, лево-норгестрел). Однако дозы прогестагенов, применяемых в гормональной контрацепции, не вызывают вирилизации. Некоторые 19-норпрогестагены иногда вызывали вирилизацию плода женского пола, когда принимались в больших дозах в ранние сроки беременности по показаниям, не связанным с контрацепцией. Прогестагены в больших дозах представляют собой слабые анаболики и могут способствовать появлению угрей, гипертрихоза. В отличие от тестостерона, они не усиливают либидо.

17 а-гидроксипрогестагены. 17 а-гидроксипрогестерон является дериватом прогестерона. При оральном приеме он не обладает контрацептивным воздействием. Синтетические производные, в основном хлормадион ацетат, мегестрол ацетат и медроксипрогестерон ацетат, блокируют овуляцию без андрогенного, анаболического или эстрогенного воздействия.

Прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения используются другие методы, такие, как вагинальные кольца. Его контрацептивная роль для кормящих матерей находится в стадии изучения.

Эффективность прогестагенов определяется по следующим параметрам: способностью блокировать овуляцию, связывать рецепторы прогестерона, вызывать гистологические изменения в тканях матки и задержку менструации.

*Таблица 8.14*

**Структура оральных контрацептивов**

<b>Эстрогены</b>	<b>Прогестагены</b>	
	<b>производные 19-нортестостерона (норе теро иды)</b>	<b>производные прогестерона</b>
<b>Этинилэстрадиол</b>	<b>Норэтистерон ацетат Линестренол Норэтинордел Этинол дидацетат</b>	<b>1. Производные 17 а-оксипрогестерона: Хлормадион ацетат 17 ц,-оксилпрогестерон капронат Медроксипрогестерон ацетат Ципротерон ацетат</b>
<b>Местранол</b>	<b>Норгестрел Лево-норгестрел Дезогестрел Гестримон Норгестимат Диеногест Гестоден</b>	<b>2. Производные ретропрогестерона Дидрогестерон (дюфастон)</b>

Прогестагены, наряду с гестагенным влиянием, обладают и другими биологическими эффектами, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 8.15.

Таблица 8.15

Биологическое действие некоторых прогестагенов

Прогестагены	Эстрогенное	Антиэстрогенное	Андрогенное	Антиандрогенное
<b>Производные 19-нортеестерона:</b>				
Норэтистерон	+	+	+	
ацетат				
Линестронол	+	++	+	—
Норэтинодрел	++	+	+	
Этинолдиацетат	+	+	+	
Лево-иоргестрел	—	+	+	—
Дезогестрел	—	+	—	—
Гестоден	—	+	—	—
Норгестимат	—	+	—	—

### 8.3. КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (КОК)

Это наиболее распространенная форма гормональной контрацепции. За последние 30 лет КОК претерпели значительные изменения в тине и дозе прогестагенов. Дозы этинилэстрадиола уменьшились со 150 до 35 мкг. Наиболее известные в нашей стране овулен, нон-овлон, бисекурин, ановлар и др. содержат 50 мкг этинилэстрадиола. В современных КОК стандартная доза этинилэстрадиола равна 30 или 35 мкг; новейшие препараты содержат 20 мкг этинилэстрадиола.

Различают монофазные, двух- и трехфазные комбинированные оральные контрацептивы.

Монофазные контрацептивы содержат постоянную дозу эстрогенного и гестагенного компонента в каждой таблетке. Существует много типов монофазных КОК, они отличаются по дозе, типу эстрогенов и прогестагенов. Основные типы этих препаратов, зарегистрированных в России, представлены в табл. 8.16.

Таблица 8.16

Состав некоторых современных монофазных ОК

Препарат	Этинилэстрадиол, мг	Прогестагены,	мг	Страна, фирма
Микрогинон	0,03	Норгестрел	● 1	Германия, «Шеринг»
Диане-35	0,035	Ципротерон ацетат	20	»
Фемован	0,03	Гестоден	75	»
Марвелон	3	Дезогестрел	15	Голландия, «Органон»
Мерсилон	0,02	Дезогестрел	15	»
Рестовар	0,0375	Линестронол	75	»
Ригевидон	0,03	Норгестрел	15	Венгрия, «Гедеон Ридтер»
Демулен	0,035	Этинолдиол диацетат	10	США, «Серп»
Норинил	Местранол 0,035	Норэтистерон	10	»
Овисмен	0,035	Норэтистерон	5	Швейцария, «Силаг»
Силест	0,035	Норгестимат	25	»

**Комбинированные** двухфазные **оральные контрацептивы** представляют собой препараты, содержащие постоянную дозу эстрогена и меняющуюся дозу гестагена (лево-норгестрела) в разные фазы менструального цикла. Они показаны женщинам с повышенной чувствительностью к гестагенам. К препаратам данного типа относится антеовин. Доза этинилэстрадиола во всех таблетках одинакова — 0,05 мг. Доза лево-норгестрела в таблетках белого цвета 0,05 мг, а в таблетках розового цвета — 0,125 мг. Прием препарата начинают с 5-го дня менструального цикла; сначала принимают белые, затем розовые таблетки — всего в течение 21 дня.

Противопоказания те же, что и для бисекурипа и других ОК. Побочные реакции аналогичны, за исключением кровотечения «прорыва» в середине цикла и аменореи.

Антеовин повышает содержание липопротеидов высокой плотности на 43% и поэтому не обладает атерогенным эффектом (Дубницкая Л.В., 1988). Женщинам с клиническими проявлениями гиперандрогении (жирная кожа, угри, гирсутизм, гипертрихоз, интерсексуальное телосложение) показаны комбинированные двухфазные ОК.

**Комбинированные трехфазные ОК** характеризуются переменным содержанием стероидов соответственно фазам менструального цикла. Обеспечение более физиологического влияния на параметры менструального цикла повысило приемлемость трехфазных препаратов. Из препаратов этой группы в нашей стране зарегистрированы триквилар («Шеринг», Германия), трнзистон («Йенафарм», Германия), триновум («Силаг», Швейцария), трирегол (Венгрия) и др. Преимуществом этих препаратов является минимальное воздействие на менструальный цикл, систему гемостаза, липидный обмен. Они особенно показаны женщинам старше 35—40 лет и моложе 18 лет, а также курящим женщинам и женщинам с ожирением. Имеются указания в литературе о возможном кистозном изменении яичников, что свидетельствует о недостаточной блокаде секреции гонадотропинов.

**Механизм действия КОК** основывается преимущественно на блокаде овуляции посредством торможения секреции люлиберина гипоталамусом, а также гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) гипофизом. Периферическое влияние осуществляется посредством блокады функции яичников и овуляции. Под влиянием КОК в эндометрии происходит «железистая регрессия», при которой имплантация невозможна. Отмечаются изменения в слизистой оболочке влагалища и уплотнение цервикальной слизи, что нарушает движение сперматозоидов, а также вызывает изменения в транспорте яйцеклетки и оплодотворяющей способности сперматозоидов.

Неудачи (то есть наступление беременности) при применении КОК могут возникнуть из-за метода и способа приема таблеток. Частота наступления беременности из-за метода составляет 0,2—1,00 случаев на 100 женщин в год. Этот показатель может быть и выше, если женщина принимает таблетки нерегулярно. Пониженная биологическая активность стероидных гормонов, возникшая в результате индивидуальных колебаний абсорбции и метаболизма, является причиной лишь незначительного числа беременностей. Теоретически это возможно при использовании современных контрацептивов с низким содержанием стероидов.

КОК могут оказывать положительный неконтрацептивный эффект. Показано, что под влиянием КОК уменьшается кровоототеря и восстанавливается регулярный менструальный цикл.

Уменьшение потери крови при менструации снижает риск желе-

зодефицитной анемии. Дисменорея и предменструальный синдром у применяющих КОК возникают реже. Связанные с овуляцией симптомы, такие, как боль или кровотечение в середине цикла, также исчезают.

КОК уменьшают риск воспалительных заболеваний органов малого таза примерно на 50%. Это происходит благодаря воздействию прогестагена на цервикальную слизь, которая затрудняет проникновение инфекции вверх. Однако хламидийная инфекция может встречаться у женщин, принимающих КОК.

Частота внематочной беременности значительно снижается в результате подавления овуляции.

Снижается частота рака эндометрия и яичников.

Снижается частота функциональных (фолликулярных) овариальных кист.

Некоторые исследования показали снижение на 50% доброкачественных заболеваний молочной железы. Это также связано с прогестагенным компонентом в КОК.

Снижается частота акне (если используется КОК с преобладанием эстрогена или с дигестеронацетатом).

Имеются указания на благоприятное воздействие КОК при ревматоидном артрите [Мануйлова И.А., 1992].

Использование КОК в последней декаде детородного периода ведет к более высокой плотности костной ткани к возрасту менопаузы.

К наиболее серьезным осложнениям КОК относится повышенный риск возникновения тромбозов, сосудистых заболеваний, риск инфаркта миокарда, особенно у курильщиц, нарушение углеводного, жирового и витаминного обмена и пр. Риск наиболее вероятен для курящих женщин в возрасте старше 35 лет, принимающих КОК с высоким содержанием этинилэстрадиола — 50 мкг и выше.

#### **КОК и новообразования**

Последние исследования показали отсутствие связи между доброкачественными опухолями гипофиза, включая пролактиному, и использованием КОК. Исследования, проведенные в Великобритании, показали снижение на 17% риска развития миомы матки в течение каждых пяти лет приема КОК. Защитный эффект, возможно, связан с прогестагенным компонентом КОК. Такого эффекта не наблюдается у КОК с низким содержанием прогестагена.

**Р а к я и ч н и к о в .** Э.М.Кауниц (1992) в обзоре литературы 90-х годов, посвященном оральным контрацептивам и гинекологическим новообразованиям, показал, что применение ОК менее 1 года на 40% снижает риск развития рака яичников по сравнению с теми, кто не использует ОК. Предполагаемая защита против рака яичников, связанная с ОК, существует и спустя 10 лет и даже более после прекращения их приема. У применявших ОК более 10 лет этот показатель снижается на 80%.

**Р а к э н д о м е т р и я .** Исследование рака и стероидных гормонов, проведенное Центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США, обнаружило снижение риска развития рака эндометрия на 50 %, что связывалось с применением ОК в течение минимум 12 мес. Защитный эффект сохраняется до 15 лет после прекращения приема ОК.

**Р а к ш е й к и м а т к и .** Взаимосвязи КОК и рака шейки матки посвящено большое число исследований. Выводы из этих исследований нельзя признать однозначными. Brsinton J. с соавт. (1990)

полагает, что риск развития рака шейки матки повышается у женщин, принимавших КОК в течение длительного времени — более 10 лет. Весьма убедительны данные о том, что риск развития рака шейки матки повышается у женщин, рано начинающих и ведущих беспорядочную половую жизнь и особенно имевших или имеющих вирусные заболевания нижнего отдела полового тракта. Есть данные об отрицательном влиянии курения, особенно если женщина выкуривает более 20 сигарет в день, так называемые «heavy smokers\*» (тяжелые курильщицы). Женщинам, принимающим ОК в течение многих лет, рекомендуется периодическое цитологическое исследование и кольпоскопия шейки матки. Впрочем, эти рекомендации следует соблюдать вне зависимости от применения ОК.

**Рак молочной железы.** Сведения об этой наиболее распространенной форме рака и связи ее с приемом КОК достаточно противоречивы. В целом данные кажутся обнадеживающими для большинства женщин. Однако ряд исследователей высказывают мнение, что в некоторых группах женщин может быть более высокий риск заболеваний раком молочной железы, если они пользуются КОК в течение длительного времени.

По-видимому, наиболее важной нерешенной проблемой является вопрос о том, вызывают ли КОК увеличение риска развития рака молочной железы у молодых женщин (до 35—40 лет). Некоторые исследователи утверждают, что КОК могут ускорять развитие клинического рака молочной железы у некоторых женщин. Еще одна специальная группа состоит из женщин, длительно принимающих КОК в возрасте до 25 лет или до первой беременности и родов. До сих пор нет ответа на вопрос, повышает ли применение КОК риск рака молочной железы. Поскольку КОК применяется относительно небольшое время, для окончательных выводов требуется наличие большого числа доказательств. Как показывает клиническая практика, необходимо, чтобы женщины сами проводили обследование молочных желез, а женщины более старшего возраста по возможности должны проходить маммографию.

Некоторые ранние исследования показали, что у женщин, никогда ранее не принимавших ОК, имеется больше опухолей, чем у тех, кто эти контрацептивы принимал в течение года до появления опухоли. Более поздние исследования подтвердили это различие. Однако возможный защитный эффект КОК в возникновении опухолей молочных желез нуждается в дальнейшей проверке.

Уменьшение дозы эстрогенов в составе таблеток менее 50 мкг значительно снизило частоту осложнений и увеличило приемлемость ОК. ОК является методом выбора для молодых женщин (моложе 35 лет) с повторными абортами и при наличии противопоказаний к применению ВМК.

**Восстановление фертильности.** После отмены КОК овуляция быстро восстанавливается и более 90% женщин способны забеременеть в течение 2 лет, что соответствует биологическому уровню фертильности. «Аменорея» после приема КОК или синдром гиперторможения (см. гл. 4.3.1) характеризуется прекращением менструации в течение 3 месяцев и более после прекращения приема ОК. Ввиду того, что у большинства женщин требуется 2—3 месяца для восстановления фертильности после приема КОК, следует воздержаться от беременности на этот срок.

Установлено, что прием ОК до начала цикла зачатия не оказывает негативного воздействия на плод. Сравнительные исследования среды

принимающих и не принимающих КОК на ранних стадиях беременности, проведенные в Великобритании, не установили различий в количестве врожденных аномалий. В связи с вышеизложенным следует советовать женщинам прекратить прием ОК в случае подозрения на беременность и в первом цикле приема КОК начинать прием препарата с первого дня менструального цикла.

**Выбор препарата.** Выбор препарата производится только врачом после предварительного изучения перенесенных и имеющихся заболеваний и данных объективного обследования. Следует учитывать возможность повышенной чувствительности женщин к эстрогенам или гестагенам. На повышенную чувствительность к эстрогенам указывает выраженная тошнота и рвота во время предыдущей беременности, появление отеков перед менструацией, обильные слизистые выделения из влагалища в дни овуляции. На повышенную чувствительность к гестагенам указывают избыточное оволосение, угри, выраженное ожирение во время предыдущей беременности. На фоне ОК отмечается утомляемость, депрессия, усиление аппетита, прибавка массы тела, снижение полового влечения.

Женщины с повышенной чувствительностью к эстрогенам лучше переносят ОК с преобладанием гестагенов, и наоборот. Особого внимания заслуживает КОК «Диане-35» (фирма «Шеринг»), обладающий антиандрогенным эффектом. Он показан в целях контрацепции женщинам с симптомами гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, угри, аллопеция и др.).

В настоящее время применяется уже третье поколение комбинированных ОК — комбинированные эстроген-гестагенные препараты с низким содержанием этинилэстрадиола (30 мг и менее) и гестагенных компонентов. Создание этих препаратов диктовалось тем, что, по мнению большинства исследователей, осложнения ОК обусловлены их эстрогенными компонентами (дозой и типом их). Следовательно, создание препаратов с меньшей дозой эстрогенов является полезным и важным. Однако последние данные показывают, что гестагены играют роль также в возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому целесообразно снижение дозы обоих гормонов. Вместе с тем, существуют пределы, ниже которых нарушается надежность контрацепции и возникают нарушения цикла.

Преимуществом этих препаратов является лучшая переносимость их и незначительная частота быстро проходящих побочных реакций (Мануйлова И.А., 1992; Прилепская В.Н., 1993).

Вместе с тем, нарушения цикла в виде кровотечений «прорыва» на фоне приема этих препаратов встречаются чаще, чем при приеме ОК, содержащих 0,05 мг этинилэстрадиола.

Установлено, что ОК с низким содержанием эстрогенов не изменяют иммунный ответ организма на инфекцию (Baker D., Thomas J., 1984). Эти ОК можно назначать женщинам, относящимся к группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, женщинам старше 35 лет; с неблагоприятной наследственностью и курящим (Мануйлова И. А., 1992).

*Абсолютные противопоказания к применению КОК:*

- свежие тромбозы
- беременность
- гормонально зависимые опухоли
- врожденные дефекты выделительной функции печени
- прогрессирующие заболевания печени
- серповидно-клеточная анемия



- выраженная гиперлинопротеинемия
- сосудистые заболевания мозга
- инфаркт миокарда (в анамнезе)
- ишемическая болезнь сердца

*Относительные противопоказания к гормональной контрацепции:*

- тромбозы и тромбоэмболии (в анамнезе)
- нарушения функции печени с холестаазом
- гепатит (в том числе и хронический персистирующий)
- заболевания желчного пузыря
- гипертония
- сахарный диабет
- эпилепсия
- атеросклероз
- язвенный колит
- аллергия
- миома матки
- хронические заболевания почек
- заболевания с тенденцией к прогрессированию во время прошлых беременностей (гепатозы, гипертония и т. д.)

*Показания к прекращению гормональной контрацепции:*

- беременность
- выраженная мигрень
- внезапные острые нарушения зрения
- острые тромбоэмболические осложнения
- патология желчных путей
- желтуха и острые заболевания печени
- повышение артериального давления
- длительная иммобилизация
- планируемые большие хирургические вмешательства
- выраженная прибавка массы тела
- изменение тембра голоса
- рост миомы матки

В идеале, женщины, принимающие КОК, должны наблюдаться первые три месяца от начала приема, а затем обследоваться каждые полгода. Если на фоне приема ОК на 13—14-й день цикла появляются кровянистые выделения, препарат не следует отменять, а увеличить дозу до 1,5—2 таблеток в день. После прекращения выделений дозу медленно снижают до 1 таблетки в сутки.

## 8.4. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕН

Мини-пили. Контрацептивный эффект осуществляется преимущественно путем локального воздействия на периферические звенья репродуктивной системы, поэтому не отмечается системных побочных реакций. Современные мини-пили содержат прогестаген как из нор-этистероновой (микронорм), так и из лево-норгестреловой групп (континуин) и др. Эти препараты назначаются в непрерывном режиме, необходим прием в одно и то же время.

Мини-пили оказывают влияние на цервикальную слизь, уменьшая ее количество в середине цикла и поддерживая высокую вязкость, что затрудняет прохождение спермы. Этот эффект прекращается через 20—22 ч после приема одной таблетки. Вязкость слизи появляется через два часа после приема таблетки.

Под влиянием мини-пили происходят морфологические и биохимические изменения эндометрия, неблагоприятные для имплантации. Эффект воздействия на функцию яичников колеблется от полной блокады овуляции до нормальной овуляции у 40% потребляющих. Отмечается лютеолитический эффект на желтое тело. Этот вид контрацепции может быть использован при лактации. Основная причина отказа женщин от мини-пили — это нарушения менструального цикла.

**Пролонгированные прогестагенные контрацептивы.** Это препараты длительного действия, к которым относятся депо-нровера (фирма «Апджон», США) и норэтистерат (фирма «Шеринг», Германия). Механизм действия состоит в блокаде овуляции, в воздействии на цервикальную слизь и эндометрий. Препарат медленно выводится из мышечного депо. Одна инъекция депо-ровера вводится один раз в три месяца в дозе ISO мг.

Преимуществом этого метода контрацепции является высокая контрацептивная эффективность, удобство в применении, показан при противопоказаниях к КОК, снижение риска воспаления женских половых органов и внематочной беременности; исключение эффекта первичного прохождения через печень, что приводит к снижению метаболических изменений.

К недостаткам инъекционных прогестагенов относятся аменорея, невозможность быстрого выведения препарата, возможность появления ациклических кровянистых выделений различной интенсивности, задержка в восстановлении фертильности до 5—7 месяцев. Этот метод контрацепции особенно показан женщинам с эндометриозом и в пременопаузе при дисфункциональных маточных кровотечениях.

**Подкожные имплантаты**

К пролонгированным препаратам относится норплант (Финляндия), который имплантируется в кожу плеча или предплечья в виде силиконовых капсул, содержащих пролонгированные гестагены.

В настоящее время разрабатываются биodeградирующие капсулы для имплантации, состоящие из аминокислот и полилактатных полимеров. Эти полимеры подвергаются биологическому разрушению под воздействием присутствующих в организме ферментов. Это способствует выделению стероида с постоянной скоростью, кроме того, нет необходимости извлекать имплантант. Как правило, кровотечений не отмечается, но у 1/3 женщин наблюдается аменорея (Мануйлова И.А., 1992). Установлено, что наиболее подходящим для имплантации гестагеном является лево-норгестрел: 6 силиконовых капсул (имплантированных одновременно) обеспечивают контрацептивный эффект в течение 4—7 лет.

Через 3, 6 и 12 месяцев после введения норпланта отмечено снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, тестостерона и андростендиона. Содержание свободного тестостерона не изменяется. У женщин с появлением акне на лице не обнаружено увеличения андрогенов. Видимо, появление акне отражает повышенную чувствительность к андрогенам (Olsson S., 1986).

Побочные реакции норпланта проявляются меноррагиями и межменструальными кровотечениями. В конце первого года после имплантации норпланта 90% и в конце второго года 75% женщин решили продолжать применение препарата (Lopez G. et al., 1986). Капсулы должны удаляться через пять лет, так как к этому сроку снижается их эффективность. Капсулы также удаляются в случае беременности или по желанию женщины. Восстановление фертильности происходит сразу после удаления норпланта.

В последние годы в стадии разработки находятся имплантаты, состоящие из одной или двух капсул.

**Вагинальные гормональные контрацептивы.** Используются контрацептивные гормональные кольца с контрацептивными стероидами. Вагинальное кольцо с лево-норгестрелом — силиконовое кольцо 5,5 см в диаметре и 8,5 мм толщиной. Стержень кольца содержит гормональный препарат. Влагалищный эпителий является абсорбирующей поверхностью выделяемых кольцом гормонов. Локально осуществляется воздействие на цервикальную слизь. Ежедневно выделяется 20 мкг лево-норгестрела. Кольцо может оставаться во время менструации и полового акта, но лучше удалить перед половым актом на короткий период. Важным преимуществом является отсутствие прохождения гормона через печень. Нерегулярные кровянистые выделения — основной побочный эффект.

## 8.5. ПОСТКОИТАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Этот вид контрацепции особенно показан после случайных сексуальных отношений без половой защиты, при изнасилованиях, а также в случаях повреждения презерватива или пропуска в приеме ОК. В подобных экстренных ситуациях можно использовать следующие средства:

- комбинированные эстроген-гестагенные ОК
- прогестагены
- внутриматочные средства (ВМС)
- даназол
- мифепристон (RU-486)

Использование комбинированных ОК обычно включает 4 таблетки, каждая из которых содержит не низкодозированные ОК, а 50 мкг этинилэстрадиола и 0,25 мг лево-норгестрела. Две таблетки принимают сразу же после полового акта, а другие 2 таблетки спустя 12 ч.

ВМС используются в течение 5 дней после незащищенного полового акта. Метод является довольно эффективным, но следует помнить о риске внутриматочной инфекции.

Даназол используется в три дозы по 400 мг через 12 ч.

Мифепристон (RU-486) — антагонист прогестерона (Nieman L. et al., 1987). Действие его зависит от времени введения. Он прерывает овуляцию, если введен в середине цикла. При введении мифепристона в среднюю и позднюю лютеиновую фазу возникает менструально-подобная реакция через 72 ч после введения препарата. Мифепристон является альтернативой при противопоказаниях к приему эстрогенов. Он также используется для проведения «безопасного» аборта в ранние сроки беременности.

Посткоитальная контрацепция эффективна в 98% случаев, однако возможность наступления внематочной беременности сохраняется.

## 8.6. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ

Контрацепция для подростков крайне важна, так как, к сожалению, отмечается прогрессирующее увеличение числа подростков, рано начинающих половую жизнь. Необходима консультация подростков по вопросам контрацепции с целью профилактики беременности с учетом отрицательного влияния на юную мать и плод.

Во всяком случае, прием ОК с низким содержанием гормонов

предпочтительнее, чем нежелаемая беременность, а тем более прерывание ее со всеми психическими, социальными и физическими последствиями.

Участники международных симпозиумов экспертов по вопросам контрацепции среди молодежи пришли к заключению, что для подростков наиболее пригодными и надежными являются КОК.

## 8.7. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН СТАРШЕ 35 ЛЕТ

В последние годы в развитых странах около 50% супружеских пар после 40 лет используют стерилизацию (трубная стерилизация или вазэктомия у мужчин). Из гормональных контрацептивов используются КОК или «чистые» прогестагены с учетом возможных противопоказаний. Современные низкодозированные КОК, содержащие 20—30 мкг этинилэстрадиола, и последнее поколение прогестагенов (дезогестрел, норгестимат, гестоден) можно использовать здоровым некурящим женщинам до 45 лет и старше. Эти препараты высокоэффективны, не препятствуют, а даже облегчают половой акт; устраняют климактерические симптомы, нередко появляющиеся при задержке менструации; нормализуют менструальный цикл; эффективны при обильных и болезненных менструациях (Gerstman V. et al., 1991; Drife L., 1991). Установлено также, что у женщин, принимающих КОК, в постменопаузе остеопороз развивается реже.

Женщинам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно курящим, следует прекратить прием КОК к 35 годам. Таблетки, содержащие только прогестагены, являются хорошей контрацепцией для женщин старше 40-летнего возраста, их можно принимать и в период, предшествующий менопаузе. Они особенно показаны при миоме матки и эндометриозе, гиперплазии эндометрия. Отрицательными свойствами их являются возможные длительные скудные кровянистые выделения или задержки менструации.

В заключение следует отметить, что гормональные контрацептивы являются современным высокоэффективным методом планирования семьи. Преимущества их применения всегда перевешивают риск возможных осложнений абортов, беременности и родов.

**ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ  
И ДИСТРОФИЧЕСКИЕ  
ПРОЦЕССЫ  
НЕКОТОРЫХ ОРГАНОВ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

**9.1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ТЕЛА МАТКИ**

Гиперплазия эндометрия. Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и иногда приобретают характер предракового заболевания. Вопросы терминологии и классификации гиперпластических процессов многократно подвергались обсуждению в периодической печати и монографиях. Гистологическая классификация ВОЗ выделяет 3 основных вида гиперпластических процессов в эндометрии: эндометриальные полипы, эндометриальная гиперплазия и атипическая гиперплазия эндометрия.

В литературе последних лет обычно используется следующая классификация: 1) железистая гиперплазия эндометрия; 2) железисто-кистозная гиперплазия; 3) атипическая гиперплазия эндометрия (синоним — аденоматоз, аденоматозная гиперплазия); 4) полипы эндометрия [Железное Б.И., 1978; Савельева Г.М., Серов В.Н., 1980, и др].

Железистая и железисто-кистозная гиперплазия — по существу качественно однозначный процесс, выраженный в неодинаковой степени. Различие между ними состоит в наличии кистозно расширенных желез при железисто-кистозной форме патологии и отсутствии кист при простой железистой гиперплазии. Расширение просвета желез (без образования кист) наблюдается и при железистой гиперплазии эндометрия. Поэтому считают, что принципиальной разницы между указанными видами гиперплазии не существует.

Редким вариантом железисто-кистозной гиперплазии является стромальная гиперплазия, для которой характерны крупные, иногда полиморфные ядра клеток стромы. При базальной гиперплазии происходят утолщение базального слоя слизистой оболочки за счет пролиферации желез, расположенных в компактном слое эндометрия [Железное Б.И., 1980].

Атипическая гиперплазия (аденоматоз) характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез по сравнению с другими видами гиперплазии. Б.И.Железное (1980) выделяет нерезкую и выраженную формы атипической гиперплазии эндометрия.

При нерезкой форме аденоматоза крупные и мелкие железы отделены друг от друга сравнительно тонкими прослойками стромы, цилиндрический эпителий желез многоядерный, нередко образует вырасты в просвет желез, ядра кое-где увеличены. При выраженной форме аденоматоза обильно разросшиеся железы тесно соприкасаются друг с другом, местами строма между ними практически отсутствует, в многоядерном эпителии желез отмечается полиморфизм, в крупных

ядрах эпителия нередко обнаруживаются мелкие ядрышки. Гиперпластические процессы эндометрия заслуживают пристального внимания в связи с риском малигнизации некоторых форм этой патологии.

По мнению большинства авторов, железистая и железисто-кистозная гиперплазия не являясь предраковыми процессами. К. предраку эндометрия относят атипическую гиперплазию (аденоматоз) эндометрия (диффузная и очаговая формы). Особую онкологическую настороженность вызывает аденоматоз с интенсивной пролиферацией и атипизмом железистого эпителия, а также атипическая гиперплазия в базальном слое эндометрия.

Предраковые гиперпластические процессы переходят в рак эндометрия примерно у 10% больных (по данным разных авторов, от 2 до 50%), они нередко длительно персистируют, иногда подвергаются обратному развитию. Однако с учетом реальной угрозы перехода процесса в рак эндометрия необходимо внимательнейшее отношение врача к больным с аденоматозом эндометрия и аденоматозными полипами.

Г.М.Савельева и В.Н.Серов (1980) считают, что классификация; предраковых гиперпластических процессов должна быть основана на учете не только морфологических данных, но и на результатах клинических наблюдений, эндокринологических, биохимических, цитологических исследований. По предлагаемой авторами клинко-морфологической классификации предраком эндометрия являются: 1) аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте; 2) железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с гипоталамическими и нейрообменно-эндокринными нарушениями в любом возрасте; 3) рецидивирующая железистая гиперплазия эндометрия, особенно в пременопаузальном и постменопаузальном периодах.

Существуют мнения о возможности считать предраком эндометрия рецидивирующую после его выскабливания железистую гиперплазию и гиперпластические процессы, резистентные к гормонотерапии.

Риск малигнизации гиперпластических процессов возрастает при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальным заболеванием (ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, расстройства функций гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта), сопутствующим развитию патологии эндометрия [Бохман Я.В. и др., 1992].

**Этиология, патогенез.** Гиперплазия эндометрия; чаще возникает на фоне ановуляции, для которой характерны монофазные циклы на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении: при ановуляторном бесплодии, в климактерическом периоде, при БПКЯ. Причиной гиперэстрогении может быть и яичниковая патология: персистенция фолликула, фолликулярные кисты, опухоли тека или гранулезных клеток. Гиперпластическим процессам сопутствуют и нередко играют определенную роль в патогенезе ожирение и гипергликемия. Причиной этому образование эстрогенов (эстрона) из андрогенов (андростендиона) в жировой ткани и являющаяся следствием ожирения гиперинсулинемия. Установлено, что содержание эстрадиола и глобулинов, связывающих половые стероиды, у женщин с нормальной или сниженной массой тела на 27—43% ниже. Этим, кстати, и объясняют низкую частоту заболеваний раком эндометрия и молочных желез у японок, худощавых, как правило, по сравнению с американками, масса тела которых в климактерическом возрасте значительно выше. Различия эти достоверны в высокой степени ( $P < 0,001$ ).

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. Роль рецепторов яичниковых гормонов давно изучалась при новообразованиях эндометрия. Работа Путырской Н.П. (1994) показала, что в эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем при железисто-кистозной гиперплазии и аденоматозной гиперплазии.

Однако изолированные клетки эндометрия в опытах *in vitro* обнаруживают весьма низкую чувствительность к эстрогенам. Как показали исследования последних лет, рост, дифференцировка эндометрия реализуются при паракринном контроле специфических белков — факторов стимуляции и подавления роста. Изучение их начато сравнительно недавно и в основном проводится в экспериментах на животных и в переживающей ткани удаленного эндометрия. Установлено, что один из факторов роста — эпидермальный — связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез ДНК и митотическую активность эндометриальных клеток, т. е. их пролиферацию. ИПФР-1, который уже упоминался в разделе, посвященном БПКЯ, также обнаружен в эндометрии и миометрии и также участвует в процессах роста клеток и их дифференцировке. Обнаружен фактор роста фибробластов, обладающий ангиогенной активностью и способствующий неоваскуляризации, т. е. росту новых капилляров не только в эндометрии, но и в опухолевой ткани.

**К л и н и ч е с к а я к а р т и н а .** Для клинической картины гиперплазии эндометрия характерны так называемые дисфункциональные (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 маточные кровотечения), но может быть также у женщин репродуктивного и пожилого возраста.

При гиперпластических процессах эндометрия иногда появляются межменструальные кровянистые выделения. У некоторых больных гиперпластические процессы протекают с мало выраженными симптомами или бессимптомно. Гиперпластические процессы обычно сопровождаются бесплодием, основной причиной которого является ановуляция.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознавание гиперпластических процессов имеет важное значение для выбора метода лечения и профилактики рака эндометрия. С целью диагностики широко используют диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела матки и последующее гистологическое исследование полученного материала. Выскабливание эндометрия рекомендуется производить накануне ожидаемой менструации или в самом начале появления кровянистых выделений. При этом необходимо удалить всю слизистую оболочку, включая область дна матки и маточных трубных углов, где нередко располагаются очаги аденоматоза и полипы. С этой целью выскабливание эндометрия производят под контролем гистероскопии. Удаленную слизистую оболочку направляют на гистологическое исследование с сопровождающим бланком, где в краткой форме излагают сведения о больной (возраст, жалобы, основные симптомы, характер менструального цикла, длительность заболевания, клинический диагноз), что

помогает морфологу правильно оценить гистологические данные. Гистологическое исследование является наиболее достоверным методом диагностики гиперпластических процессов и определения характера данной патологии (железисто-кистозная гиперплазия, атипичская гиперплазия — аденоматоз диффузный, очаговый, полипы — железистый, аденоматозный, фиброзный). При гистологическом и гистохимическом исследовании устанавливают и активность гиперплазии по степени митотической активности клеток, содержанию нуклеиновых кислот и другим параметрам. Повторные выскабливания слизистой оболочки тела матки должны производиться по показаниям, разумно аргументированным в каждом конкретном случае (например, контрольное диагностическое выскабливание после окончания курса гормонотерапии по поводу аденоматоза и аденоматозных полипов у женщин репродуктивного возраста или рецидив кровотечений в постменопаузе и др.).

Для контроля лечения, а также в порядке скринингового обследования женщин (диспансеризация) используют цитологический метод изучения содержимого матки, полученного путем аспирации. Аспирацию осуществляют во второй половине менструального цикла с соблюдением правил асептики. Если в аспирате обнаруживаются активно пролиферирующие клетки в железистых комплексах, то эти находки указывают на гиперплазию эндометрия. Однако аспирационно-цитологический метод не дает отчетливого представления о характере гиперпластического процесса. Поэтому он используется главным образом в целях отбора больных для более детального исследования.

Информативные данные можно получить при определении толщины эндометрия с помощью эхоскопии, используя влагалищный датчик. О гиперплазии можно говорить при толщине эндометрия  $15+0,4$  мм, о полипозах — при  $16,8+0,7$  мм, аде но карциному следует заподозрить при толщине эндометрия  $20,1+0,4$  мм. Присущими гиперплазии эндометрия эхоскопическими признаками являются: неоднородность структуры, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений в виде мелких кисточек и эхопозитивных образований различной величины (Демидов В.Н. с соавт., 1992).

Практика последних лет показывает значительную диагностическую ценность гистероскопии. Метод позволяет обнаружить гиперплазию в виде утолщенной, неравномерно складчатой поверхности эндометрия бледно-розового или красного цвета. При очаговой гиперплазии подобные изменения наблюдаются в виде локальных очагов. При полиповидной гиперплазии соответствующей формы выступы утолщенного эндометрия выполняют полость матки.

С диагностической целью применяют и гистерографию; на рентгенограмме при железистой гиперплазии выявляются фестончатость контуров, особенно выраженных в верхнем сегменте и у дна матки.

Степень активности гиперпластических процессов можно определить при помощи радиоизотопного исследования матки. Принцип метода основан на увеличении степени поглощения тканями радиоактивного препарата соответственно росту активности пролиферативных процессов. При атипичской гиперплазии (аденоматоз, аденоматозные полипы) содержание радиоактивного препарата в тканях значительно превышает величины, характерные для нормальной эндометрия и железистой (железисто-кистозной) гиперплазии.

Для радиометрического исследования обычно используют индикаторные дозы радиоактивного фосфора ( $^{32}\text{P}$ ). При нормальной функции репродуктивной системы во второй фазе менструального цикла на-



копление <sup>32</sup>P составляет в среднем 175±6%. При этом наибольшее накопление отмечается в верхнем отделе матки; оно снижается в направлении цервикального канала (в соответствии со степенью толщины функционального слоя эндометрия). При доброкачественных гиперпластических процессах накопление <sup>32</sup>P не превышает 300% (при диффузной гиперплазии эндометрия накопление равномерное в верхнем и нижнем участках матки), при аденоматозе — повышается до 340%.

**Л е ч е н и е** гиперпластических процессов эндометрия проводится с учетом многочисленных факторов — возраста больной, причин гиперплазии и характера этой патологии, клинических проявлений, противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимости лечебных препаратов, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

При назначении гормонотерапии требуется соблюдение определенных условий и строгого учета противопоказаний. Основой гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия являются: 1) местное действие, направленное на торможение и подавление процессов пролиферации эндометрия, приводящее к атрофическим изменениям в нем, имеющим, однако, обратимый характер; 2) центральное действие — подавление выделения гонадотропных гормонов гипофизом, прекращение циклических их выбросов в репродуктивном возрасте и снижение уровня выделения в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте, приводящее к торможению стероидогенеза в яичниках. Процесс этот в репродуктивном возрасте также имеет обратимый характер.

В субератном и репродуктивном возрасте конечной целью лечения является восстановление овуляторных циклов, в климактерическом — подавление менструальной функции. В последние годы заметно расширились терапевтические возможности, хотя принципы терапии не изменились. По-прежнему используются производные гестагенов, андрогенов, негормональные препараты антиэстрогенного действия. Наряду с известными синтетическими эстроген-гестагенными препаратами (гормональные контрацептивы), производные 17<math>\alpha</math>-скалпрогестерона — 17<math>\alpha</math> оксинпрогестерон капролат, успешно применяются производные 19-норстероидов — гестринон, норэтистерон, норколут; производное этинилтестостерона — даназол и синтетические агонисты РГ ЛГ. Биологическое действие препаратов описано в разделе «Лечение эндометриоза». К негормональным препаратам, применяемым для лечения гиперпластических процессов у женщин репродуктивного возраста, относится такмоксифен, применяемый в онкологии при лечении и профилактике рецидивов и метастазов рака молочной железы. Препарат по своей химической структуре сходен с кломифеном.

Гиперплазия эндометрия наблюдается у девушек, страдающих ювенильными маточными кровотечениями. Гормонотерапия в этом возрасте проводится комбинированными эстроген-гестагенными препаратами с 5-го до 25-й день цикла в течение 3—4 мес. После отмены этих препаратов выделение гонадотропных гормонов усиливается (феномен «отдачи»), что способствует процессу овуляции. Методом выбора является стимуляция овуляции кломифеном (кlostильбегитом). После овуляции формируется желтое тело — источник прогестерона, трансформирующего пролиферативный эндометрий в секретный.

Гормонотерапия гиперплазии эндометрия у женщин репродук-

тивного возраста проводится с использованием эстроген-гестагенных препаратов (одно- или двухфазные контрацептивы) или гестагенов (норколут, 17-ОПК и др.). Длительность применения гормональных препаратов устанавливается в зависимости от характера гиперпластического процесса. При железисто-кистозной гиперплазии эстроген-гестагенные препараты применяют с 5-го до 25-й день цикла в течение 3—4 мес, при рецидивирующей гиперплазии — 6—8 мес (в том же режиме).

При рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии 17-ОПК назначают в течение 3 мес на 14-й, 17-й и 21-й дни менструального цикла, а затем в течение 3 мес на 17—21-й день цикла.

При атипической гиперплазии эндометрия (аденоматоз, аденоматозные полипы) применение эстроген-гестагенных препаратов не показано. Под влиянием эстрогенного компонента препарата в начале лечения происходит гиперплазия стромы базального слоя, что нежелательно при аденоматозе. После применения эстроген-гестагенных препаратов полного отторжения функционального слоя слизистой оболочки не происходит, его более полная десквамация наблюдается после терапии гестагенами [Бохман Я.В. и др., 1978].

При атипической гиперплазии применяют гестагены. 17-ОПК используют в непрерывном режиме 3 раза в неделю по 500 мг в течение 2 мес; затем — 2 мес по 500 мг 2 раза в неделю и еще 2 мес по 250 мг 2 раза в неделю. Норколут применяют с 5-го по 25-й день менструального цикла по 5—10 мг в течение 6—8 мес, затем с 16-го по 25-й день цикла в течение 3 мес.

У женщин молодого возраста (до 35 лет) возможно применение кломифена (кломистилбега) с целью регуляции гонадотропной функции гипофиза и стимуляции овуляции. Препарат применяют по обычной схеме по 50 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла в течение 3—4 мес, комбинируя его с введением 125 мг 17-ОПК на 17-й и 21-й день цикла. Возникновение стимулированной овуляции нередко переходит в циклический процесс. Если беременность наступает и развивается нормально, то она обычно предупреждает рецидив гиперплазии эндометрия длительное время после родов.

У женщин до 35 лет вполне удовлетворительные результаты получены при применении тамоксифена. Препарат назначают при рецидивирующей железисто-кистозной или аденоматозной гиперплазии эндометрия, в непрерывном режиме по 30 мг в день в течение 3—6 мес. Механизм действия основан на увеличении содержания секстероидсвязывающего глобулина, а также понижении уровня рецепторов эстрадиола, вследствие чего уменьшается содержание свободного биологически активного эстрадиола, на чем и основан лечебный эффект. (Сметник В.П., Путырская Н.П., 1994). При гистологическом исследовании эндометрия после лечения установлено наличие в нем атрофических процессов. Свидетельством эффективности препарата является также аменорея, развивающаяся во время терапии.

Контроль за результатами лечения осуществляется путем биопсии эндометрия (не аспирации) и последующего гистологического исследования. При диагностическом выскабливании удаляют всю слизистую оболочку (включая область дна матки и ее трубных углов).

При рецидивирующей железистой (железисто-кистозной) гиперплазии через 6 мес, при атипической гиперплазии через 3 мес от начала лечения производят контрольное гистологическое исследование эндометрия.

У больных пременопаузального возраста выбор метода гормоноте-

рапии гиперпластических процессов осложняется в связи с частотой сопутствующих заболеваний. Применять в этом возрасте эстроген-гестагенные препараты нежелательно, учитывая прежде всего усиление процессов гемокоагуляции под их влиянием. Эстроген-гестагенные препараты противопоказаны при ожирении, артериальной гипертензии, ишемической болезни миокарда, заболеваниях печени, варикозном расширении вен, перенесенных в прошлом тромбозах и эмболии.

Применение гестагенных препаратов не имеет столь строгих ограничений; они противопоказаны при заболеваниях печени и венозной системы. Гормонотерапия при указанных заболеваниях, сопутствующих гиперпластическим процессам в эндометрии у женщин пременопаузального возраста, имеет альтернативу — хирургические методы лечения (ампутация или экстирпация матки).

Хирургические методы предпочтительны при рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии, развившейся на фоне заболеваний желез внутренней секреции (диабет, предиабет и др.), ожирения, гипертонической болезни, заболеваний печени и вен. Хирургическое лечение показано при предраке (аденоматоз, аденоматозные полипы) эндометрия, особенно при сочетании указанной патологии эндометрия с аденомиозом и миомой матки, патологическими процессами в яичниках.

В странах Европы и особенно Северной Америки значительно чаще, чем это принято у нас, прибегают к хирургическому методу лечения у женщин в возрасте старше 40 лет. Причем производится не над влагалищная ампутация, а экстирпация матки. В США, например, у 25% женщин менопауза наступает после оперативного удаления матки. Показанием к операции являются в том числе и дисфункциональные маточные кровотечения, при которых гиперплазия эндометрия обнаруживается как правило. Аргументами хирургической активности является, помимо быстрого разрешения проблемы, и то, что отпадает необходимость длительного лечения препаратами, оказывающими неблагоприятное влияние на липидный обмен, артериальное давление, функцию печени. Имеет значение и дороговизна препаратов и то, что после удаления матки и шейки исчезает возможный источник самых распространенных злокачественных новообразований у женщины.

Гормонотерапия допускается при сочетании железистой гиперплазии с миомой матки небольших размеров и единичными очагами эндометриоза матки.

Применимы следующие схемы лечения. При рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии больным в возрасте до 48 лет назначаются 17-ОПК на 14-й, 17-й и 21-й дни цикла по 250 мг в течение 6 мес после выскабливания слизистой оболочки тела матки. Применяют также норколут по 5—10 мг в день с 16-го по 25-й день (курсовая доза 150—300 мг) после выскабливания матки и далее в том же режиме в течение 6 мес. Больным старше 48 лет с рецидивирующей железистой (железисто-кистозной) гиперплазией эндометрия рекомендуется применение 17-ОПК в непрерывном режиме в течение 3—4 мес по 250 мг в неделю. Через 6 мес от начала лечения производят контрольное удаление слизистой оболочки матки с последующим гистологическим исследованием.

При атипической гиперплазии эндометрия (аденоматоз, аденоматозные полипы) 17-ОПК применяют в непрерывном режиме по 500 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес, затем по 500 мг 2 раза в

неделю в течение 3 мес и еще по 250 мг 2 раза в неделю в течение 3 мес. Гистологическое (контрольное) исследование удаленного эндометрия проводят через 3 мес от начала лечения.

Для лечения и профилактики гиперпластических процессов эндометрия применяют: даназол, гестрилон и агонисты РГ ЛГ. Препараты применяются у женщин репродуктивного и климактерического возраста. Даназол рекомендуется по 400 мг в день в непрерывном режиме в течение 3—6 мес, гестрилон по 2,5 мг два раза в неделю в течение того же времени. Из агонистов РГ ЛГ наиболее удобен пролонгированный препарат золадекс, который вводят под кожу передней брюшной стенки в дозе 3,6 мг раз в 28 дней 3—6 раз. Контролем является гистологическое исследование эндометрия по окончании лечения.

Гиперпластические процессы в эндометрии в постменопаузальном периоде наблюдаются сравнительно редко. Клиническим их проявлением служат кровянистые выделения, как правило, весьма умеренные. Причиной их возникновения чаще всего являются гормонально активные структуры в яичниках (текаматоз, очаговая стромальная гиперплазия). До начала лечения проводят тщательное исследование больной для выявления яичниковой патологии. При отсутствии опухолей яичников может быть рекомендовано лечение 17-ОПК по 125 мг 2 раза в неделю в течение 6—8 мес с последующим исследованием эндометрии (аспирация — цитологическое исследование, при подозрении на гиперплазию — биопсия эндометрия и гистологическое исследование).

При атипической гиперплазии (предрак) предпочтительно хирургическое лечение; при наличии противопоказаний к операции допустимо длительное применение 17-ОПК — по 125—250 мг 2 раза в неделю в течение 10—12 мес.

При тяжелой экстрагенитальной патологии и наличии противопоказаний для радикального оперативного лечения может быть использована резекция эндометрия с помощью специального инструментария. После этой процедуры наступает маточная форма аменореи.

Полипы эндометрия представляют собой очаговую гиперплазию эндометрия; часто они возникают из гиперплазированного базального слоя эндометрия. Принято выделять следующие формы полипов эндометрия: 1) железистые, происходящие из базального слоя; состоят из стромы и желез, просвет которых может быть расширен (железисто-кистозный полип); 2) железисто-фиброзные полипы, состоящие из соединительно-тканной стромы и ограниченного количества желез; 3) фиброзные полипы — соединительно-тканные образования, которые нередко коллагенизированы; желез очень мало или они отсутствуют. У женщин репродуктивного возраста полипы обычно имеют железистое строение.

При интенсивной пролиферации желез полипы приобретают характер аденоматозных. В полипах иногда возникают расстройства кровообращения, кровоизлияния, некротические и воспалительные процессы. Фиброзные полипы встречаются значительно реже, преимущественно у женщин пожилого возраста.

Термин «нолипоз эндометрия» считается необоснованным. При железистой гиперплазии, характеризующейся образованием полиповидных выростов, лучше использовать термин «нолиповидная железистая гиперплазия» [Бохман Я.В., 1974; Железное Б.И., 1977]. Вопрос о малигнизации полипов эндометрия однозначно не решен. Железистые и железисто-фиброзные полипы редко подвергаются озлокачествлению, но могут служить благоприятным фоном для развития рака эндометрия [Бахман Я.В., 1985].

**П а т о г е н е з .** Большинство клиницистов и исследователей склоняются к тому, что в патогенезе полипов эндометрия ведущую роль играют те же факторы, что и при гиперплазии эндометрия, т. е. нарушения гормональной функции яичников, протекающие по типу избыточного образования эстрогенов и недостаточности гестагена (прогестерона). Ш.И.Сепиашвили (1981) обнаружил, что у 60% женщин полипы развились на фоне железисто-кистозной гиперплазии, у 10% — на фоне воспалительных изменений слизистой оболочки матки, у 4% — на фоне диспластического эндометрия и лишь у 7% больных эндометрий имел обычное строение, соответствующее фазе менструального цикла. Однако убедительных подтверждений этой гипотезы при гормональных исследованиях не получено. Против этого свидетельствует выявление полипов эндометрия у женщин с ненарушенным (овуляторным) менструальным циклом и с клиническими проявлениями гиперандрогении у больных с поликистозными яичниками и болезнью Иценко — Кушинга; развитие полипов на фоне атрофического эндометрия. Компромиссную гипотезу предложил Я.В.Бохман (1985), который выделяет два клинических варианта полипов эндометрия: первый — развитие полипов на фоне диффузной гиперплазии эндометрия, часто у женщин с обменно-эндокринными заболеваниями, сопровождающимися ожирением, гипергликемией, гипертензией; второй — развитие полипов как очаговых пролиферативных изменений на фоне неизмененного, функционирующего эндометрия, при этом у женщин обменных и эндокринных нарушений не наблюдается. Полипы первого типа, как правило, железистые и железисто-кистозные, второго типа — железисто-фиброзные и еще чаще фиброзные, последние наблюдаются у женщин более старшей возрастной группы. Полипы первого типа чаще подвергаются малигнизации, что соответствует большей частоте аденокарцином эндометрия у женщин с обменно-эндокринными заболеваниями и гиперплазией эндометрия. В соответствии с данными, полученными при изучении рецепторного аппарата эндометрия в норме и при патологических его изменениях, в патогенезе полипов эндометрия важная роль принадлежит нарушениям в системе гормон — рецептор.

Для клиницистов представляют интерес так называемые рецидивирующие полипы эндометрия. С внедрением контрольной гистероскопии после выскабливания и удаления полипов сложилось твердое убеждение, что «рецидивом» являются неудаленные части полипов.

Клиническая картина полипов эндометрия отличается разнообразием и зависит от возраста женщины, гормональной и репродуктивной функции яичников, наличия сопутствующей патологии (миомы матки, аденомиоз, воспалительные заболевания придатков матки), которая, как правило, оказывает существенное влияние на клиническую характеристику.

Самым частым, почти постоянным симптомом полипов эндометрия являются нарушения менструального цикла. При полипах на фоне нормального функционирующего эндометрия у женщин репродуктивного возраста отмечаются скудные межменструальные и предменструальные суковичные выделения при сохраненном менструальном цикле, а также увеличение менструальной кровопотери.

У женщин репродуктивного возраста железисто-фиброзные и фиброзные полипы могут явиться причиной меноррагий. При ановуляторных циклах и наличии полипов железистого строения на фоне гиперпластических процессов эндометрия отмечаются метроррагии, причиной которых являются скорее не полипы, а дистрофические,

некротические изменения в эндометрии и гормональные нарушения.] Подобные клинические проявления более характерны для женщин] пременопаузального возраста (после 45 лет). J

У женщин старшей возрастной группы (в постменопаузе) чаще наблюдаются фиброзные полипы, клиническим проявлением которых чаще всего бывают однократные умеренные кровянистые выделения] из половых путей. Нередко таких больных беспокоят бели и боль, что) наблюдается при больших (более 2 см в длину) полипах. Боль носит» схваткообразный характер и является следствием «рождения» полипа или некробиотических изменений в нем. ;

**Д и а г н о с т и к а .** При подозрении на полипы эндометрия с диагностической целью используются эхоскопия, гистероскопия, гистерография. Перспективным является эхоскопический метод, данные которого совпадают с результатами гистологического исследования в 80% наблюдений [Гус А.И., 1985]. Для эхоскопической картины, полипов эндометрия, особенно расположенных в истмических отделах, характерно расширение полости, наличие четких границ между выявляемым образованием и стенками матки, возникновение вокруг него эхонегативного ободка. Особенно четко на эхограмме определяются железисто-фиброзные и фиброзные полипы размером до 2,5 см. Внутренняя структура их однородна, позади них определяется акустическая тень [Демидов В.Н. и др., 1987].

Наиболее информативным методом является гистероскопия, которая позволяет не только диагностировать полипы эндометрия с высокой степенью точности, но и прицельно их удалять, проводить контроль за ложем полипа после его удаления. При гистероскопии полипы имеют продолговатую или округлую форму, бледно-розовую, желтоватую или темно-багровую (нарушение кровообращения) окраску. Полипы бывают единичными или множественными, нередко располагаются в области дна или трубных углов матки и I отличие от неподвижных миоматозных узлов колеблются в стру< промывной жидкости.

Гистерография не является надежным методом выявления полипов, особенно небольших размеров, свободно перемещающихся I полости матки. При тугом заполнении контрастным веществом полости матки полипы обволакиваются им и становятся невидимыми H гистерограмме. Крупные полипы выявляются в виде овальных **или** продолговатых дефектов наполнения в расширенной полости матки; Дифференцировать их от субмукозных<sup>2</sup> миоматозных узлов иногда трудно. Исследование с применением <sup>32</sup>P проводят довольно редко основано оно на том же принципе, что и диагностика гиперпластических процессов эндометрия. Результаты информативны при **наличии** аденоматозных полипов эндометрия.

**Л е ч е н и е .** Общепринятым является удаление полипа последующим выскабливанием слизистой оболочки тела матки по] контролем гистероскопии. Некоторые авторы, считающие полип! гормонально независимыми образованиями, не рекомендуют провО) дить гормональную терапию после удаления полипов. С этой точка! зрения согласиться нельзя. Тактику ведения больных после удаления) полипа определяют его строение, характер эндометрия и наличи] обменно-эндокринных заболеваний у женщин. Гормональной терапий не подлежат больные с фиброзными полипами. Можно возде] жаться от гормональной терапии после удаления железисто-фибрознО) го полипа у женщин с регулярным менструальным циклом, есл] гистологическое строение удаленного эндометрия соответствует фая

менструального цикла, при отсутствии ожирения, гипертензии и диабета.

Женщинам репродуктивного и особенно пременопаузального возраста, у которых выявлены железистые и железисто-фиброзные полипы на фоне гиперпластических процессов эндометрия, показано удаление полипа с последующей гормональной терапией. При аденоматозных полипах у женщин пременопаузального возраста с обменно-эндокринными нарушениями альтернативой является удаление матки с тщательной ревизией яичников (гиперплазия тела ткани, наличие гормонально-активных опухолей). Аденоматозные полипы у женщин в постменопаузе являются показанием к удалению матки с придатками.

Таким образом, гормональная терапия показана женщинам репродуктивного и пременопаузального возраста, у которых наряду с железистыми и железисто-фиброзными полипами обнаруживаются гиперпластические процессы эндометрия. Принципы этой терапии, ее длительность и дозы те же, что и при гиперпластических процессах эндометрия.

В последние годы в клинической практике хорошо зарекомендовал себя метод криохирургической обработки ложа удаленного полипа (хладоагент — жидкий азот). Е.М.Вихляева и соавт. (1982), В.Н.Запорожан и О.В.Хаит (1983) показали высокую эффективность этого метода (до 90%), которая в значительной степени связана с нормализацией эстроген-рецепторного аппарата эндометрия.

Неоперативное лечение больных миомой матки. В течение последних лет учение о миоме матки обогатилось новыми данными о патогенезе, лечении и предупреждении этого заболевания, что послужило основанием для определения риска развития миомы матки и разработки методов лечения, тормозящих рост опухоли и возникновение в ней вторичных изменений.

Неоперативное лечение этих больных помогает отсрочить радикальное вмешательство до периода менопаузы, когда оно часто становится ненужным вследствие сопутствующей возрастной гипотрофии (и атрофии) миометрия.

Вопрос о неоперативном лечении миомы матки имеет большое значение в связи с частотой этого заболевания (у 25—30% женщин старше 35 лет, у 30—35% достигших пременопаузального возраста), возникновением осложнений, сопутствующих росту опухоли (кровотечения, постгеморрагическая анемия, вторичные изменения в миоматозных узлах и др.), а также в связи с необходимостью пересмотра расширенных показаний к удалению матки.

Принципы неоперативного лечения миомы матки основаны на концепции о гормонально зависимом характере этой опухоли и использовании средств, задерживающих ее развитие.

Повышенное содержание эстрогенов в крови и прогестерондефицитное состояние не являются постоянными факторами в развитии миомы. Известна возможность развития миомы при овуляторном цикле, завершающемся развитием беременности. Поэтому полагают, что в патогенезе миомы матки существенное значение имеют не только нарушения метаболизма, синтеза и соотношения половых гормонов, но также состояние рецепторного аппарата миометрия, более высокая активность эстроген-рецепторов по сравнению с гестаген-рецепторами.

Возможно, в патогенезе миомы матки значение имеет повышение

уровня эстрогенных гормонов в крови сосудистого бассейна (местная гипергормонемия), локальные изменения холинергической иннервации [Савицкий Г.А. и др., 1983, 1986].

Консервативная терапия предусматривает воздействие на указанные процессы с целью торможения роста и усиления процессов атрофии в узлах миомы.

Неоперативное лечение показано при интерстициальном и субсерозном (на широком основании) расположении узла (узлов) миомы величине опухоли, увеличивающей размеры матки не более чем до 12-недельной беременности, при отсутствии мено- и метроррагий. Консервативное лечение проводят при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, являющихся противопоказанием к хирургическим вмешательствам, а также нередко в порядке подготовки к операции, при отсутствии показаний к неотложному их выполнению.

Консервативное лечение противопоказано: 1) при величине матки с узлами миомы, превышающей ее размеры при 12-недельной беременности; 2) при субмукозном расположении узла, а также интерстициального с центрипетальным ростом; 3) при сочетании миомы матки с опухолями яичников и аденомиозом; 4) в случае быстрого роста, вызывающего подозрение на возникновение саркомы матки; 5) при меноррагиях, вызывающих анемию. Существуют противопоказания к применению гормональных препаратов, определяющих основу консервативной терапии; тромбоэмболия и тромбоз в анамнезе, варикозное расширение вен, гипертензия, операции по поводу злокачественных опухолей в анамнезе.

Успех консервативной терапии в значительной мере зависит от ранней диагностики и своевременного начала лечения миомы матки.

Е.М.Вихляева относит к числу факторов риска развития миомы! следующие особенности анамнеза и данные объективного исследования:

1) наследственная предрасположенность — миома матки, другие опухоли половых органов, мастопатия и др. у родственниц первого и второго поколений;

2) нарушения менструальной функции начиная с менархе, в том числе сочетающиеся с половым инфантилизмом;

3) расстройства менструальной функции, не поддающиеся лечению, особенно в сочетании с нарушениями углеводного, липидного и других видов обмена (ожирение, предиабет, диабет);

4) нарушения менструальной и репродуктивной (бесплодие, невынашивание беременности) функций, связанные с дезорганизацией функции гиноталамо-гипофизарно-яичниковой системы;

5) рецидивирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов, способствующие нарушению функции яичников (монофазные менструальные циклы, двухфазные циклы с функциональной недостаточностью желтого тела);

6) неоднократные диагностические выскабливания слизистой оболочки тела матки и искусственные аборты, следствием которых могут быть воспалительные заболевания матки и изменение рецепторного аппарата эндометрия;

7) экстрагенитальные заболевания, способствующие нарушению функции яичников и других желез внутренней секреции.

Диагноз миомы матки не представляет затруднений, если имеются общеизвестные признаки заболевания (увеличение матки и ее деформация миоматозными узлами, меноррагии и др.) или требуется при-



менение дополнительных методов исследования, если узлы небольшие, имеют центрипетальный рост или подслизистое расположение.

Для распознавания миомы матки применяют ультразвуковое сканирование, гистероскопию, гистерографию. Сравнительно редко возникает необходимость в лапароскопии. Из дополнительных методов исследования широкое распространение имеет эхоскопия, позволяющая определить локализацию, величину узла (узлов), деформацию полости матки.

Наиболее информативным методом распознавания субмукозной (интерстициальной с центрипетальным ростом) миомы матки является гистероскопия. Достоинство метода — возможность одновременной биопсии эндометрия, имеющей важное значение для диагностики сопутствующих гиперпластических процессов (железисто-кистозная гиперплазия, полипы и др.).

Лапароскопия используется преимущественно при необходимости дифференциальной диагностики (миома или опухоль яичника) и для распознавания вторичных изменений в миоме (кровоизлияние, некроз и др.), являющихся противопоказанием к консервативной терапии.

Перед началом консервативного лечения в обязательном порядке используют методы исследования, позволяющие исключить субмукозную миому матки, узловатую форму аденомиоза, опухоли яичников и другие патологические процессы, являющиеся противопоказанием к этому виду лечения.

Цель неоперативных методов лечения состоит в торможении роста опухоли. Лечение должно быть комплексным; оно предусматривает коррекцию нейроэндокринных нарушений, определяющих причину возникновения и патогенез миомы, терапию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, способствующих росту опухоли, устранению симптомов, отягощающих течение заболевания.

Развитию миомы матки часто сопутствует увеличение кровопотери во время менструации. Причинами меноррагии могут быть снижение сократительной способности матки, нарушения процесса отторжения функционального слоя эндометрия, если миоме сопутствуют ановуляция или менструальные циклы с недостаточностью желтого тела, гиперплазия и полипы эндометрия. Не исключается замедление регенерации кровоточащей поверхности матки после десквамации функционального слоя, что наблюдается при хроническом базальном эндометрите, сопутствующем миоме матки. Необходимо систематическое исследование крови и противоанемическое лечение, если отмечается снижение количества гемоглобина и эритроцитов. Рекомендуются применение препаратов железа.

Е.М.Вихляева рекомендует независимо от абсолютной величины кровопотери применять периодически железосодержащие препараты (сироп алоэ с железом, гемостимулин, ферроплекс и др.) с последовательным их чередованием. Такое лечение способствует также предупреждению железодефицитной анемии.

При меноррагии назначают и утеротонические препараты, действие которых не всегда бывает успешным.

Если причиной меноррагии является сопутствующая миоме матки гиперплазия эндометрия, то лечение должно предусматривать устранение патологии, вызывающей данный процесс. Нередко этиология и патогенез миомы и гиперплазия эндометрия бывают едиными, поэтому лечение проводится в соответствии с данным обстоятельством.

Повторяющиеся обильные менструальные кровопотери чаще всего

бывают связаны с субмукозной или интерстициальной миомой с тенденцией к подслизистому росту. В таких случаях показано хирургическое лечение.

В систему комплексной консервативной терапии включают витамины, оказывающие многостороннее действие на организм. Насыщение витаминами осуществляется за счет соответствующих пищевых продуктов (свежие ягоды, фрукты, овощи и др.), зимой и ранней весной назначают комплексы витаминов. В комплекс желателно включать витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), аскорбиновую кислоту, которая оказывает влияние на стероидогенез в яичниках и надпочечниках. Витамин Е целесообразно применять при расстройствах функций гипоталамо-гипофизарной системы. Важное значение придается витамину А, оказывающему регулирующее влияние на многие звенья нейроэндокринной системы и снижающему чувствительность эффекторных органов к эстрогенам [Паллади Г.А. и др., 1986].

Комплексная консервативная терапия предусматривает коррекцию пищевого режима, поскольку у больных миомой матки нередко наблюдаются признаки нарушения липидного обмена. Повышенная масса тела отмечается у многих больных, особенно в перименопаузальном возрасте. Пищевой рацион должен содержать все ингредиенты, необходимые для сбалансированного питания. Следует ограничить легко усваиваемые углеводы и животные жиры; включить в рацион растительные масла, содержащие ненасыщенные жирные кислоты, фруктовые и овощные соки.

Успех консервативной терапии во многом зависит от излечения сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (органов пищеварения, гепатобилиарной системы, эндокринных нарушений).

В течение последних лет поколеблены существовавшие длительное время опасения в отношении физиотерапии при миоме матки. Клинический опыт свидетельствует о возможности применения физиотерапии при миоме, особенно развивающейся на фоне воспалительных заболеваний и нейроэндокринных расстройств. Так, при сальпингоофорите, сопутствующем миоме, применимы электрофорез цинка-меди, калия йодида, протеолитических ферментов, ультразвуковая терапия и др. [Василевская Л.Н. и др., 1986].

Основной консервативной терапии миомы являются гормональные препараты. Противопухоловое действие гестагенов проявляется в снижении митотической активности клеток опухоли, что способствует торможению ее роста. Гестагены назначают больным репродуктивного и перименопаузального возраста. Широко используют норколут или премолют, которые при сохраненном менструальном цикле применяются с 16-го по 25-й день цикла по 10 мг/сут или с 5-го по 25-й день цикла по 5 мг/сут в течение 4—6 мес.

Женщинам перименопаузального возраста норколут применяют в непрерывном режиме в течение 3 мес по 5—10 мг/сут.

17-ОПК, обладающий высоким гестагенным эффектом, применяют у женщин с сохраненным менструальным циклом на 14-й, 17-й и 21-й дни цикла в дозе 125 мг или 250 мг в течение до 6 мес. Внутримышечный способ его применения создает неудобства. Кроме того, при употреблении этого препарата иногда возникают длительные кровянистые выделения из половых путей.

На значительном клиническом материале Ю.Д.Ландеховский (1986) показал обратную зависимость содержания рецепторов прогестерона от величины матки. По мере роста опухоли сначала снижается содержание рецепторов прогестерона в миометрии, затем в ткани миома-

тозного узла. Это подтверждает значительно большую эффективность гестагенов в торможении роста миом размером не более 8 нед. беременности.

В последние годы гестагены уступают место даназолу и гестринону. Даназол в течение 4—6 месяцев в дозе 400 мг в день в непрерывном режиме весьма эффективен (Вихляева Е.М. с соавт. 1994). Гестринон в дозе 2,5 мг два раза в неделю в течение того же времени вызывает значительное уменьшение размеров миомы — на 50—80% объема. Однако у женщин репродуктивного возраста после отмены препарата рост миомы возобновляется. В связи с этим указанные препараты рекомендуют в качестве предоперационной подготовки для облегчения хирургического вмешательства и возможности консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. У женщин пременопаузального возраста после названного лечения рост миомы не возобновляется. (Schweppe K., 1992).

Андрогены и их производные еще используют для лечения больших миомой матки в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте. Больным пременопаузального возраста назначают метилтестостерон в дозе 5—10 мг ежедневно с 16-го по 25-й день цикла или по 5 мг с 5-го по 25-й день цикла, если он сохранен, в течение 4—6 мес. Указанные дозы вирилизацию не вызывают, возникающий иногда умеренный гипертрихоз локализуется в области бедер, голени и промежности.

В последние годы с успехом применяются аналоги люлиберина (золадекс) в течение 3—6 мес для лечения миомы матки. Это способствует уменьшению размеров миомы наполовину, исчезновению меноррагии и тазовых болей, повышению уровней гемоглобина и гематокрита. После отмены препарата, как правило, рост миомы возобновляется (Shaw R.W., 1992). При больших размерах миомы применение аналогов люлиберина можно рассматривать как своеобразную терапию п подготовку к операции, что позволяет избежать технических трудностей, снизить кровопотерю и обеспечивает благоприятное течение послеоперационного периода.

При бесплодии, невынашивании и миоме матки средних размеров предварительное лечение аналогами люлиберина способствует быстрому уменьшению миомы и возможности проведения миомэктомии при лапароскопии.

При растущей миоме матки у женщин в постменопаузальном возрасте многие авторы предпочитают радикальные методы лечения (ампутация или экстирпация матки).

При выборе лечения тщательно учитывают противопоказания к ряду гормональных препаратов. В их числе — заболевания печени и желчных путей, тромбоз, гипертоническая болезнь, ревматизм, диабет, атеросклероз. К факторам, повышающим риск возникновения побочных действий, относятся курение и употребление алкоголя. До лечения, в процессе его и после окончания курса тщательно исследуют функции печени, эндокринных желез, сосудистой, иммунной, гемокоагуляционной систем и периферическую кровь,

## 9.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, ВЛАГАЛИЩА И ВУЛЬВЫ

Гиперплазия и полипы слизистой оболочки шейки матки. В последние годы опубликованы многочисленные исследования, посвященные гиперпластическим процессам слизистой оболочки шейки

матки. Изучалась преимущественно морфологическая структура гиперпластических процессов. Этиологические факторы не установлены. Я

Гиперплазия слизистой оболочки канала шейки матки. Различают гиперплазию железистую, железисто-кистозную, микрожелезистую атипическую и аденоматозную [Железное Б.И. и др., 1984, 1985]. Указанные виды гиперплазии имеют очаговый или диффузный характер. Атипическую и аденоматозные виды гиперплазии некоторые авторы [Яковлева И.А., 1978] считают предраковым процессом, другим [Железное Б.И., 1984] относятся к этой концепции скептически. Для атипической гиперплазии характерно наличие гиперхромных и полных морфных ядер железистого эпителия, обнаруживаемого на отдельных участках. Однако инфильтративный рост железистого эпителия отсутствует, митотическая активность низкая, что указывает на доброкачественный характер патологического процесса. Для аденоматозной гиперплазии характерны микрополиповидные разрастания, железистых бывают мелкие и располагаются близко друг к другу, железистые эпителии, как правило, однорядный, уплощенный, без признаков пролиферации. Этот вид патологии к предраковым процессам не относится [Железное Б.И., Ельцов-Стрелков В.И., 1984]. Гиперпластические процессы эндочервика характерных клинических проявлений не имеют, некоторые авторы [Ежова Л.С., 1985] отмечают наличие повышенной секреции и выделений слизистой характера.

Гиперплазию эндочервика можно определить при цервикоскопии и гистероскопии. Однако точная диагностика доступна лишь при гистологическом исследовании.

Цервикоскопия имеет важное значение не только для распознавания гиперпластических процессов, но и для диагностики других заболеваний шейки матки (эрозии, лейкоплакии, кисты и др.). Осмотр слизистой оболочки цервикального канала производится во время гистероскопии. Показаниями к цервикоскопии являются подозрение на предраковые заболевания эндочервика, полипы, рецидивирующие гиперпластические процессы, необходимость определения объема оперативного вмешательства (при миоме, эндометриозе, предраковых заболеваниях тела и шейки матки); показанием к цервикоскопии является эндометриоз влагалищной части шейки матки.

Эндоскопическая картина гиперплазии эндочервика характеризуется утолщением складок слизистой оболочки, причем некоторые из них выступают в просвет канала в виде полипов на широком основании, теряющемся в глубине канала. Эндочервик имеет розовую окраску, сосудистый рисунок усилен, в цервикальном канале много слизи.

Эндоскопическая картина хронического эндочервицита характеризуется усиленной васкуляризацией, увеличением размеров сосудов! появлением варикозно-расширенных капилляров. К истинным эрозиям относятся дефекты покровного эпителия эндочервика, на который видны точечные кровоизлияния. При пробе с 5% раствором нитрата серебра поверхность эрозии приобретает бледно-розовый цвет. Средко в слизистой оболочке цервикального канала выявляются ретенционные кисты, имеющие вид полупрозрачных пузырьков.

Лейкоплакии эндочервика выглядят как белесоватые бессосудистые участки с нежным налетом ороговения. Атипическая лейкоплакия имеет вид бляшек, слегка выступающих над поверхностью слизистой оболочки.

Патологические процессы в эндочервиксе являются показанием к диагностическому выскабливанию всей слизистой оболочки цервикального канала и гистологическому исследованию.

Диагностическое выскабливание нередко является терапевтической процедурой, способствующей предупреждению рецидива гиперплазии. Профилактике рецидива помогает лечение эндокринных расстройств, отмена гормональных препаратов, включая гормональные противозачаточные средства.

При малейшем подозрении на атипичические процессы и малигнизацию производят расширенную цервикоскопию, прицельную биопсию. Если поражение шейки значительное и выбор места для прицельной биопсии затруднен, то производят конусовидное иссечение шейки матки.

**Полипы слизистой оболочки канала шейки матки.** Полипы слизистой оболочки цервикального канала относятся к распространенным заболеваниям: они занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки.

Полипы развиваются в области наружного зева, в средней или верхней части эндоцервикса. Они имеют ножку, при удлинении которой полипы, возникшие в средней и верхней части слизистой оболочки канала шейки, могут достигать уровня наружного зева или выступать за его пределы. Полипы могут иметь не ножку, а широкое основание. В зависимости от соотношений между железистым и соединительно-тканым (фиброзным) компонентами полипов они могут иметь мягкую или плотную консистенцию, поверхность их гладкая или неровная, цвет бледно-розовый, белесоватый, при вторичных изменениях (кровоизлияния, воспаления) — красный или багровый.

Различают железистые, железисто-фиброзные и аденоматозные полипы слизистой оболочки канала шейки матки. Такая классификация основана на учете преобладания в полипе желез, соединительной ткани, включая проявления фиброза. Аденоматозные полипы характеризуются обилием желез, примыкающих друг к другу; железистый эпителий аденоматозных полипов обычно не имеет проявлений малигнизации.

**Этиология** полипов изучена недостаточно, предполагают, что в их происхождении играют роль изменения в эндокринной регуляции репродуктивной функции, хронические воспалительные заболевания, последствия перенесенных травм шейки матки.

**Клиническая картина.** Наиболее часто полипы наблюдаются у женщин после 40 лет. Однако есть сообщения о полипах шейки матки у девочек до 9 лет. Клинических проявлений, характерных для полипов, не существует. Возникновение жалоб и объективные признаки патологического процесса обычно зависят от сопутствующих заболеваний половых органов. Полипы нередко наблюдаются в сочетании с хроническим эндоцервицитом, эрозией (псевдоэрозией), миомой, эндометриозом, нарушениями функции яичников.

В полипе могут возникнуть вторичные изменения, к ним относятся воспалительные процессы, имеющие диффузный или очаговый характер. Воспалительные процессы чаще всего связаны с травмой и последующим инфицированием.

В полипах эндоцервикса часто возникает плоскоклеточная метаплазия, происхождение которой связано с непрямой метаплазией резервных клеток цилиндрического эпителия. Плоскоклеточная метаплазия может возникнуть как результат воспалительного процесса [Мамедов К.Ю., 1984]. К вторичным изменениям относятся расстройства кровообращения (без воспалительной реакции), сопровождающи-

еся отеком стромы и застойными явлениями в сосудах. Во время беременности в клетках стромы полипа могут возникнуть изменения, сходные с децидуальными преобразованиями в эндометрии, так называемые децидуальные полипы.

При наличии вторичных изменений возможны патологические выделения, в том числе сукровичные (при травмах, расстройствах кровообращения, инфицировании полипов). Другие жалобы (боль, нарушения менструальной и репродуктивной функции и др.) бывают обусловлены сопутствующими заболеваниями.

Сведения из литературы о возможности малигнизации полипов шейки матки неоднозначны. По данным Б.И.Железнова (1984) и К.Ю.Мамедова (1984), преинвазивная карцинома в участках плоскоклеточной метаплазии полипа обнаружена лишь в одном из 1457 наблюдений.

Таким образом, малигнизации полипов слизистой оболочки канала шейки матки наблюдается исключительно редко.

**Д и а г н о с т и к а** полипов слизистой оболочки цервикального канала не представляет затруднений. Они обнаруживаются при простом осмотре шейки матки, кольпоскопии и цервикоскопии. Небольшие полипы чаще распознаются при гистологическом исследовании слизистой оболочки, полученной в результате диагностического выскабливания цервикального канала. Характер строения полипа выясняют при гистологическом исследовании.

**Л е ч е н и е** сводится к удалению полипов (последующее гистологическое исследование обязательно). Полипы удаляют откручиванием с последующей коагуляцией основания ножки. При расположении ножки вблизи наружного зева ее клиновидно иссекают, на раневую поверхность накладывают кетгутовый шов (обычно один), после чего производят выскабливание всей слизистой оболочки цервикального канала [Васильевская Л.Н., 1985]. Высоко расположенные полипы удаляют прицельно под контролем гистероскопа. Г.М.Савельева и соавт. (1985) рекомендуют производить после удаления полипа раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки. Такая рекомендация обоснована тем, что полипы часто развиваются на фоне гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса. Успешно используется криодеструкция ложа полипа после его удаления [Хаит О.В., 1985]. Преимуществом метода является уменьшение частоты рецидивов, которые после диагностического выскабливания достигает 10—12%.

**П р о ф и л а к т и к о й** полипов шейки матки является своевременное лечение гинекологических заболеваний и эндокринных нарушений.

**Дисплазия шейки матки.** Среди патологических процессов, возникающих в области шейки матки, видное место занимают дисплазии. «Дисплазия» — морфологический термин, под которым подразумеваются изменения эпителия шейки матки и влагалища различного генеза и биологической потенции [Железнов Б.И., 1984]. Этот термин внесен в Международную классификацию по цитологии половых органов женщины, в Международную гистологическую классификацию опухолей женских половых органов и в Международную классификацию болезней (1980), Вместо термина «дисплазия» некоторые авторы используют выражения «базально-клеточная гиперактивность» и «цервикальная внутриэпителиальная неоплазия», но они не приняты в международных классификациях.

Основу дисплазии составляют процессы пролиферации и струк-

турной перестройки базальных и парабазальных клеток плоского многослойного эпителия. Дисплазия развивается на фоне незрелой метаплазии многослойного плоского эпителия.

В зависимости от степени интенсивности пролиферации, наличия атипии и локализации процесса в разных (верхних, нижних) слоях эпителия различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию. В практической работе используют понятия и термины «легкая» (нерезкая) и «тяжелая» (выраженная) формы дисплазии.

При легкой дисплазии нарушения дифференцировки эпителиальных клеток мало выражены, пролиферация базального слоя умеренная, базальные клетки продолжают сохранять свою обычную структуру, полярность расположения клеток сохранена.

При тяжелой дисплазии полярность расположения клеток нарушается, ядра увеличиваются и варьируют по форме и величине, в них происходит накопление хроматина. Такие изменения происходят в толще эпителия. Атипичные клетки появляются на разных уровнях эпителиального пласта. Тяжелую дисплазию относят к предраковым процессам. Отмечают зависимость локализации процесса от возраста больных: у молодых она развивается преимущественно на влагалищной части шейки матки, у пожилых наблюдается тенденция к перемещению на эндоцервикс.

При дисплазии могут возникнуть изменения в строении шейки матки. В частности, В.А.Покровский и соавт. (1970) наблюдали умеренные скопления лейкоцитов и плазматических клеток, участвующих в защитных реакциях (выработка антител). Нередко возникают скопления тучных клеток, влияющих на проницаемость и тонус сосудов, свертываемость крови. Происходят изменения в системе аргирофильных и эластических волокон стромы шейки матки.

Дисплазия шейки матки не имеет типичных клинических признаков, нередко протекает без выраженных симптомов. Обычно она возникает на фоне уже существующих патологических процессов, и клинические проявления ее обусловлены симптомами, характерными для заболеваний, которым сопутствует дисплазия.

Дисплазия может возникнуть на фоне псевдоэрозии, эрозированного эктропиона, лейкоплакии, кондилом. Нередко при указанных процессах, включая дисплазию, наблюдаются проявления хронического цервицита и как следствие его — гипертрофия шейки матки. У некоторых больных дисплазия существует на малоизмененной шейке матки и выявляется только при кольпоскопии. Дисплазии могут существовать длительное время, возможен их самопроизвольный регресс, особенно после соответствующей терапии воспалительного процесса (кольпит, цервицит, в частности хламидийной этиологии). Однако чаще процесс стабилизируется на более или менее длительный срок или приобретает прогрессирующий характер. При тяжелой дисплазии существует риск возникновения внутриэпителиальной карциномы.

**Д и а г н о с т и к а** дисплазии включает осмотр при помощи кольпоскопа, цитологическое исследование эпителиальных клеток, кольпоскопию с прицельной биопсией. Наиболее точный диагноз ставят в результате гистологического исследования биоптата.

**Л е ч е н и е** дисплазии осуществляется с учетом характера сопутствующих заболеваний (псевдоэрозия, лейкоплакия и др.) и формы дисплазии.

При тяжелой дисплазии производят более радикальные вмешательства: лазеротерапию, криодеструкцию, хирургическую конизацию шейки матки и др.

Лейкоплакии. Лейкоплакия — поражение кожи и слизистых оболочек нижнего отдела половых органов, характеризующееся утолщением и разной степенью ороговения покровного эпителия. Утолщение слоя плоского многослойного эпителия происходит за счет герминативных элементов базального слоя, появления кератогиалинового и рогового слоев. Выделяют плоскую и бородавчатую (лейкокератоз) формы лейкоплакии. Гистологически при простой форме лейкоплакии отмечается утолщение многослойного плоского эпителия за счет базального и зернистого слоев, явления паракератоза и ороговения (гиперкератоз). При бородавчатой форме на поверхности лейкоплакии образуются бороздки, наполненные ороговевшими массами, утолщенные эпителия происходит за счет пролиферации и расширения базального слоя (базально-клеточная гиперактивность); отмечается беспорядочное расположение базальных клеток с явлениями атипии [Паршикова С.М., 1980].

Этиология лейкоплакий недостаточно выяснена. Причиной возникновения их могут быть эндогенные (нарушения гормонального гомеостаза) и экзогенные (инфекционные, химические и др.) факторы. Возможно, имеет значение инволюционная перестройка морфологических и функциональных свойств слизистой оболочки половых органов.

Лейкоплакии с признаками базально-клеточной гиперактивности и атипии относятся к предраковым процессам: преинвазивный плоскоклеточный рак развивается у 15—75% больных данной формой заболевания.

Простые лейкоплакии, без признаков базально-клеточной гиперактивности или атипии, не относятся к предраковым процессам. Это установили еще Е.Н.Петрова (1959), М.Л.Винокур, Т.Е.Гош (1968); с тех пор наши представления не изменились.

Лейкоплакии нередко наблюдаются в практике врача-акушера-гинеколога. Они развиваются не только на влажалищной части шейки матки, но и в области вульвы и слизистой оболочки влажалища. В некоторых случаях лейкоплакия может распространяться на слизистую оболочку цервикального канала на фоне плоскоклеточной метаплазии цилиндрического эпителия.

Лейкоплакии имеют вид пленок и бляшек белого, серовато-белого цвета (иногда с перламутровым оттенком), они плоские или слегка возвышаются над поверхностью окружающей слизистой оболочки. Границы лейкоплакий могут быть четкими, зубчатыми или размытыми. Попытки стереть бляшки (пленки) с помощью марлевых или ватных шариков не удаются.

Чаще лейкоплакии бывают одиночные, иногда наблюдается несколько очагов заболевания. В процессе длительного наблюдения отмечается или стабилизация процесса, или увеличение размеров лейкоплакии, слияние отдельных элементов. Иногда наблюдаются обширные лейкоплакии шейки матки, переходящие на своды влажалища.

При обработке раствором йода поверхность лейкоплакии остается белой.

Клиническая картина заболевания неотчетливая. Признаки, характерные для этого заболевания, отсутствуют; обычно лейкоплакии протекают бессимптомно и чаще обнаруживаются при гинекологическом исследовании по поводу других заболеваний или при профилактических осмотрах.

Диагностика лейкоплакии не представляет значительных



затруднений: они обнаруживаются при осмотре половых органов (область малых половых губ, клитора) и исследовании с помощью зеркал (область шейки и влагалища). Основная цель диагностики — определение характера лейкоплакии: простая или с проявлениями базально-клеточной гиперактивности и атипичи клеток. При осмотре особую настороженность в отношении активной пролиферации и атипичи вызывают лейкоплакии с бородавчатой поверхностью.

Однако истинный характер лейкоплакий определяется при кольпоскопии, цитологическом и гистологическом исследовании. Кольпоскопия является обязательной и проводится повторно для исключения или своевременного распознавания признаков атипичи. При этом методе исследования возможно выявление других патологических процессов, не замеченных при осмотре (воспалительная реакция, плоские кондиломы, признаки внутриэпителиального рака), а также Пополнительных очагов лейкоплакии.

К признакам атипичи относят следующие кольпоскопические картины лейкоплакий. Проявлениями атипичи зоны превращения считают: а) открытые выводные протоки желез с выступающими над поверхностью ороговевающими краями; б) большое количество сосудов, арикозное расширение сосудов, точечные сосуды вокруг желез. При папиллярных основах лейкоплакий гистологическое исследование выявляет дисплазию или преинвазивный рак.

Комплексное исследование, необходимое для диагностики лейкоплакий, включает цитологическое исследование. Материал для этого получают путем бережного соскоба поверхности лейкоплакии. Цитологическое исследование позволяет выявить атипичи клеток, но в Материал иногда не попадают атипические клетки базального слоя Эпителия. Поэтому биопсия является обязательной во всех случаях Лейкоплакии. Биопсию выполняют с достаточно глубоким захватом Водэпителиальной ткани. При этом производят эксцизию очагов **Лейкоплакии**, если они небольшие и немногочисленные.

При распознавании лейкоплакии на шейке матки биопсию выполняют с одновременным диагностическим выскабливанием слизистой рболочки цервикального канала.

Л е ч е н и е лейкоплакий с признаками базально-клеточной (Гиперактивности и атипичи сводится к их иссечению, или криодеструкции; успешно применяется лазерная терапия. При локализации лейкоплакии на шейке матки производят эксцизию или конизацию с гнетом состояния эндоцервикса, при резко выраженной атипичи выполняют ампутацию шейки матки. С 60-х годов практикуется диатер-**Блоагуляция**, с середины 70-х годов — воздействие лучом лазера. Успех применения указанных методов во многом зависит от технической оснащенности и опыта лечащего врача.

При простых лейкоплакиях допускается тщательное наблюдение с обязательным кольпоскопическим контролем. Одновременно проводят лечение воспалительных процессов, эндокринных и других расстройств. У женщин пожилого возраста с простыми лейкоплакиями вульвы применяют мази, содержащие небольшие количества эстрогенов. При лейкоплакиях, сопровождающихся зудом, эффективны теплые сидячие **ванны**, мазь с гидрокортизоном.

Эритроплакии. Макроскопически эритроплакии — темно-красные образования округлой или неправильной формы, слегка возвышающиеся над поверхностью нормальных слизистых оболочек. Эритроплакии чаще бывают одиночными и имеют небольшие размеры.

При эритроплакии происходит уплощение и истончение пласта

многослойного плоского эпителия за счет атрофии функционального и большей части промежуточного слоев. Гиперкератоз и паракератоз отсутствуют, наблюдается атипическая гиперплазия базальных и парабазальных клеток. В подэпителиальной ткани располагаются лимфоидные инфильтраты и сеть расширенных полнокровных сосудов [Яковлева И.А., 1978]. Красный цвет эритроплакий обусловлен просвечиванием сосудистой сети через истонченный (атрофичный) пласт эпителиального покрова.

Наличие атипической гиперплазии базальных и парабазальных клеток является основанием для того, чтобы считать эритроплакий предопухолевым процессом. Эта концепция определяет тактику лечащего врача. Эритроплакий удаляют хирургическим путем (экцизия) или применяют другие методы, вызывающие их полную деструкцию (диатермокоагуляции, криотерапия, вапоризация лучом лазера).

Эрозия и псевдоэрозия шейки матки. Термин «эрозия» широко используется в практической жизни и в литературе для обозначения патологического процесса на влажной части шейки матки, характеризующегося в начальной стадии дистрофией и десквамацией плоского многослойного эпителия (изъязвление, эрозия) с последующим развитием на эрозированной поверхности цилиндрического эпителия. После покрытия цилиндрическим эпителием всей поверхности дефекта плоского многослойного эпителия процесс утрачивает свойства настоящей эрозии, но в практике это название утвердилось.

Эрозия (псевдоэрозия) относится к числу распространенных гинекологических заболеваний: она наблюдается у 10—15% женщин, обращающихся к врачу. Нередко это заболевание выявляется при диспансеризации у женщин, считающих себя здоровыми.

Эрозии (псевдоэрозии) привлекают к себе внимание исследователей в течение многих десятилетий. Выясняются происхождения, процессы развития и регресса, гистологические, цитологические, гистохимические, ультраструктурные процессы, возможности и условия малигнизации, эффективность различных методов лечения. В процессе изучения данного заболевания обсуждались и уточнялись понятия и термины. Различают следующие виды эрозий: врожденная эрозия, истинная эрозия, псевдоэрозия.

Врожденная эрозия шейки матки представляет собой эктопию цилиндрического эпителия цервикального канала. Известно, что в процессе внутриутробного и раннего постнатального периода образуется отчетливая граница между многослойным плоским эпителием эктоцервикса и цилиндрическим эпителием эндоцервикса. Граница между цилиндрическим и плоским эпителием располагается вокруг наружного зева канала шейки матки. Врожденная эрозия характеризуется смещением границы (стыка) между указанными видами эпителия за пределы наружного зева.

При этом цилиндрический эпителий покрывает область (обычно небольшую), располагающуюся вокруг наружного зева. Врожденные эрозии (эктопии) возникают в ранние периоды онтогенеза вследствие незавершенности дифференцировки цилиндрического и плоского эпителия. Они имеют округлую или неправильную форму, ярко-красный цвет, гладкую поверхность. Признаков патологической секреции из цервикального канала обычно не бывает, при кольпоскопии симптомы воспалительной реакции (гиперемия, отечность и др.) не выявляются.

Врожденные эрозии (эктопии цилиндрического эпителия) наблюдаются в детском и юношеском возрасте, они обычно подвергаются

обратному развитию без лечения. Сравнительно редко они сохраняются до периода половой зрелости. В таких случаях возможно инфицирование врожденных эрозий, развитие воспалительного процесса с последующими изменениями. В редких случаях наблюдается возникновение плоских кондилом. Врожденные эрозии не имеют тенденции к малигнизации.

Истинная эрозия шейки матки — приобретенный патологический процесс, характеризующийся повреждением и последующей десквамацией многослойного плоского эпителия влажной части шейки матки. В результате десквамации образуется раневая поверхность (дефект эпителия) с проявлениями воспалительной реакции.

Истинная эрозия обычно располагается вокруг наружного зева или преимущественно на задней (реже передней) губе шейки матки. Эрозия имеет ярко-красный цвет, неправильную, слегка округленную форму, нередко кровоточит при прикосновении. При кольпоскопии и микроскопическом исследовании отчетливо выявляются признаки воспалительной реакции в подэпителиальной соединительной ткани: расширение сосудов, нарушения микроциркуляции, отечность, мелкоклеточные инфильтраты; на эрозированной поверхности — наложения фибрина и кровь. Нередко на поверхности эрозии видны слизисто-гноевидные выделения, поступающие из цервикального канала.

Причиной таких выделений является эрдоцервицит, который часто сопутствует истинным эрозиям, являясь наиболее частой причиной их возникновения.

Истинная эрозия относится к непродолжительным процессам: она существует не более 1—2 нед и переходит в следующую стадию заболевания — псевдоэрозию, в связи с чем истинная эрозия наблюдается лечащим врачом редко (процесс обычно выявляется в стадии псевдоэрозии).

Псевдоэрозия образуется в процессе дальнейшего развития патологического процесса на основе истинной эрозии. Дефект многослойного плоского эпителия покрывается цилиндрическим эпителием, наползающим на эрозивную поверхность из слизистой оболочки цервикального канала. Полагают, что источником цилиндрического эпителия могут быть резервные клетки, которые находятся под цилиндрическим эпителием слизистой оболочки цервикального канала и желез (крипт), а также под многослойным плоским эпителием переходной (от цилиндрического к многослойному плоскому) зоны. Эти клетки представляют собой недифференцированные элементы, за их счет происходит регенерация слизистой оболочки шейки матки. Резервные клетки обладают бипотентными свойствами, превращаясь то в цилиндрический, то в многослойный плоский эпителий. Эту стадию называют первой стадией заживления истинной эрозии.

Цилиндрический эпителий псевдоэрозии разрастается в глубину, образуя ветвящиеся железистые ходы, напоминающие железы (крипты) слизистой оболочки цервикального канала.

Предполагается также возможность образования эрозивных желез за счет роста желез слизистой оболочки цервикального канала по направлению к влажной части шейки матки, где располагается псевдоэрозия. Эпителий эрозивных желез выделяет секрет, при скоплении которого (затруднение оттока) образуются кисты, имеющие обычно небольшую величину. Однако кисты могут достигнуть величин, видимых при кольпоскопии и даже невооруженным глазом. Крупные кисты эрозивных желез, растущие в непосредственной близости от наружного отверстия цервикального канала, напоминают полипы слизистой оболочки шейки матки.

При развитии множественных кист шейка матки утолщается, чему способствуют также изменения, присущие сопутствующему хроническому эндоцервициту и цервициту. Степень гипертрофии шейки матки зависит от числа кистозных элементов и развития соединительной ткани (следствие цервицита).

Псевдоэрозии, характеризующиеся выраженным развитием железистых ходов (и кист), называются фолликулярными (железистыми). В некоторых случаях на поверхности псевдоэрозии возникают папиллярные разрастания стромы, покрытые цилиндрическим эпителием. В строме этих разрастаний находят мелкоклеточные инфильтраты и другие признаки воспалительной реакции. Такие псевдоэрозии называют папиллярными, точнее железисто-папиллярными (или смешанными). Фолликулярные (железистые) псевдоэрозии встречаются чаще папиллярно-железистых (условно-папиллярных).

Псевдоэрозия может существовать долго (месяцы и даже годы), пока не устранены воспалительные заболевания и другие патологические процессы, послужившие причиной ее возникновения и стабильности. В то же время псевдоэрозия сама поддерживает воспалительный процесс в шейке матки вследствие инфицирования эрозийных желез. Микроорганизмы могут длительно существовать в глубоких отделах эрозийных желез (крипт).

Согласно концепции, признанной многими авторами, регенерирующий многослойный плоский эпителий со смежных здоровых участков подрастает под цилиндрический (покрывающий псевдоэрозию), который подвергается дистрофии и последующей десквамации. При этом часть эрозийных желез может остаться под многослойным плоским эпителием и превратиться в ретенционные кисточки (так называемые наботовы кисты).

Кисты бывают единичные или множественные, диаметр их невелик 3—5 мм, но иногда он достигает 1—2 см и более, вызывая деформацию шейки матки. В редких случаях такие кисты, находящиеся вблизи наружного зева, могут быть приняты ошибочно за полип шейки матки. В процессе заживления псевдоэрозии многослойный плоский эпителий может проникнуть под эрозийные железы, что приводит к полному отторжению и последующей полной регенерации нормального эпителиального покрова.

Однако процесс замены цилиндрического эпителия многослойным плоским может осуществляться не только с периферии, из здоровых клеток, окружающих псевдоэрозию. Наблюдаются очаги регенерации плоского многослойного эпителия в центральных участках псевдоэрозии [Покровский В.А. и др., 1970]. В таких случаях многослойный плоский эпителий образуется из резервных клеток (непрямая метаплазия).

При длительном течении псевдоэрозий и сопутствующей воспалительной реакции могут возникнуть патологические изменения в слое базальных и парабазальных клеток эпителия, характеризующиеся повышенной пролиферативной активностью, т. е. базально-клеточная гиперактивность [Железное Б.И., 1984].

Базально-клеточная гиперактивность иногда осложняется проявлениями атипичности клеток, что служит признаком дисплазии. При наличии дисплазии, особенно тяжелой формы этого процесса, псевдоэрозия становится предраковым заболеванием. Псевдоэрозии без признаков дисплазии к предраковым процессам не относятся.

Псевдоэрозии бывают разной величины — от небольшого участка (3—5 мм) до размеров, охватывающих значительную поверхность

влагалищной части шейки. Располагаются они вокруг наружного зева или преимущественно на задней губе шейки матки, имеют неправильную (реже округлую форму) бархатистую или неровную поверхность (особенно папиллярные), красную окраску. На поверхности псевдоэрозии часто наблюдаются слизисто-гноевидные, слизистые или беловатые выделения, поступающие из цервикального канала (частично из эрозийных желез). На поверхность эрозий может наслаиваться патологическое содержимое влагалища, образующееся при кольпите.

По периферии заживающей эрозии образуются участки регенерации многослойного плоского эпителия и наботовы кисты. Участки регенерации плоского эпителия обнаруживаются и в центре псевдоэрозий.

Образующиеся в процессе заживления участки многослойного плоского эпителия имеют бледно-розовый цвет (на фоне красного цвета псевдоэрозии), как и неповрежденный покровный эпителий слизистой оболочки влагалищной части шейки матки.

Псевдоэрозии, особенно папиллярные (железисто-папиллярные), кровоточат при механическом воздействии (инструментальное исследование, половые контакты). Кровоточивость псевдоэрозий часто наблюдается при предраковых изменениях и возникновении беременности

Полное заживление псевдоэрозии характеризуется отторжением цилиндрического эпителия и эрозийных желез, совершенной регенерацией плоского многослойного эпителия до нормальных границ (наружный зев канала шейки матки).

Если в процессе лечения не удается устранить причину псевдоэрозии, то может возникнуть рецидив, что отягощает прогноз.

Этиология, патогенез эрозий обсуждаются уже весьма длительное время. Широкое распространение получила концепция об этиологической роли воспалительных заболеваний, особенно эндоцервицита, сопровождающегося повышенной секрецией желез слизистой оболочки шейки матки. Менее существенное значение имеют патологические выделения из матки (эндометрит, распадающиеся полипы, инфицированные миоматозные узлы и др.). Под длительным влиянием патологических выделений покровный эпителий влагалищной части шейки матки подвергается мацерации, дистрофии и последующей десквамации. Поверхность образующейся истинной эрозии заселяется микроорганизмами, поступающими из канала шейки матки и влагалища. Возникновению эрозии шейки матки может способствовать кольпит, в том числе трихомонадный и вызванный ассоциациями микробов.

Полагают также [Серебров А.И., 1957], что происхождение эрозий (псевдоэрозий) шейки матки связано с родовыми травмами, ведущими к образованию эктропиона.

Теория дисгормонального происхождения данной патологии предполагает, что основную роль играет нарушение баланса половых стероидных гормонов. В пользу этой теории могут быть приведены наблюдения о частоте псевдоэрозий при воспалительных заболеваниях (хронический сальпингоофорит и др.), протекающих с нарушениями функции яичников. К числу аргументов, выдвигаемых для подкрепления дисгормональной теории, приводят наблюдения о появлении эрозий во время беременности и их регрессе после родов, когда устанавливается гормональный гомеостаз, характерный для небеременных женщин.

Результаты научных исследований и практический опыт позволя-

ют считать, что основной причиной возникновения эрозии (псевдоэрозии) являются воспалительные заболевания, в том числе цервицит, этиологически связанный с травмами и эктропионом. Эндокринные нарушения, в том числе сопутствующие воспалительным заболеваниям, могут способствовать развитию и длительному течению псевдоэрозий.

В течение многих лет обсуждается вопрос о степени риска малигнизации псевдоэрозий. Нередко высказывалось мнение о целесообразности считать псевдоэрозии предопухолевым процессом или фоном, предрасполагающим к возникновению новообразований. Однако большой практический опыт многих лечебных учреждений показывает, что псевдоэрозии в подавляющем большинстве случаев поддаются излечению и не представляют опасности в отношении малигнизации.

К числу предопухолевых процессов относятся те псевдоэрозии (папиллярные, фолликулярные, железистые, смешанные), которые отличаются длительностью течения, стойкостью к консервативным методам лечения, склонностью к рецидивам, наличием признаков дисплазии (базально-клеточная гиперактивность, атипия клеток), установленной при микроскопическом исследовании. Симптомом, подозрительным на развитие малигнизации, являются контактные кровотечения.

**Д и а г н о с т и к а э р о з и й и п с е в д о э р о з и й .**  
Клинические проявления данного заболевания нехарактерны, предъявляемые жалобы (бели, боль, нарушения менструальной функции и др.) обычно зависят от других заболеваний, которым сопутствует эрозия и псевдоэрозия (цервицит, кольпит, сальпингоофорит и др.). Нередко псевдоэрозия и истинная эрозия протекают без выраженных симптомов.

Распознавание осуществляется при детальном осмотре шейки матки при помощи кольпоскопа. Осмотр позволяет выявить выраженные клинические признаки врожденной, истинной эрозии и псевдоэрозии. При осмотре возможно отличить псевдоэрозию (и эрозию) от эктропиона, для которого типичны боковые рубцы после травм шейки и более или менее выраженный выворот эндоцервикса в области передней и задней губы шейки матки.

При длительном течении заболевания, недостаточной эффективности лечения, рецидивах, наличии признаков папиллярных, фолликулярных (и смешанных) псевдоэрозий необходимо широко пользоваться расширенной кольпоскопией, которая позволяет выявить изменения, присущие предраковым процессам.

После обработки 5% раствором йода эрозия (псевдоэрозия) выглядит светло-розовой, начинающиеся зоны превращения — желтыми, атипические процессы — белыми.

При наличии участков, подозрительных и даже сомнительных в отношении атипии (дисплазия), производят прицельную биопсию в области подозрительного участка с глубоким захватом слизистой оболочки и подлежащей соединительной ткани, желательное иссечение с участком зоны превращения. После биопсии края раны соединяют швом, чтобы предупредить возможность деформации шейки. Биоптат помещают в сосуд с 5—10% раствором формалина и направляют на гистологическое исследование. В сопроводительном бланке излагают основные данные о больной (возраст, жалобы, проводившееся лечение, клинический диагноз, сопутствующие заболевания и др.), необходимые для правильной оценки данных гистологического исследования.

Лечение эрозий и псевдоэрозий. Этой проблеме посвящены многочисленные исследования, результаты которых указывают или на преимущества, или на недостаточную эффективность применяемых методов, в связи с чем способы лечения указанных заболеваний продолжают изучаться. Общепризнанными являются следующие правила [Бодяжина В.И., 1976]:

- 1) врожденные эрозии подлежат наблюдению; в проведении лечения необходимости нет;
- 2) лечение истинных эрозий и псевдоэрозий шейки матки проводится одновременно с заболеваниями, способствующими их возникновению (эктоцервицит, цервицит, кольпит, эндометрит, сальпингоофорит, эктропион, эндокринные нарушения и др.) или длительному течению псевдоэрозий;
- 3) при воспалительной этиологии псевдоэрозии (эрозии) выясняется характер возбудителя и проводится курс лечения (по соответствующим показаниям) трихомоноза, хламидиоза, гонореи и других инфекций по правилам, принятым для терапии указанных заболеваний;
- 4) истинную эрозию и псевдоэрозию с выраженной воспалительной реакцией в окружающих тканях рекомендуется лечить щадящими методами. К пораженной поверхности шейки бережно прикладывают тампоны, обильно пропитанные облепиховым или вазелиновым маслом, рыбьим жиром, эмульсиями, содержащими антибактериальные средства. Одновременно проводят лечение кольпита, эндоцервицита и других заболеваний с учетом возбудителя и стадии процесса;
- 5) методы лечения, связанные с применением прижигающих средств (ляпис и др.), в связи с их малой эффективностью и отрицательным действием на окружающие ткани в настоящее время оставлены;

В последние годы широко практикуется использование методов, суть которых сводится к деструкции патологических субстратов псевдоэрозии (цилиндрического эпителия, эрозийных желез, кист и др.), их отторжению и последующей регенерации поверхности бывшей псевдоэрозии за счет базального слоя неизмененного многослойного плоского эпителия и резервных клеток.

Применяется также диатермокоагуляция. Методика и техника этой процедуры хорошо известны: производят коагуляцию не только всей поверхности псевдоэрозии, но и слизистой оболочки нижней трети канала шейки матки. Кистозные образования разрушаются при помощи диатермопунктуры, которую рекомендуется выполнять при сочетании псевдоэрозии с эктропионом. Эти процедуры, кроме излечения псевдоэрозии, способствуют устранению деформации шейки матки. Заживление коагулированной поверхности происходит после отторжения некротизированных тканей (заканчивается на 3—4-й неделе), эпителизация образовавшегося дефекта завершается через 1,5—3 мес (иногда позднее).

Клинический эффект при применении диатермокоагуляции достигается у 75—98% больных, осложнения (кровотечение, обострение воспалительных заболеваний) развиваются сравнительно редко. В отдельных наблюдениях иногда возникает стриктура цервикального канала, возможны нарушения менструальной функции, появление пред- и постменструальных сукровичных выделений. Источником таких выделений могут быть эндометриоз или мелкие ярко-красные очажки (полоски) вокруг наружного зева, представляющие собой местное расширение кровеносных сосудов. Клинический опыт показывает, что диатермокоагуляция нередко является причиной развития эндометриоза.

С целью предупреждения эндометриоза диатермокоагуляцию рекомендуется производить во второй фазе менструального цикла, потому что очередная менструация проходит при наличии струпа, препятствующего имплантации частиц отторгающегося эндометрия.

**К р и о к о а г у л я ц и я** (криодеструкция) в последние годы занимает видное место в терапии псевдоэрозий. К достоинствам этого метода относятся: безболезненность вмешательства, бескровный его характер, отсутствие риска образования рубцового сужения цервикального канала, сравнительно быстрая эпителизация поверхности шейки матки после отторжения некротизированной ткани псевдоэрозии [Запорожан В.Н., 1980; Хаит О.В., 1985]. Обычно используется аппарат для локальной криокоагуляции, в качестве хладагента — жидкий азот или закись азота. Безболезненность вмешательства объясняется быстрым разрушением чувствительных нервных окончаний, отсутствие кровотечения связано с выраженным сосудосуживающим действием охлаждения. Непосредственно после криокоагуляции возникают выраженная отечность шейки, обильные водянистые выделения. Регенерация плоского эпителия начинается непосредственно после отторжения омертвевших участков псевдоэрозии, к 7-му дню наступает реэпителизация большей части открытой раны. Полное заживление раны и восстановление нормальной структуры многослойного плоского эпителия отмечаются через 4—6 нед.

Лазероапоризация лучом СО<sup>2</sup> успешно применяется для лечения псевдоэрозий шейки. Итоги лазеротерапии в гинекологии обсуждались в 1987 г. на специальной конференции в Тбилиси. Используется хирургическая лазерная установка «Ромашка-2», соединенная с кольпоскопом посредством микроманипулятора. В течение недели перед вмешательством проводится санация шейки и влагалища. Процедура проводится на 5—7-й день цикла. Испарение эктопической ткани производят до наружного зева с обязательной коагуляцией нижней трети цервикального канала. Просвет кровеносных сосудов при обработке лучом углекислого лазера коагулируется, чем достигается гемостаз. Глубина испарения ткани составляет 1,5—2,5 мм. При этом кольпоскопически определяются устья желез, являющихся источником регенерации эпителий шейки матки. После удаления патологически измененной ткани шейки формируется зона поверхностного коагуляционного некроза глубиной 0,5—0,7 мм. Процесс образования струпа после воздействия СО<sup>2</sup> лазера отличается от такового после криодеструкции и диатермокоагуляции — зона некроза образуется в пределах здоровых тканей, так как пораженная ткань испаряется. Это способствует быстрому отторжению коагуляционной пленки и раннему началу регенерации. Рубцевания и стеноза шейки не наблюдается. Очистка поверхности шейки происходит на 4—5-й день после лазероапоризации. Через две недели появляются участки регенерирующего эпителия, эпителизация заканчивается на 3—4-й неделе. И что весьма важно (для профилактики эндометриоза) — эпителизация завершается к моменту наступления очередной менструации [Адамьян А.В., Киселев С.П., 1991].

Диатермокоагуляцию, криодеструкцию и лазерное излучение применяют после расширенной кольпоскопии и биопсии (по показаниям) для исключения процессов выраженной дисплазии и малигнизации. При наличии признаков дисплазии проводят более радикальные методы лечения (конусовидное иссечение, ампутация шейки и др.).

После применения указанных методов лечения женщины находятся под тщательным диспансерным наблюдением.



Зуд вульвы может быть симптомом разных заболеваний (диабет, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, глистные инвазии), результатом интоксикаций (действие химических веществ, синтетических тканей и др.), проявлением аллергии (на медикаменты, пищевые вещества и др.), предвестником некоторых болезней крови, нервных и психических заболеваний, эндокринных расстройств. Нередко зуд является симптомом дистрофических заболеваний вульвы (крауроз, склерозирующий лишай и лейкоплакия).

**Этиология** эссенциального зуда вульвы изучена недостаточно полно, но не подлежит сомнению ведущая роль нейроэндокринных нарушений. Имеет значение изменения в нервных рецепторах, проводниках и ЦНС, где формируется ощущение зуда.

Отмечены признаки функциональных нарушений вегетативной нервной системы, выражающиеся в нарушении кожной чувствительности, повышении возбудимости парасимпатических и симпатических нервных окончаний в коже и нервно-мышечной системе кровеносных сосудов [Крылова Т.И., 1971]. В патогенезе зуда вульвы определенную роль играют эндокринные нарушения, в частности гипофункция яичников, поскольку это заболевание чаще встречается у женщин в пременопаузальном или постменопаузальном периоде.

**Клиническая картина.** Основное клиническое проявление — зуд вульвы. Зуд может быть постоянным или приступообразным, он часто возникает в ночное время. У многих больных зуд вульвы бывает мучительным, вызывает психоэмоциональные расстройства. Заболевание имеет длительное течение (месяцы, годы), не всегда поддается быстрому излечению. Связанные с зудом расчесы вульвы способствуют возникновению воспалительного процесса, усиливающего ощущения зуда. При длительном течении в тканях вульвы могут возникнуть атрофические процессы, пигментация или депигментация кожи. Зуд вульвы нередко предшествует краурозу или сопутствует ему. Зуд вульвы может быть начальным симптомом лейкоплакии, а иногда предшествует возникновению рака наружных половых органов.

**Лечение** зуда вульвы, являющегося симптомом разных заболеваний, основано на терапии основного патологического процесса. Эссенциальный зуд вульвы поддается комплексному лечению. Рекомендуются седативные средства (препараты валерианы, пустырника, брома), препараты кальция, магния сульфата, антигистаминные средства (димедрол, пипольфен и др.), витамины. Местно применяют кортикостероидные мази (преднизолоновую, гидрокортизоновую, «Синалар», «Фторокорт» и др.). При выраженной гипофункции яичников можно использовать местно эстрогенные препараты, которые добавляют к эмульсиям (пастам). Например, к 5—10 % синтомициновой эмульсии в объеме 20 мл добавляют 1 мл 0,05% (5000 ЕД) масляного раствора фолликулина (эстрона). Примесь эстрона к эмульсиям, оказывающим антибактериальный эффект, вполне оправдана при наличии расчесов и признаков воспалительной реакции, нередко наблюдающихся при зуде вульвы.

При возникновении признаков атрофии (сухость, истончение кожи) к эмульсиям можно добавить андрогенные препараты: к 30 мл эмульсии добавляют 1 мл 5 % (0,05 г) масляного раствора тестостерона пропионата. Мази и эмульсии, содержащие половые гормоны, применяют 5—7 дней с последующими перерывами, длительность которых определяет врач на основании учета результатов лечения. Патогенетически обоснованной является психотерапия, по показаниям применя-

ют суггестивные методы лечения. Имеются сообщения о благоприятном эффекте ультразвуковой и иглорефлексотерапии эссенциального зуда вульвы. При упорном зуде применяют новокаиновую блокаду половых нервов 0,25% раствором новокаина, который вводят со стороны промежности (на 2 см медиальнее от седалишных бугров) на глубину 5—7 см. В каждую сторону вводят 50—60 мл указанного раствора новокаина, который попадает в клетчатку ишиоректального пространства и анестизирует все проходящие здесь нервные волокна. Эффект блокады временный. Весьма эффективно облучение гелий-неоновым лазером, улучшающим трофику тканей. По данным В.Н.Серова и соавт. (1988), после 5—7 процедур лазерного облучения зуд резко уменьшается и нередко прекращается совершенно.

Склерозирующий (склероатрофический) лишай. К нейродистрофическим заболеваниям вульвы относится склерозирующий лишай, который наблюдается сравнительно редко. Единого мнения о его сущности пока нет. Полагают, что это самостоятельное заболевание или стадия перехода красного лишая в склеродермию. Есть предположение о том, что это заболевание представляет собой ограниченную форму склеродермии.

Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно полно. Полагают, что склерозирующий лишай является нейродистрофическим процессом, аутоиммунным заболеванием, следствием патогенного влияния желудочно-кишечных пептидов, психогенных факторов, раздражающих веществ (синтетические ткани, дезодоранты и др.).

Клиническая картина. На коже вульвы появляются розоватые (эритематозные) пятна, имеющие полигональную или округлую форму, небольшую величину (несколько миллиметров в диаметре), нередко располагающиеся группами. Пятна могут сливаться, образуя поля с фестончатыми краями. Спустя месяцы (годы) пятна приобретают белый цвет, нередко с перламутровым оттенком; пятна окружены зоной гиперемии. В центральной части лишая происходит постепенное истончение верхних слоев кожного эпителия, которое часто сопровождается ее сморщиванием («смятая папиросная бумага»). Редкой локализацией склерозирующего лишая является слизистая оболочка влагалища. В связи с затруднениями в диагностике заболевание обычно распознается в стадии образования язвы, плохо поддающейся лечению. При длительном существовании процесса возможно сужение просвета влагалища вследствие реактивного усиления процессов фиброза.

При гистологическом исследовании выявляются истончение эпителиальных слоев с образованием гомогенной зоны, дистрофия нервных рецепторов, наличие лимфатических инфильтратов в глубоких слоях кожи.

Склерозирующий лишай имеет длительное течение, при нем иногда возникают зуд, экскориации и мелкие геморрагии при механических воздействиях. В таких случаях возможно присоединение инфекционного процесса.

Злокачественная трансформация наблюдается редко. Такой процесс возможен при особой форме склерозирующего лишая (так называемая гиперпластическая форма), при которой гистологически выявляется гиперкератоз без атипии или с атипией клеток. Отличительных клинических признаков эта форма не имеет. Малигнизация наблюдается у 4—8% больных.

Диагностика склерозирующего лишая нередко представ-

ляет затруднения, возникает необходимость консультации дерматолога. Наиболее надежным методом распознавания является биопсия с гистологическим исследованием биоптата. Склерозирующий лишай отличается от крауроза ограниченным характером процесса, наличием зоны гиперемии вокруг белесоватых очагов (очага) лишая.

**Л е ч е н и е .** Рекомендуются исключить ношение тесно прилегающего нижнего белья, особенно синтетического, использование ватных тампонов, применение дезодорантов и т. д. Подмывание наружных половых органов производится 2 раза в день (употреблять нежесткое мыло). Применяют местно 1% гидрокортизоновую мазь 2—3 раза в день в течение 4—6 нед. Гидрокортизон (супсензию) вводят также путем фонофореза. С успехом используют андрогены, к действию которых чувствительны ткани вульвы. Можно применять местно 5% эмульсию синтомицина, к 20 мл которой добавлено 10 мг (3 мл 5% раствора) тестостерона пропионата.

Крауроз вульвы — патологический процесс, характеризующийся прогрессирующей атрофией наружных половых органов с последующим развитием склеротических процессов, а также симптомами нейроэндокринных и психоэмоциональных расстройств.

Атрофические процессы начинаются и достигают наибольшей степени в области клитора и малых половых губ; с течением времени признаки атрофии появляются на слизистой оболочке входа во влагалище, в области больших половых губ, в меньшей степени на коже лобка.

Атрофия вульвы характеризуется сглаживанием и потерей складчатости, снижением эластичности, сухостью, легкой ранимостью (легко возникают трещины, ссадины), белесоватым или желтоватым оттенком окраски покровов. Последующие склеротические изменения приводят к деформации вульвы, уплотнению, уплощению и постепенному сглаживанию (исчезновению) клитора и малых губ, сужению входа во влагалище и нередко наружного отверстия мочеиспускательного канала. Атрофические и склеротические процессы, утрата эластичности придают покровным тканям вульвы сходство со сматым пергаментным листом, имеющим бледно-сероватый, или перламутровый оттенок. По мере прогрессирования процесса значительно уплощаются большие половые губы. Образующиеся трещины и ссадины способствуют инфицированию и возникновению воспалительных процессов, сопровождающихся гиперемией, отечностью и болезненностью тканей.

Краурозу обычно предшествует или сопутствует зуд вульвы, что указывает на общность ряда причин возникновения и развития этих патологических процессов. Крауроз вульвы нередко наблюдается в сочетании с лейкоплакией. Крауроз вульвы относится к предраковым заболеваниям; во всяком случае, роль крауроза как фонового заболевания для рака вульвы признается всеми [Бохман Я.В. и др., 1986].

**Этиология и патогенез** крауроза вульвы в основном связаны с нейроэндокринными нарушениями. Это заболевание возникает чаще в пре- и постменопаузальном возрасте, когда происходит возрастная перестройка функций гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

У больных краурозом вульвы наблюдается гипофункция яичников, снижение функциональной активности коры надпочечников, а также изменение функции щитовидной железы [Штсберг М.И., 1980], ожирение и субклинические формы сахарного диабета [Декстер Л.И., 1965]. Отмечены нарушения биоэлектрической активности коры го-

ловного мозга, обусловленные изменениями, происходящими в диэнцефальной области [Горчакова Л.А. и др., 1984], что также свидетельствует о значении нейроэндокринных нарушений в патогенезе крауроза вульвы.

Имеет место нарушение нервных рецепторов вульвы, что создает поток патологических импульсов в соответствующие структуры ЦНС.

**К л и н и ч е с к а я к а р т и н а** крауроза вульвы характеризуется не только ярко выраженными местными патологическими процессами, но и симптомами, указывающими на изменения в системах, обобщающих и координирующих деятельность важнейших органов. Значительной степени достигают клинические признаки нарушения нервной системы (эмоциональная неустойчивость со склонностью к депрессии, раздражительность, плохой сон и др.), нередко наблюдаются сосудистые расстройства (чаще гипертензия), изменение жирового и углеводного обмена, дефицит витамина А.

Течение заболевания длительное, прогрессирующее. К основным жалобам относится зуд вульвы, чаще приступообразного характера, усиливающийся в ночное время, при физической нагрузке и перегревании организма. Зуд бывает продолжительным, временами нестерпимым. Причинами зуда являются изменения в нервных рецепторах вульвы, дисфункция системы ацетилхолин — холинэстераза, наличие в тканях вульвы мелкоклеточных инфильтратов, являющихся источником пуриногенных протеиназ [Мальшев Л.К., 1976].

Жалобы на боль возникают при наличии трещин, изъязвлений и воспалительных процессов (вторичный вульвит). При сужении наружного отверстия уретры возникает боль и затруднения при мочеиспускании. Попытки к половым контактам вызывают резкую боль (сужение входа во влагалище, ссадины и др.), поэтому половая жизнь становится невозможной. Эти расстройства усиливают интенсивность эмоционально-невротических симптомов. У больных снижается трудоспособность.

**Д и а г н о з.** Распознавание крауроза вульвы не представляет больших затруднений в связи с наличием характерных клинических признаков. Диагноз основывается на тщательной оценке данных анамнеза, жалоб и объективного исследования. Необходимо исключить кандидоз, трихомоноз и другие инфекционные заболевания вульвы, которые могут вызвать симптомы, присущие краурозу (зуд, расчесы и др.). Следует учесть, что воспалительные заболевания (кольпит, цервицит и др.) могут предшествовать и сопутствовать краурозу.

Перед началом лечения необходимо исключить процесс малигнизации, для чего производят вульвоскопию и прицельную биопсию. В диагностический комплекс включают цветные пробы — смазывание пораженных участков вульвы 1% водным раствором толуидинового или метиленового синего. После высыхания краски и протирания 1% раствором уксусной кислоты участки, сохраняющие интенсивную окраску, расцениваются как подозрительные на малигнизацию и подлежат гистологическому исследованию [Штернберг М.И., 1980]. Используют также цитологический метод диагностики, который менее информативен по сравнению с биопсией и гистологическим исследованием, но удобен потому, что позволяет осуществлять динамическое исследование характера патологического процесса.

**Л е ч е н и е** крауроза вульвы комплексное — включает элементы патогенетической терапии и местное воздействие на патологический процесс. Прежде всего проводят лечение сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (кандидоз, трихомоноз, бактериальные процессы).

Важное значение имеет местное лечение. Вульву протирают оливковым или персиковым маслом (или эмульсией этих масел), водные процедуры не рекомендуются. При наличии признаков воспалительного процесса эффективны кортикостероидные мази (гидрокортизоновая, преднизолоновая, фторокортовая, «Синалар» и др.). Показаны эмульсии, содержащие антибактериальные препараты и эстрогены (к 20 мл эмульсии добавляют 1 мл 0,1% масляного раствора эстрадиола дипропионата или 1 мл 0,05% масляного раствора фолликулина).

Применяют мази и кремы, содержащие андрогены. Рекомендуются биогенные стимуляторы (экстракт алоэ, ФиБС и др.), оказывающие общеукрепляющее действие.

При выраженной гипофункции яичников назначают эстрогены, предпочтительно эстриол, который вызывает пролиферативные процессы в нижнем отделе полового тракта (важно при атрофии.), не оказывая такого же действия в эндометрии и молочных железах. Эстриол применяют по 0,5 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2—3 нед с последующим перерывом длительностью 7—10 дней. Проводят 3—4 таких курса. При отсутствии эстриола можно применить микродозы микрофоллина под контролем цитологических и лабораторных исследований.

Используют психотерапию, особенно при сильном зуде и выраженных эмоциональных нарушениях (депрессия, нарушение сна и др.). По показаниям назначают суггестивную терапию.

Рекомендуются седативные средства (препараты брома, валерианы, пустырника и др.), при необходимости назначают транквилизаторы, антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен и др.), витамины А и С, фонофорез гидрокортизона в область вульвы, паховые и перианальную области (трофический, вазотропный, болеутоляющий эффекты).

Имеет значение режим питания: исключают кофе, острые блюда, алкогольные напитки, а также курение.

При ожирении ограничивают прием пищевых продуктов повышенной калорийности при соблюдении сбалансированности ингредиентов пищевого рациона.

В последние годы с внедрением в гинекологическую практику лазерной терапии появились весьма обнадеживающие результаты лечения зуда, крауроза и лейкоплакии вульвы. В.Н.Серов и соавт (1988) отметили, что под воздействием гелий-неонового лазера улучшается кровоснабжение тканей, уменьшается содержание гликогена, снижается пролиферативный потенциал эпидермиса. Авторы использовали отечественные лазерные установки ЛГ-38 и физиотерапевтическую установку УЛФ-01 «Ягода». В процессе облучения луч лазера сканировался на пораженной поверхности с фиксацией по 4—5 мин в отдельных точках. Число сеансов зависело от размера пораженной области — от 12 до 16. Улучшение больные отмечали уже на 5—7-й процедуре, когда, как правило, уменьшался мучительный зуд. При наблюдении в течение года отмечена редкость рецидивов, потребовавших повторных облучений.

Помимо местного эффекта, авторы наблюдали значительное улучшение психического статуса и нормализацию биоэлектрических показателей корковой нейродинамики. Несомненно, применение лазерной терапии открывает большие терапевтические возможности в лечении таких длительных, упорных дистрофических процессов, как лейкоплакии, крауроз и зуд наружных половых органов.

Эктропион (выворот) слизистой оболочки канала шейки матки. Выворот слизистой оболочки канала шейки матки обычно ограничивается нижним ее отделом, но может быть и более выраженным. Причиной эктропиона являются чаще всего родовые травмы — разрывы шейки матки, особенно двусторонние, образующиеся при самопроизвольных родах (крупный плод, разгибательные предлежания плода, ригидность тканей шейки матки и др.), чаще после родоразрешающих операций (экстракция плода, наложение полостных шипцов). Нередко эктропион возникает после неправильного наложения швов на поврежденные ткани шейки матки. Причиной разрывов шейки матки и последующего образования эктропиона может быть насильственное расширение канала шейки матки при искусственном аборте, особенно на поздних сроках беременности.

Травмы шейки матки сопровождаются нарушением целостности всех ее тканей, включая циркулярные мышцы. При этом неповрежденные продольные мышцы, располагающиеся в области передней и задней губ шейки матки, сокращаются без противодействия циркулярных мышц. В результате образуется зияние наружного зева, переходящее в выворот канала шейки матки (чаще нижнего отдела).

Разрыв тканей шейки и последующее развитие рубцов ведут к повреждению сосудов и нервных окончаний, что ухудшает трофику тканевых структур, особенно в области бывших травм.

При эктропионе слизистая оболочка цервикального канала находится в нефизиологических условиях. В норме секрет желез цервикального канала имеет щелочную реакцию, при эктропионе на слизистую оболочку действует кислая среда содержимого влагалища. Это приводит к нарушению физиологической секреции желез шейки матки, имеющей важное значение для осуществления репродуктивной функции и предупреждения восходящей инфекции. Изменение барьерных функций шейки матки способствует заселению вывернутой слизистой оболочки микроорганизмами, содержащимися во влагалище, и развитию воспалительного процесса. Эктропиону почти всегда сопутствуют эрозии и последующий цервицит. На видимой части слизистой оболочки видны утолщенные складки, слизистая становится гиперемированной, отечной, иногда на ее поверхности появляются дефекты покровного эпителия. Нередко наблюдаются выраженные очаги гипертрофии слизистой оболочки, на ней появляются белесоватые участки. При длительном существовании эктропиона может наступить атрофия покровного эпителия.

Нарушение трофики и хронический воспалительный процесс способствуют возникновению других патологических процессов на шейке матки (псевдоэрозия, лейкоплакия, дисплазии и др.).

А.И.Серебров (1968) считает, что родовые травмы шейки матки и эктропион являются основной причиной возникновения предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Наиболее частым заболеванием, сопровождающим эктропион, является псевдоэрозия, располагающаяся на периферии вывернутой слизистой оболочки или на ее поверхности (так называемый эрозированный эктропион). Течение псевдоэрозии длительное, ей свойственны все особенности, характерные для псевдоэрозии влагалищной части шейки матки.

**Д и а г н о с т и к а .** Распознавание эктропиона вполне возможно при осмотре шейки матки, при котором выявляются рубцы (рубец) на месте бывших травм, деформация шейки матки (разной степени), шероховатая или сглаженная поверхность вывернутой слизистой оболочки, нередко складки слизистой оболочки канала шейки матки.

Вывернутая слизистая имеет красный цвет, особенно выделяющийся на фоне бледно-розовой окраски оболочки, покрывающей эктроцервикс. Поверхность эктропиона частично покрыта слизистыми выделениями, вытекающими из неповрежденного отдела цервикального канала, нередко слизь бывает мутноватой (примесь лейкоцитов).

В отличие от псевдоэрозии шейки матки эктропион перестает быть видным после сближения («складывания») передней и задней губ шейки матки. При эрозивном эктропионе псевдоэрозия обычно располагается по периферии вывернутой слизистой оболочки, она имеет разную величину и особенности структуры, присущие псевдоэрозии влагалищной части шейки матки.

В целях распознавания процессов, происходящих в области эктропиона и окружающих тканях, в обязательном порядке проводят кольпоскопию. Рекомендуется использовать расширенную кольпоскопию, при которой обнаруживаются патологические процессы (псевдоэрозия, лейкоплакия и др.), являющиеся показанием к биопсии.

**Лечение.** Необходима коррекция строения шейки матки. Устранение эктропиона важно для восстановления ее физиологических функций (барьерная, участие в репродуктивной функции), а также для предупреждения предраковых заболеваний и рака шейки матки. Эктропион и резко выраженную деформацию шейки матки можно устранить путем диатермопунктур, Ароизводимых вокруг эктропиона. В результате развития соединительной ткани в пределах диатермопунктур происходит сужение области наружного зева и последующее формирование его. Диатермопунктуры обычно производятся после диатермокоагуляции эрозивированного эктропиона.

При значительных рубцах и выраженной деформации шейки матки предпринимают реконструктивно-пластические операции после излечения всех патологических процессов (эктоцервицит, псевдоэрозия и др.).

Наличие дисплазии и других предраковых процессов на фоне эктропиона является показанием к конизации шейки и более радикальным вмешательствам.

### 9.3. МАСТОПАТИЯ

Молочные железы являются частью репродуктивной системы женщины, ткани молочной железы — мишенями для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

По сложившейся традиции диагностикой и терапией заболеваний молочной железы занимается онколог. Очевидно, в связи с этим основное внимание уделялось злокачественным заболеваниям, которым посвящена поистине огромная научная литература. До последнего времени мастопатии уделялось меньше внимания. В связи с тем что мастопатия не является злокачественным заболеванием, онкологи до сих пор придерживаются выжидательной тактики ведения больных, ограничиваясь периодическими осмотрами. В последние годы интерес к мастопатии заметно вырос, ибо снижение заболевания масто-

патией — реальный путь к уменьшению частоты рака молочной железы. Разработаны и внедрены новые инструментальные методы верификации диагноза, проводятся углубленные гормональные и морфологические исследования различных форм мастопатии.

Мастопатия — одно из самых распространенных заболеваний у женщин: в популяции заболеваемость составляет 30—40%, а среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 58%. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в менопаузальном возрасте. При графическом изображении заболеваемость представляет собой картину, обратную частоте рака молочной железы (рис. 9.39).

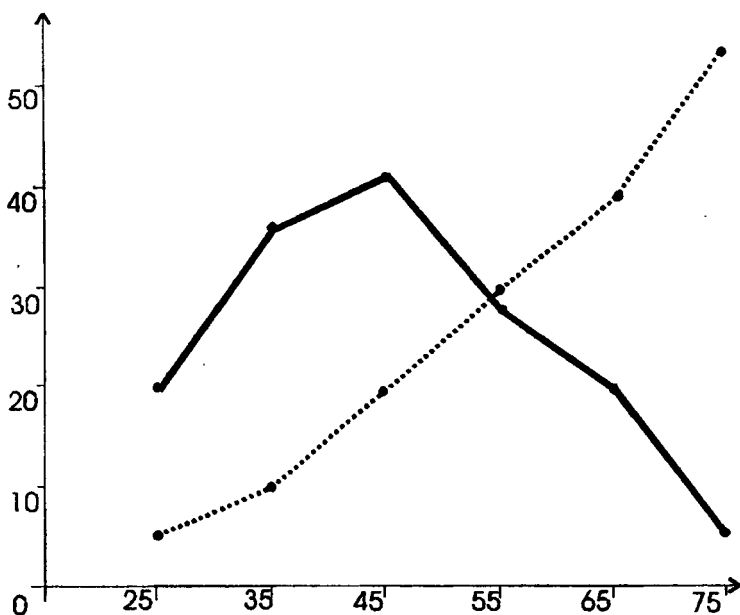


Рис. 9.39. Динамика частоты мастопатии и рака молочной железы в различные возрастные периоды:

*a* — мастопатия; *б* — рак молочной железы.

На оси абсцисс — возраст в годах

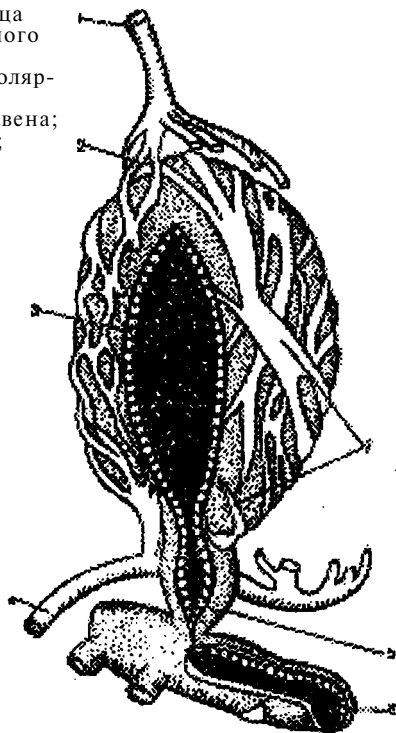
на оси ординат — заболеваемость в процентах

Строение молочной железы. Морфофункциональной единицей молочной железы является альвеола. В 1972 г. J.Rahn предложил термин «мастоин», по аналогии с морфофункциональными единицами других органов, например «нефрон». Пузырек альвеолы выстлан одним слоем железистых клеток лактоцитов, верхушки которых обращены в полость альвеолы. В основании альвеолы расположены миоэпителиальные клетки, обладающие способностью сокращаться и регулировать объем альвеол и выбрасывать через проток скапливающийся в них секрет. Альвеолы окружены тонкой базальной мембраной, в которой проходят тесно прилегающие к лактоцитам кровеносные капилляры и нервные окончания. Протоки альвеолы выстланы однослойным эпителием, сходным по строению с железистыми клетка-



Рис. 9.40. Функциональная единица молочной железы, достигшей полного развития:

1 — дольковая артерия; 2 — альвеолярные капилляры; 3 — секреторный эпителий альвеол, 4 — дольковая вена; 5 — междольковый молочный ход; 6 — конечный молочный ход; 7 — миоэпитальные клетки



ми альвеол (рис. 9.40). Во время лактации они гиперплазируются и продуцируют молоко. 150—200 альвеол объединяются в дольку с внутридольковым протоком из слившихся альвеолярных протоков. Вокруг долек расположена междольковая соединительная ткань. 30—80 долек объединяются в долю молочной железы, внутридольковые протоки — в долевые, выстланные двухрядным эпителием. Молочные железы состоят из 15—20 долей с выводными протоками. Эти протоки выстланы двухслойным цилиндрическим эпителием и окружены гладкомышечными клетками. Протоки открываются на соске, рецепторы кожи которого сходны с таковыми в коже наружных половых органов. Базальная мембрана альвеол переходит в интерстициальную ткань; между долями и дольками железы располагается соединительная ткань, составляющая каркас железы. В молочной железе имеется также жировая ткань. Соотношение между паренхимой (железистая ткань), соединительной и жировой тканью определяет форму и размеры молочной железы в зависимости от физиологического состояния репродуктивной системы (рис. 9.41).

составляющая каркас железы. В молочной железе имеется также жировая ткань. Соотношение между паренхимой (железистая ткань), соединительной и жировой тканью определяет форму и размеры молочной железы в зависимости от физиологического состояния репродуктивной системы (рис. 9.41).

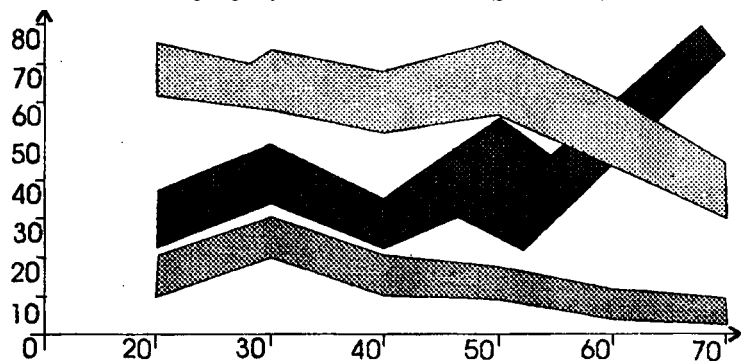


Рис. 9.41. Процентное соотношение жировой, соединительно-тканной и железистой ткани молочных желез в разные возрастные периоды жизни женщины: / — жировая ткань; o — соединительная ткань; v — железистая ткань.

На оси абсцисс — возраст в годах, на оси ординат — проценты

Таким образом, молочная железа состоит из паренхимы — железистой ткани с проходящими в ней протоками различного калибра; стромы — соединительной ткани, разделяющей железу на доли и дольки; жировой ткани, в которую погружена паренхима и строма железы.

Онтогенез молочной железы. Закладка молочной железы происходит на 10-й неделе внутриутробной жизни. У плода мужского пола с началом гормональной функции эмбриональных тестикул развитие молочной железы тормозится. В периоде новорожденности в первые 3—5 дней жизни происходит незначительное увеличение молочных желез за счет гормональной стимуляции циркулирующими в крови материнскими плацентарными гормонами. Иногда даже отмечается секреция молочной железы. Гиперплазия паренхиматозной ткани железы проходит к концу первой недели жизни.

В детстве до начала пубертатного периода происходит очень незначительный рост молочных протоков в длину, который не изменяет величины молочной железы. В пубертатном периоде начинается быстрое развитие молочных желез: рост и разветвление молочных протоков, увеличение паренхимы железы, развитие лактоцитов, увеличение числа долек. Более всего увеличивается интерстициальная ткань, которая составляет к концу пубертатного периода 90% объема всей железы. К концу периода полового созревания масса железы составляет 150–200 г.

Во время беременности молочная железа достигает полной морфологической зрелости. Размеры ее увеличиваются за счет роста железистой ткани, масса достигает 800—900 г. Увеличивается число альвеол, долек, протоков; в альвеолярном эпителии начинается секреция.

После родов происходит интенсивная секреция молока и железы еще более увеличиваются (иногда до 3—5 кг). В лактирующей железе секреторной активностью (образование молока) обладают не только лактоциты альвеол, но и миелоциты, окружающие альвеолу, и эпителий, выстилающий внутридольковые протоки. В протоках долей образуются молочные синусы — полости для депонирования молока. Синусы имеют циркулярные гладкомышечные волокна. По окончании лактации в железе происходят инволютивные изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также в замещении соединительной ткани жировой.

Возрастные инволютивные изменения в структуре молочных желез также характеризуются замещением паренхимы жировой тканью. Эти процессы усиливаются после 40 лет. В постменопаузе железа почти лишена железистых структур и состоит из жировой ткани с нерезко выраженными фиброзированными соединительно-тканевыми прослойками.

Регуляция развития и функции молочной железы. Регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным контролем. Основная роль принадлежит в нем эстрогенам, прогестерону и пролактину. В первой фазе пубертатного периода, до менархе, на развитие молочных желез влияют эстрогены, во второй — эстрогены и прогестерон. Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани, прогестерон — за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Основная роль пролактина — стимуляция секреции молока лактоцитами; под влиянием пролактина увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе. В регуляции развития молочной железы участвует и СТГ, сходный по:

физиологическому действию с пролактином [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985]. Значение трийодтиронина, тироксина, кортизола и инсулина еще не уточнено (рис. 9.42).

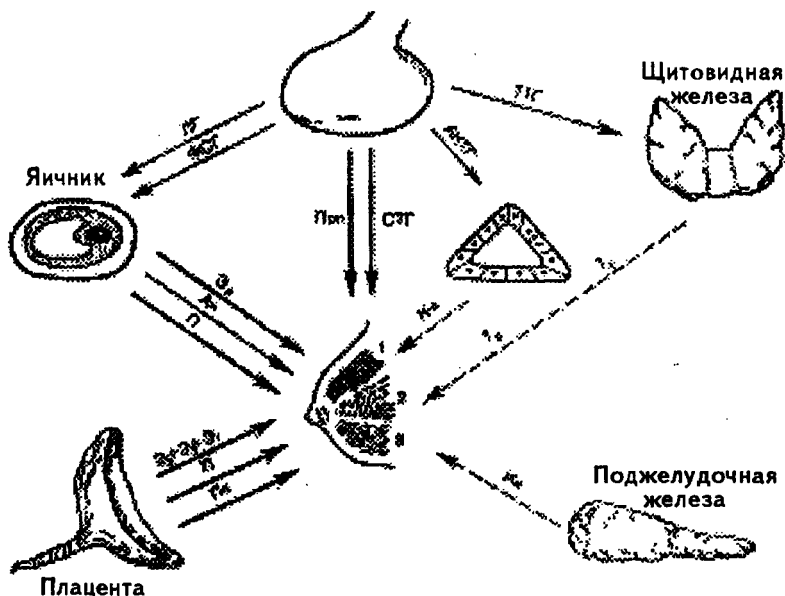


Рис. 9.42. Гормональная регуляция развития и функции молочной железы:

1 — железистая ткань; 2 — жировая ткань; 3 — соединительная ткань;  
 Э<sub>2</sub> — эстриол;  
 Э<sup>1</sup> — эстрион; Ан — андрогены; П — прогестерон; Т<sub>3</sub> — трийодтиронин; Т<sup>4</sup> — тироксин; Ин — инсулин; Прд — пролактин;  
 Плм — плацентарный лактоген;  
 К-д — кортизол; СТГ — соматотропный гормон

Во время беременности интенсивный рост и развитие желез происходят под влиянием возрастающего количества плацентарных эстрогенов, прогестерона и лактогена, а также пролактина гипофиза. Маммогенный эффект половых стероидов и плацентарного лактогена определяется увеличением уровня инсулина и кортизола [Turkington R., 1973]. После родов происходит выключение гормонального влияния фетоплацентарного комплекса в основном за счет уменьшения уровня прогестерона, повышается образование и выделение пролактина и его секреторная активность. Пролактин стимулирует образование белковых компонентов молока, активируя ферменты углеводного обмена, а также стимулирует синтез лактозы — основного углеводного компонента молока. Таким образом, пролактин, являясь интенсивным стимулятором лактации, влияет также на содержание в нем белков, жиров и углеводов [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985].

После родов, во время кормления ребенка, мощным стимулято-

ром секреции пролактина и окситоцина, необходимых для выделения молока, является акт сосания. После прекращения лактации в молочной железе происходят инволютивные процессы.

Таким образом, гормональному влиянию подвергается паренхима, на которую вне беременности непосредственно действуют эстрогены, прогестерон, пролактин и соматотропный гормон, во время беременности — плацентарные эстрогены, прогестерон, лактоген и пролактин. Очевидно, опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные, глюкокортикоидные гормоны и инсулин. В меньшей степени гормональному воздействию подвержена строма, в которой возможна гиперплазия под влиянием эстрогенов. Взаимоотношения гормонов и жировой ткани молочной железы изучены недостаточно. Известно, что жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогена, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не синтезируют половые гормоны, но активно их захватывают из плазмы. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом усиливается, что, возможно, является одним из факторов увеличения риска развития рака молочной железы [Basdevant A., 1986].

Формы мастопатии. Заболевания молочной железы вне беременности, объединяемые общим термином «мастопатия», называют еще «дисгормональными дисплазиями». Этот термин, не отличающийся точностью, отражает в какой-то степени патогенез и отчасти морфологические изменения. Существует большое число классификаций дисгормональных дисплазии, каждая из которых более или менее полно отражает прогрессивные (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивные (атрофия, фиброз, кистообразование) изменения.

При мастопатии с гиперпластическими процессами в протоках и кистах у женщин старше 45 лет риск развития рака возрастает в 2,6 раза, при наличии атипических изменений — в 6 раз [Kubista E. et al., 1983].

Для клинической практики удобна классификация фиброзно-кистой мастопатии (ФКМ), выделяющая диффузные и узловые формы изменений в железах, которые находят отражение на рентгенограммах при ультразвуковом сканировании и морфологическом исследовании. Эта классификация представлена в методических рекомендациях Министерства здравоохранения РСФСР о «Тактике комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе» (1985).

Классификация фиброзно-кистой мастопатии:

I. Диффузная ФКМ:

- 1) с преобладанием железистого компонента (аденоз),
- 2) с преобладанием фиброзного компонента,
- 3) с преобладанием кистозного компонента,
- 4) смешанная форма.

II. Узловая ФКМ.

Диффузная и узловая ФКМ могут иметь как пролиферирующую, так и непролиферирующую форму. При пролиферации в эпителии, выстилающем молочные ходы, развиваются интрадуктальные папилломы; в эпителии, выстилающем стенки кист, — цистаденопапилломы. При этом возможно развитие атипических и злокачественных изменений в пролиферирующем эпителии.

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз). Морфологически эта форма ФКМ характеризуется высокодифференцированной, неосумкованной гиперплазией долек железы. Клинически она проявляется болезненностью, нагрубанием и диффузным уплотнением всей железы или ее участка. Границы уплотнений плавно переходят в окружающие ткани. Болезненность и нагрубание усиливаются в предменструальном периоде. Аденоз наблюдается у молодых девушек в конце периода полового созревания, а также у женщин в начальных сроках беременности как преходящее состояние. При рентгенологическом исследовании отмечаются множественные тени неправильной формы с нечеткими границами, которые соответствуют участкам гиперплазированных долек и долей. Иногда при обширном процессе тени захватывают всю железу.

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброза. Для этой формы характерны фиброзные изменения междольковой соединительной ткани, пролиферация внутриводяковой ткани с сужением просвета протока железы вплоть до полной его облитерации. Клиническая картина характеризуется болезненностью, при пальпации железы определяются уплотненные, тягистые участки. Фиброзные процессы преобладают у женщин более старшего, пременопаузального возраста. Рентгенологическая картина этой формы ФКМ представляет собой пласти плотных гомогенных участков с выраженной тягистостью. Рентгенограммы имеют вид «матового стекла» [Бурдина Л.М. и др., 1987].

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента. Характерно наличие множественных кистозных образований эластической консистенции, довольно хорошо отграниченных от окружающей ткани железы. Как и для других форм ФКМ, характерным клиническим признаком является болезненность, усиливающаяся перед менструациями. Кистообразование характерно для женщин в возрасте после 54 лет. В пременопаузальном возрасте кисты обнаруживаются у 25% женщин с ФКМ, в постменопаузальном — у 60% [Vorherr H., 1986]. Морфологическая картина кистозной формы ФКМ характеризуется наличием множественных кист, образующихся из атрофированных долек и расширенных протоков железы. Характерны также фиброзные изменения интерстициальной ткани. Однако в кистах возможно возникновение пролиферативных процессов в эпителии, выстилающей стенку кисты, с образованием папиллярных образований. Рентгенологически ФКМ с преобладанием кистозного компонента характеризуется крупнопетлистым рисунком, на котором определяются множественные просветления диаметром от 0,3 до 6 см с четкими контурами. Цвет и консистенция кистозного содержимого различны. Жидкость частично резорбируется гистиоцитами. У 25% больных наблюдается кальцинация кист. Кальцинация, как и кровянистое содержимое, считается патогномичным признаком злокачественного процесса [Hoefiker W., 1979].

Все три диффузные формы ФКМ в чистом виде встречаются редко. Значительно чаще в клинической практике приходится иметь дело со смешанной формой мастопатии, при которой выражены все три перечисленные выше морфологические изменения: гиперплазия долек, склероз внутриводяковой и междольковой соединительной ткани

и атрофии альвеол с расширением протоков и превращение их в кистозные образования.

Узловая форма ФКМ характеризуется изменениями, описанными выше, но имеющими локальный характер в виде единичных или нескольких узлов. При пальпации определяются отдельные уплотнения без четких границ, не спаянные с кожей, увеличивающиеся накануне и уменьшающиеся после окончания менструаций. При этой форме ФКМ болезненность наиболее выражена и боль иррадирует в плечо, лопатку. Иногда увеличиваются подмышечные лимфатические узлы.

Кроме того, выделяют особую форму молочной железы в предменструальном периоде — мастодинию, или масталгию, — циклическое нагрубание железы, обусловленную венозным застоем и отечностью стромы; молочная железа увеличивается в объеме более чем на 15%.

Этиология и патогенез мастопатии не ясны, хотя по современным представлениям эта патология гормонально обусловлена. Решающая роль в ее развитии отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения [Мануйлова И.А., 1981; Sitruk-Ware R. et al., 1986]. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани железы, а также многочисленными клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомами матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, т. е. патологией, для которой характерна гиперэстрогения, даже относительная. Вместе с тем, мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией и даже с явными клиническими проявлениями гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Ицнко — Кушинга). Очевидно, как и для многих тканей-мишеней половых гормонов, решающую роль играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы. Но этот вопрос находится еще в стадии изучения.

Ряд работ последних лет посвящен изучению роли пролактина в развитии мастопатии. Отмечено повышение уровня этого гормона у больных мастопатией [Стурау Н.Т., 1982; Peters F. et al., 1984], однако имеются и противоположные данные. Патогенетическое значение пролактина в развитии мастопатии не уточнено. Возможно, играет роль увеличение числа рецепторов эстрадиола под влиянием пролактина. Есть данные о роли простагландинов в возникновении мастопатии и мастодинии. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в ткани железы. Показано; что уровень  $\text{PgE}^2$  в крови больных мастопатией в 7—8 раз выше, чем у здоровых женщин [Rolland P. et al., 1981]. Исследования в этом направлении продолжаются. j

**Клиническая картина.** Мастопатия, как уже была отмечено, — очень распространенное заболевание. Основной контингент составляют женщины репродуктивного возраста, причем подавляющее большинство из них страдают различными гинекологически!

ми заболеваниями. Чаще всего среди гинекологической патологии наблюдаются предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндокринное (ановуляторное или вследствие недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла) бесплодие, миомы матки, эндометриоз. Н. Vogherg (1986) подчеркивает, что женщины с клиническими проявлениями мастопатии, как правило, не пользуются гормональной контрацепцией, в то же время у женщин, длительное время применявших оральные контрацептивы, мастопатия встречается редко.

Основной жалобой больных мастопатией является боль, как правило усиливающаяся в предменструальном периоде, иногда начиная со второй половины менструального цикла. Женщины отмечают также болезненные участки уплотнения в ткани молочных желез. Боль может иметь локальный характер и иррадиировать в руку или лопатку.

Выделяют три клинические фазы мастопатии: первая фаза — возраст 20—30 лет, менструальный цикл регулярный, но часто укорочен до 21—24 дней; за неделю до менструаций появляется нагрубание, болезненность молочной железы, ткань уплотняется и становится чувствительной при пальпации; вторая фаза — возраст 30—40 лет, боль в молочных железах носит постоянный характер и длится 2—3 нед до менструаций; в железе пальпируются отдельные болезненные уплотненные дольки с кистозными включениями; третья фаза — возраст старше 40—45 лет, боль в молочных железах менее интенсивная и непостоянная; пальпируются множественные кистозные образования, некоторые достигают 1—3 см в диаметре, содержат коричневатого-зеленого секрета, появляющийся из соска при надавливании на околососковое поле.

Хотя боль является основным симптомом мастопатии, 10—15% женщин не испытывают болевых ощущений, несмотря на то что при осмотре и пальпации у них выявляются те же изменения, что у женщин, испытывающих сильную боль. Возможно, это связано с разным порогом болевой чувствительности, обусловленным уровнем эндорфинов в ЦНС. Возникновение боли объясняется сдавлением нервных окончаний отечной соединительной тканью, кистозными образованиями и вовлечением их в склерозированные ткани. Примерно 10% женщин отмечают увеличение лимфатических узлов в подмышечной области и их чувствительность при пальпации.

Д и а г н о з мастопатии ставят на основании анамнеза, клинической картины, пальпации молочных желез и подтверждают результатами специальных методов исследования. Чаще всего в анамнезе женщин, страдающих мастопатией, отмечаются аборт, невынашивание беременности, дисфункциональные маточные кровотечения, длительное бесплодие.

Важное диагностическое значение имеет пальпация молочных желез в положении стоя и лежа с последовательным исследованием всех квадрантов железы. Обязательно производят сдавливание околососкового поля для уточнения наличия отделяемого из соска. Пальпацию у женщин с регулярным циклом следует проводить в первую неделю после менструации для исключения влияния гормонального дисбаланса на ткань железы.

Среди специальных исследований широко применяются рентгенологические, ультразвуковые и морфологические методы исследования.

Маммографию производят в первую фазу на 6—7-й день менструального цикла в двух проекциях на специальных рентгеновских аппаратах с использованием специально сконструированных усиливающих экранов, позволяющих производить исследования в условиях минимальных лучевых нагрузок. При необходимости используют прицельную рентгенографию или рентгенографию с искусственным контрастированием протоков либо пневмоцистографией. Рентгенологическое исследование позволяет выявить макрокальцинаты (более 0,5 см в диаметре), характерные для кистозных изменений и расширения протоков, и микрокальцинаты (менее 5 мм в диаметре). Это имеет большое диагностическое значение, так как у 10—30% женщин с микрокальцинатами при более тщательном исследовании выявляются рак молочных желез.

Ультразвуковое исследование проводят также в первую фазу менструального цикла. Н. Vorherr (1986) указывает, что ультразвуковое исследование имеет преимущество перед рентгенологическим в выявлении макрокистозных образований, точность диагностики которых составляет для ультразвука 100%.

Термография молочных желез позволяет выявить очаги повышенной термической активности. Для ФКМ характерна очаговая гипертермия с температурным градиентом 0,6—1,6 °С [Стрижова Н. В., Ованесян Д. Р., 1984].

Применяют также пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием аспирата. Дифференциальная диагностика направлена прежде всего на выявление предзлокачественных и злокачественных процессов молочных желез. Точность диагноза рака молочной железы при пункционной биопсии колеблется от 90 до 100%. Пункционную биопсию выполняют специалисты — онкологи и цитологи, от квалификации которых зависит точность диагноза.

Необходимо постоянно помнить, что женщины с ФКМ являются группой риска по возникновению рака молочной железы. Поэтому гинекологический осмотр обязательно должен включать осмотр и пальпацию молочных желез. Клиническими проявлениями, указывающими на наличие гиперплазии (атипии) эпителия молочных ходов и/или кист, служат выделения из соска с примесью крови. Окончательный диагноз, назначение специальных методов исследования и их оценка, уточнение формы мастопатии — задачи онкологов. Но это ни в коем случае не избавляет гинеколога от необходимости осматривать молочные железы каждой гинекологической больной, независимо от жалоб, с которыми она обратилась к врачу.

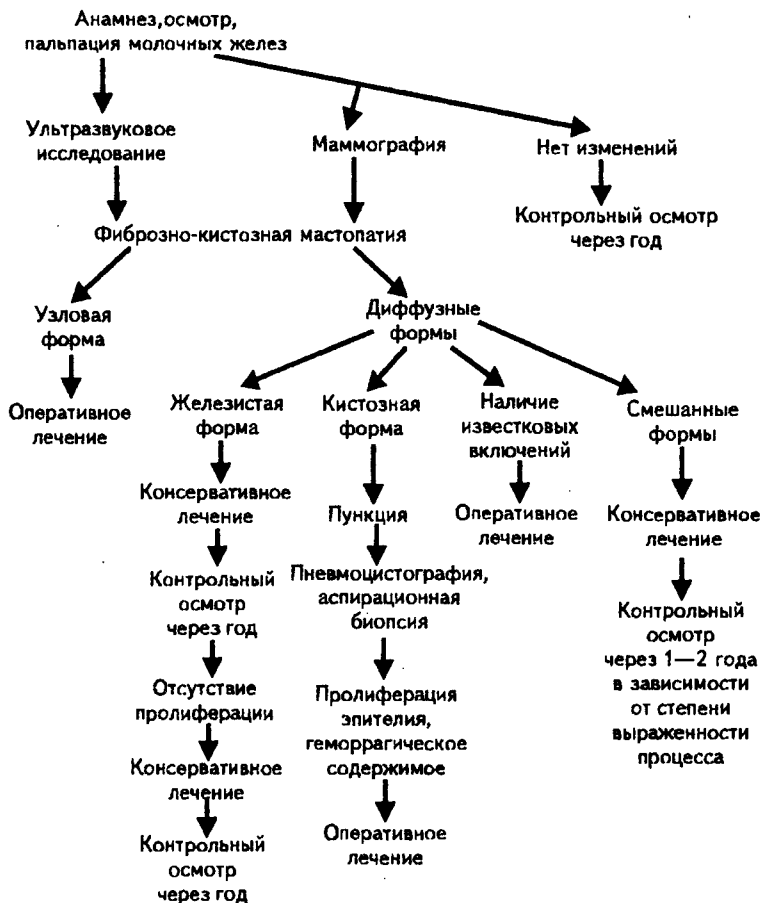
Последовательно обследования больных мастопатией и выбор метода лечения представлен на схеме 9.

Консервативная терапия может проводиться женщинам только после тщательного обследования и консультации онколога, исключая: злокачественные заболевания молочных желез; пролиферативные изменения эпителия молочных желез; наличие кальцинатов в ткани железы.

Консервативной терапии подлежат больные с некоторыми формами диффузной мастопатии (ФКМ с преобладанием железистого, фиброзного компонента и смешанные формы). При мастопатии с преобладанием кистозного компонента после проведения пункционной биопсии и убедительных доказательств отсутствия пролиферативных изменений в эпителиальных структурах можно проводить консервативное лечение, но только под наблюдением онколога.



СХЕМА 9. Обследование и выбор тактики лечения больных фиброзно-кистозной мастопатией



В консервативной терапии мастопатии используются: гестагены (производные норэтистерона и прогестерона); андрогены (производные тестостерона); антиэстрогены (тамоксифен); антипролактиновые препараты (бромкриптин); препараты йода (микродозы); витамины E, A, B<sub>12</sub>; пищевой режим, исключающий метилксантины — чай, кофе, шоколад.

Терапия гестагенами основана на антиэстрогенном эффекте препаратов на уровне ткани молочной железы и торможении гонадотропной функции гипофиза. Препараты применяют во второй фазе менструального цикла: норколут по 5 мг в день с 16-го по 25-й день цикла; прегнин по 0,02 г (2 таблетки) 3 раза в день с 16-го по 25-й день цикла.

Терапия андрогенами издавна применяется для лечения мастопатии, преимущественно у женщин старше 45 лет. Используются: метилгестостерон по 5—10 мг (1—2 таблетки) с 16-го по 26-й день менструального цикла в течение первых 3 мес, затем по 5 мг в те же дни цикла, длительность лечения 8—10 мес; тест обром лецид — комбинированный препарат, содержащий метилгестостерон, бромизовал и лецитин. Бромизовал и лецитин оказывают успокаивающее действие на ЦНС и улучшают обменные процессы [Машковский М.Д., 1986]. Тестобромлецид назначают по 1 таблетке во второй фазе цикла с 16-го по 25-й день, длительность лечения 8—10 мес.

Вирилизация при лечении андрогенами в указанных дозах весьма незначительна, к концу курса лечения отмечается оскудение менструаций, появление *аспе vulgaris* и скудного гипертрихоза. Все эти явления исчезают по окончании лечения.

За рубежом в последние годы для лечения мастопатии применяют даназол — производное этинилгестостерона. Рекомендуемая доза от 100 до 600 мг в день, длительность приема 2—6 мес в непрерывном режиме. Большинство клиницистов, применявших даназол, указывают на его высокий терапевтический эффект в дозе 200—400 мг в день в течение 4—6 мес. Даназол подавляет выделение гонадотропинов и тормозит синтез стероидов в яичниках, а также блокирует действие гонадотропинов на уровне яичниковой ткани [Barker J., Snedecor P., 1979].

С момента широкого использования гормональной контрацепции за рубежом (начало 60-х годов) в печати широко обсуждается вопрос о влиянии эстроген-гестагенных препаратов на молочные железы. В США было выполнено эпидемиологическое многоцентровое исследование на большом контингенте (около 5000 здоровых женщин и 5000 со злокачественными заболеваниями молочных желез). Установлено, что при длительном применении оральных контрацептивов даже у женщин с неблагоприятным фоном (нерожавшие, наличие доброкачественных опухолей молочных желез в анамнезе) риск развития рака молочных желез не выше, чем у женщин, не принимавших оральные контрацептивы [Webster L., 1986].

На основании многочисленных исследований установлено, что применение оральных контрацептивов снижает частоту рака молочной железы и развитие мастопатии. Как уже указывалось, среди женщин, применяющих гормональную контрацепцию, мало больных с ФКМ.

Среди витаминов наиболее благоприятное действие при мастопатии оказывает витамин Е — а-токоферола ацетат. Используется его свойство как антиоксиданта, препятствующего образованию токсических биохимических продуктов в клетке. Кроме того, витамин Е регулирует синтез белков и пролиферацию клеток, участвует в важнейших процессах клеточного метаболизма, оказывает регулирующее действие на липидный обмен, снижая уровень ЛПНП и повышая уровень ЛПВП. В связи с этим его следует назначать при приеме эстроген-гестагенных препаратов. Витамин Е принимают по 100—400 мг/сут в течение 2 мес; после 2-месячного перерыва курс лечения повторяют. Препарат вследствие своего антисклеротического действия особенно показан женщинам старше 45 лет.

Рекомендуются также витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> в течение длительного времени [Сидоренко Л.И., 1986].

Для лечения ФКМ применяют препараты йода. Многие годы

онкологи и гинекологи назначают микродозы калия йодида (0,25% раствор йодида калия по 10 мл 4 раза в день) в течение 6—12 мес с перерывами на время менструации. Механизм действия препарата традиционно объясняют подавлением функции яичников. Вряд ли это объяснение правильно. Скорее механизм благоприятного действия препаратов йода заключается в подавлении выделения тиреоидных гормонов, повышающих чувствительность ткани молочной железы к эстрогенам. Кроме того, установлено, что уровень тиреоидных гормонов в содержимом кист молочных желез выше, чем в плазме крови [Ageli A. et al., 1984].

Несмотря на то что убедительных данных о роли метилксантинов в развитии мастопатии не получено, женщинам, страдающим ФКМ, особенно во время лечения, рекомендуется воздержаться от крепкого кофе, чая и шоколада.

Тамоксифен — антиэстроген, механизм действия которого основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении рака молочной железы, причем регрессия процесса наблюдается даже при диссеминированной форме [Гнатюк А.И., 1981]. Для лечения мастопатии тамоксифен назначают по 10 мг (1 таблетка) в день. После 2 нед приема отмечается снижение уровня гонадотропинов и соответственно подавление функции яичников. После 10—12-недельного приема препарата в непрерывном режиме по 10 мг/сут больные отмечают значительное улучшение: уменьшение боли, нагрубания, объективно уменьшаются участки уплотнения в железе. Длительность лечения составляет 3—6 мес.

Применяют также препараты, подавляющие секрецию пролактина — бромокриптин (парлодел), агонист дофамина — основного регулятора синтеза пролактина в гипофизе. Назначают препарат при выраженной цикличности мастопатии (ухудшении состояния в предменструальном периоде), по 2,5—5 мг во второй фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в течение 4—6 циклов. Механизм действия препарата не совсем ясен. Хорошо известно, что беременность и лактация, т. е. состояния, которым свойственна гиперпролактинемия, являются протекторами мастопатии и новообразований молочной железы. И тем не менее парлодел оказывает благоприятное действие при мастопатии даже при нормальном содержании пролактина [Стуруа Н.Т., 1982; Mauvais-Jarvais R., 1986].

В развитии отека, венозного стаза в молочных железах при мастопатии и особенно мастодинии определенную роль играют простагландины. Это дает основание использовать тормозящие синтез простагландинов нестероидные противовоспалительные препараты индометацин, бруфен, ацетилсалициловую кислоту для лечения мастопатии. Препараты принимают во второй фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в следующих дозах: индометацин по 25 мг 3 раза в день; бруфен по 0,2 г 3 раза в день; ацетилсалициловая кислота по 0,5 г 3 раза в день. Все препараты противопоказаны при язвенной болезни и тяжелых гастритах.

На международном конгрессе, посвященном доброкачественным заболеваниям молочных желез [Флоренция, 1983 г.], были представлены данные об эффективности лечения мастопатии разными препаратами: эффективность лечения тамоксифеном отмечена в 81% наблюдений, гестагенами — в 76%, даназолом — в 77%, комбинированными

эстроген-гестагенными препаратами с низким (менее 0,03 мг) содержанием этинилэстрадиола — в 88—90% [Vorherr H., 1986]. Интересно отметить, что эффективность иглорефлексотерапии (аурикулопунктура) составила 84%, правда, эффект был весьма кратковременным. Большое значение имеет характер ФКМ. При сочетании ФКМ с предменструальным отеком молочной железы эффективен парлодел, при смешанной форме фиброзно-кистозной мастопатии с выраженными изменениями в железе следует предпочесть терапию тамоксифеном.

Наиболее эффективно лечение мастодинии — предменструального отека молочной железы у молодых женщин. Терапию проводят одновременно с лечением предменструального синдрома, часто сопутствующего мастодинии. Используют антипростагландиновые препараты, диуретические средства, ограничивают жидкость. При сильной боли и нагрубании молочных желез весьма эффективны норколут, прегнин или парлодел в предменструальном периоде в дозах, указанных выше.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ**

Определенные затруднения возникают при распознавании характера эндокринных нарушений и связанных с ними основных причин так называемого эндокринного бесплодия. Большинство этих пациенток — практически здоровые и трудоспособные женщины. Их обследование и лечение занимают относительно длительное время, но для подавляющего числа диагностических и лечебных процедур не требуется пребывания в стационаре.

Первым этапом работы должен быть четкий отбор женщин, подлежащих специализированному обследованию у гинеколога-эндокринолога. Отбор проводится по месту обращения пациентки — в женской консультации, медико-санитарной части или поликлинике. Направлению к гинекологу-эндокринологу подлежат женщины:

— с бесплодием, олиго-, аменореей и/или невынашиванием беременности в I триместре в сочетании с клиническими проявлениями вирусизации;

— с ациклическими маточными кровотечениями (в первую очередь женщины с гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе);

— со вторичной аменореей или олигоменореей после периода регулярных менструаций и нормально развитыми вторичными половыми признаками;

— с предменструальным, климактерическим, посткастрационным синдромом.

В диагностике причин нарушения репродуктивной функции правильно собранный анамнез и данные осмотра играют решающее значение. Поэтому в амбулаторную карту гинеколога-эндокринолога целесообразно внести вкладыш с унифицированной схемой опроса и осмотра пациентки. В нем должны быть последовательно отражены:

— семейный анамнез с указанием эндокринных заболеваний, репродуктивной функции кровных родственниц, наличие у них гипертрихоза, превышения массы тела, нарушений менструального цикла и привычных выкидышей в I триместре беременности;

— сведения о течении пубертатного периода пациентки, характере менструального цикла, числе и течении беременности, родов, аборт, самопроизвольных выкидышей;

— сведения о гинекологических операциях и вмешательствах на шейке матки (диатермокоагуляция, криодеструкция, биопсия, удаление полипа);

— сведения о вредных привычках (курение, потребление алкоголя), применении лекарственных препаратов;

— данные о методе контрацепции и длительности его применения;

— сведения об экстрагенитальных заболеваниях (болезни печени, сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез).

Данные осмотра должны быть зарегистрированы по определенной схеме, включающей длину и массу тела, конституционные особенности, степень превышения массы тела, тип ожирения; степень гипертрихоза, трофические изменения кожи (полосы растяжения, их цвет, число, место расположения, *acne vulgaris*), наличие варикозно измененных вен.

Регистрируется состояние молочных желез: гипоплазия, гипертрофия, атрофия; отделяемое из соска (количество, цвет,

консистенция); фиброзно-кистозные изменения и степень их выраженности.

Унификация опроса и осмотра с помощью специальных вкладышей уменьшает время обследования, определяет выбор наиболее информативных методов исследования для установления причин нарушения репродуктивной функции.

Вопрос о необходимости проведения дополнительных методов исследования в стационаре решает гинеколог-эндокринолог. К числу стационарных методов исследования относятся гистероскопия, выскабливание эндометрия с последующим гистологическим исследованием, лапароскопия с биопсией гонад или обзорная лапароскопия. Все эти процедуры могут быть выполнены в течение одного дня пребывания в отделении. Оптимальным методом работы по оказанию диагностической помощи женщинам с нарушениями репродуктивной функции следует признавать так называемые стационары одного дня, где больная проводит сутки после проведения диагностической манипуляции.

В стационаре, по показаниям, производят хирургические вмешательства. Из стационара после проведенного обследования или лечения женщины должны вновь вернуться к гинекологу-эндокринологу для проведения необходимых лечебных мероприятий и/или диспансерного наблюдения. В практической деятельности врач может пользоваться предлагаемой схемой обследования женщин с нарушениями репродуктивной функции эндокринного генеза (табл. 10.17). В ней указаны клинические проявления патологии, наиболее информативные методы исследования и наиболее вероятный диагноз.

Таблица 10.17

Обследование женщин с нарушениями  
эндокринной функции репродуктивной системы

Клинические симптомы	Информативные методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
Гипертрихоз, олиго-аменорея, бесплодие и/или невынашивание ранних сроков беременности	17-ОНП, тестостерон, ДЭА в плазме; 17-КС в моче	Повышены Проба с дексаметазоном +++ положительная	Гиперандрогения надпочечниковая
	УЗИ	Яичники нормальной величины, возможны кистозные изменения	
Гипертрихоз, олиго-аменорея, ожирение, бесплодие	УЗИ	Яичники увеличены, кисточки диаметром до 0,8 см; строма пониженной эхогенности	БПКЯ
Аменорея, ОПсомея (галакторея)	17-ОНП, ДЭА в плазме, 17-КС в моче;	В пределах верхней границы нормы	
	Тестостерон	Повышен. Проба с дексаметазоном +(спабо положит.)	
	Пролактин в плазме	Повышен	
	R-графия турецкого седла	А. Патологии нет Б. Размеры увеличены А. КТ-патологии нет Б. КТ-микроаденома гипофиза	А. Функциональная гиперпролактинемия Б. Пролактинома гипофиза
Аменорея вторичная, приливы	ЛГ и ФСГ	Повышены	Синдром рефрактерных яичников
	Пролактин	В норме	Синдром истощения яичников
	УЗИ	Гипоплазия матки	Синдром рефрактерных яичников
	Лапароскопия с биопсией гонад	Примордиальные фолликулы	Синдром истощения яичников

Направлению в медико-генетические консультации подлежат пациентки женского фенотипа:

- с первичной аменореей, отсутствием вторичных половых признаков, низким ростом или диспластическим телосложением;
- с первичной аменореей, отсутствием полового оволосения, слепо заканчивающимся влагалищем и паховой грыжей;
- с неопределенным типом строения наружных половых органов и клиническими проявлениями вирилизации.

В практической деятельности врач-акушер-гинеколог может пользоваться предлагаемой схемой (табл. 10.18) обследования женщин при нарушениях репродуктивной системы, обусловленных генетической патологией.

Таблица 10.18

Обследование женщин с нарушениями репродуктивной системы, обусловленными генетическими факторами

Клинические симптомы	Информативные методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
Аменорея первичная Отсутствие вторичных половых признаков Диспластическое телосложение	УЗИ	Гипоплазия матки, тяжи на месте гонад	Дисгенезия гонад
	Лапароскопия с биопсией «гонад»	Рудиментарная матка, в биоптате соединительная ткань	
	ЛГ и ФСГ в плазме	Повышены до постменопаузального уровня	
	Кариотил, поповой хроматин	45/ХО или мозаицизм, 0–10%	
Аменорея первичная Отсутствие полового оволосения, слепо заканчивающееся влагалище	УЗИ	Отсутствие матки	Синдром тестикулярной феминизации
	Половой хроматин Кариотип	Отрицательный 46/ХУ (или мозаицизм)	

После проведения генеалогического исследования, определения полового хроматина и кариотипа по заключению генетика пациентки направляются в стационар для дополнительного обследования (лапароскопия, биопсия гонад) или оперативного удаления неполноценных гонад. При необходимости гормональной корригирующей терапии ее проводят под наблюдением.

Практическому врачу нередко приходится иметь дело с длительно болеющими и долго лечившимися женщинами. У этих больных, несмотря на повторные курсы лечения в амбулаторных стационарах, на курортах, неоднократное применение преформированных физических факторов, терапия оказывается неэффективной, а подчас отмечается ухудшение. Причинами отсутствия эффекта от проводимого лечения являются:

- отсутствие точных данных о возбудителе воспалительного заболевания;
- неадекватный подбор лечебных препаратов;
- ошибка в диагностике заболевания.

Неэффективность терапии у женщин, которые длительно (1 год и более) лечатся с диагнозом хронического воспаления придатков матки,

как правило в сочетании с бесплодием и болевым синдромом, является] показанием к проведению дополнительных исследований. К ним относятся бактериальные исследования с целью уточнения этиологии воспаления после провокации (гоновакцина, продигозан, пирогенал); определение чувствительности к антибиотикам отделяемого шейки латки, влагалища; инструментальные исследования в целях уточнения анатомического и функционального состояния внутренних половых органов.

Рекомендуемые исследования женщин при неэффективности противовоспалительной терапии в течение 1 года и более представлены в табл. 10.19.

Таблица 10.19

Обследование женщин с нарушениями репродуктивной системы без клинических проявлений эндокринопатий

Клинические симптомы	Информативны методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
<b>Бесплодие, альгоменорея</b>	ГСГ	Полость матки не изменена, трубы проходимы	<b>А. Наружный эндометриоз</b> <b>Б. Варикоцеле вен таза</b> <b>В. Синдром Аллена—Мастере</b>
	УЗИ	Патологии не выявлено	
	Лапараскопия	А. Эндометриодные гетеротопий	
		Б. Верикозное расширение яичниковых вен таза	
	В. Расслоение или разрыв листков широкой связки		
<b>Бесплодие, менструальный цикл регулярный</b>	ГСГ	А. Маточно-трубный процесс в малом тазу	<b>Трубно-перитонеальное бесплодие</b>
		Б. Проходимость маточных труб нарушена	
	Лапараскопия с хромолютецией	А. Спаечный процесс, проходимость труб нарушена	
		Б. Спаечный процесс, трубы непроходимы	
<b>Аменорея вторичная, бесплодие вторичное</b>	ЛГ и ФСГ, пролактин	В пределах нормы	<b>Синдром Ашермана (маточная аменорея, внутриматочные синехии)</b>
	Проба с эстроген- и гестагенсодержащими препаратами	Отрицательная	
	Гистероскопия	Синехии, облитерация полости матки	



При длительно текущих заболеваниях и нарушениях репродуктивной функции (хронические воспалительные процессы, эндометриоз, нейроэндокринные расстройства и др.) нередко возникает необходимость длительного применения медикаментозных средств и гормональных препаратов. При лечении гинекологических заболеваний и эндокриннозависимой патологии половых органов фармакологическая терапия и впредь будет занимать ведущую роль. Тем не менее медикаментозные средства, являющиеся для организма дополнительным раздражителем, вызывают ответные реакции, оказывающие как положительное, так и побочное действие.

Необходимость длительного применения гормональных препаратов возникает при лечении эндометриоза, профилактике рецидивов гиперпластических процессов эндометрия, дисгенезии гонад и синдроме истощения яичников, посткастрационном и климактерическом синдромах, а также при миомах матки, не требующих оперативного лечения. Контроль за этими больными требует знаний механизма действия и побочных эффектов гормональных препаратов.

Начиная с 70-х годов препараты, содержащие только эстрогенный компонент, не применяются. При проведении циклической гормонотерапии после применения эстрогенов обязательно назначают гестагены (например, у больных с дисгенезией гонад, синдромом истощения функции яичников), которые имитируют эндогенную продукцию гормонов яичников: в первую фазу менструального цикла — эстрогенов, во вторую — гестагенов.

Как показали многочисленные многоцентровые эпидемиологические исследования, применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, например с целью контрацепции длительное время (более 5 лет), снижает частоту развития рака эндометрия, яичников, рака молочной железы, мастопатии, остеопороза, артритов. Поэтому целью контрольного наблюдения за женщинами, получающими гормональную терапию эстроген-гестагенными препаратами или гестагенами, является отнюдь не опасность развития новообразования органов репродуктивной системы (как полагают многие пациенты и некоторые врачи), а необходимость контролировать состояние сердечно-сосудистой системы, процессы гемокоагуляции, липидного обмена, функции желчевыделения.

При наблюдении за женщинами, принимающими эстроген-гестагенные и гестагенные или андрогенные препараты в течение длительного времени, рекомендуется проведение контрольных исследований в зависимости от возраста женщин. Женщинам в возрасте до 45 лет рекомендуется:

— каждые 6 мес кольпоскопии, учитывая возможность возникновения эктопии цилиндрического эпителия цервикального канала шейки матки;

— каждые 3—4 мес брать мазки из влагалища для исследования флоры в связи с возможностью возникновения кольпитов;

— контроль массы тела и АД при каждом посещении, особенно в первые 6 мес приема препаратов.

Женщинам старше 45 лет, кроме указанных выше исследований, следует:

— каждые 6 мес производить анализ крови на холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, протромбин, количество тромбоцитов, время кровотечения и свертывания;

— каждые 6 мес — ультразвуковое сканирование желчного пузыря.

Рекомендуется также при приеме указанных препаратов независимо от возраста, в целях предупреждения возможных побочных действий, назначать средства — протекторы желудочно-печеночно-кишечного комплекса: фестал, метионин или аллахол по 1 таблетке 2—3 раза в день, подогретые минеральные воды, мочегонные средства (триампур или бринальдикс). Подобное лечение проводят после 2—3 мес гормональной терапии, длительность лечения 2—3 нед.

В перерывах между курсами гормонотерапии рекомендуется прием поливитаминов.

Женщинам с избыточной массой тела при приеме гормональных препаратов необходимо строго следить за пищевым режимом. С целью нормализации жирового обмена и профилактики его нарушения следует уменьшить объем и количество принимаемой пищи; последний прием пищи должен быть не позднее 19 ч. В рационе необходимо ограничить сахар и животные жиры, при достаточном содержании белков и ненасыщенных жирных кислот растительного происхождения.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аветисова Л.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т.Я.* Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек // Акуш. и гин. — 1987.— № 3. — С. 19—23.
- Адамян А.В., Киселев С.И.* Использование СО<sub>2</sub>-лазера в оперативной гинекологии // Акуш. и гин. — 1991.— № 6. — С. 62-70.
- Анжапаридзе О.Г., Богомолова Н.И., Бараскин Ю.С.* Персистенция вирусов. — М., 1984.
- Акобджанян М.А.* Гистероскопия при маточных кровотечениях климактерического периода // Акуш. и гин. — 1983.— № 2. - С. 22-24.
- Акобджанян М.А., Липец В.Я.* Структурные особенности патологически измененной матки при лечении половыми стероидами // Акуш. и гин. — 1985.— № 12. — С. 31—34.
- Анохин П.К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. — М., 1971
- Апри-Сюше Ж.* Лапароскопическая диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов таза: в кн. Репродуктивное здоровье под ред. Кейта Л. и др.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1988, - Т. 1. Гл. 14. - С. 215-229.
- Атаниязова О.А., Орлова В.Г., Афонина Л.И.* Синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия // Акуш. и гин. — 1987 - 3 - С. 18-21.
- Бабичев В.Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М.: Медицина, 1984. — С. 240.
- Балан В.Е.* Функциональное состояние териотропной-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии // Акуш. и гин. — 1983.— № 2. - С. 20—22.
- Баринский И.Ф., Шубладзе А.К. и соавт.* Герпес: этиология, диагностика, лечение — М.: Медицина, 1986.
- Беднова В.Н., Баскакова Л.А.* Лечение фторхинолонами инфекций урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. — 1993. — № 3. — С. 77-78.
- Бесплодный брак.* Под ред. Пенперелла Р. и др.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983. — С. 336.
- Беюл Е.А., Оленева В.А., Шестерникова В.А.* Ожирение. — М.: Медицина, 1986.
- Богданова Е.А., Антипина Н.А., Долженко Н. С.* Роль массы тела и роста в становлении менструального цикла // Акуш. и гин. - 1984.- № 5. - С. 48-50.
- Богданова Е.А.* Гинекологические заболевания у девочек // Акуш. и гин. - 1984.- № 11. - С. 8-13.

- Бодяжина В.И.* Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. — М.: Медицина, 1978. — С. 319.
- Бодяжина В.И., Тумилович Л.Г., Ткаченко Н.М.* Некоторые вопросы нейроэндокринной регуляции полового созревания девочек // Акуш. и гин. — 1974. — № 7. — С. 3—7.
- Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989.
- Бохман Я.В., Вихляева Е.М., Вишневский А.С.* Функциональная онкология. — М.:1992.
- Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов А.Ф.* Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1984.
- Бохман Я.В., Вихляева Е.М., Вишневский А.С.* Функциональная онкология. — М., 1992.
- Бурдина Л.М., Волобуев А.И., Крымская М.Л., Моисеева Е.Н.* Рентгенологическое состояние молочных желез у больных с различными гинекологическими заболеваниями // Акуш. и гин. - 1987.- № 5. - С. 51-53.
- Бухман А.И., Кирпатовская Л.Е.* Возможности бесконтрастной рентгенографии черепа в диагностике небольших интраселлярных опухолей гипофиза // Пробл. эндокринологии. — 1982. — № 5. — С. 47-51.
- Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т.* Простагландины — молекулярные биорегуляторы — М.: Изд-во МГУ, 1985. — С. 307.
- Вихляева Е.Н.* Консервативное лечение миомы матки. // Акуш. и гин. - 1987.- fb 11. - С. 63-67.
- Давыдов А.И.* Значение трансвагинальной эхографии в комплексной диагностике генитального эндометриоза // Ультразвуковая диагностика в гинекологии, акушерстве и педиатрии. - 1993. — № 1. — С. 112—119.
- Дедов И.п., Мельниченко Г.А.* Персистирующая галакторея-амениорея — М.: Медицина, 198э. — С. 254.
- Демидов В.Н., Алиева Э.А., Струков А.В.* Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников // Акуш. и гин. — 1991.— № 1. — С. 40—42.
- Демидов В.Н., Зыкин Б.И.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии. — М., 1990.
- Демидов В.Н., Демидов Б.С, Марченко Л.А.* Эхографические критерии хронического эндометрита // Ультразвуковая диагностика в акуш., гинекол. и педиатрии.— 1993. — № 4.
- Дикушина Е.А., Дживеглова Т.Д., Коколина В.Ф.* Реологические и коагуляционные свойства крови у девочек с дисфункциональными маточными кровотечениями // Акуш. и гин. - 1986.- № 6. — С. 53-56.
- Дильман В.М.* Гинекологическая онкология. — М.: Медицина, 1983.
- Железное Б.И.* Спорные и неясные вопросы терминологии, морфологии, диагностики и лечения склерокистозных яичников // Акуш. и гин. — 1982.— NJ 2. - С. 10-16.
- Железное Б.И., Стрижаков Л.Н.* Генитальный эндометриоз — М.: Медицина, 1985. - С. 159.
- Жуковский М.А.* Нарушения полового развития — М., 1989.
- Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В.* Размышления о лечении генитального хламидиоза // Вестник дерматологии и венерологии. — 1994. — № 1 — С. 30—33.

- Калинина Е.А.* Синдром гиперстимуляции яичников при ЭКО и переносе дробящихся эмбрионов // *Акуш. и гин.* — 1993. — № 6. — С. 41-43.
- Калиниченко А.С., Ласенецкая Л.С., Торгуи П.М.* Синдром Шиена. — *Ворж*: Изд-во Воронежского унив., 1987. — С. 159-
- Карлсон Б.* Органы размножения: в кн. *Основы эмбриологии по Меттену* // Пер. с англ. — М., 1983. — Т. 1, Гл. 2. — С. 60-65.
- Карлсон Б.* Развитие мочеполовой системы // Там же, Т. 2. — С. 188-208.
- Карол В.* Гормональная контрацепция: в кн. *Гормонотерапия* / Под ред. Шамбаха Х. — М., 1988. — С. 143-152.
- Кейт Л., Бергер Г.* Причины инфекционных заболеваний малого таза. кн. *репродуктивное здоровье*/Под ред. Кейта Л. и др.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1, Гл. 1. — С. 123-132.
- Кира Е.Ф.* Лечение бактериального вагиноза // *Акуш. и гин.* — 1993. — № 5. — С. 39-41.
- Кира Е.Ф.* Клиника и диагностика бактериального вагиноза // *Акуш. и гин.* — 1994. — № 1. — С. 32-36.
- Кириллова Е.А., Джабраилова С.Х.* Атипичные формы -дисгенезии гонад // *Акуш. и гин.* — 1987. — № 5. — С. 23-24.
- Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А.* Гинекология детей и подростков — М.: Медицина, 1988. — С. 298.
- Козлов Г.И.* Врожденный аденогенитальный синдром в кн.: *Клиническая эндокринология.* — 1991. — С. 335-344.
- Крымская М.Л.* Климатический период. — М, 1989. — С. 267.
- Марченко Л.А., Нисневич И.Ф.* Этиологическая структура хронических эндометритов. Докл. 1. Интернац. конгресса по инфек. заболеваниям в акушерстве и гинекологии. Италия, — 1992. — С. 125-126.
- Овсянникова Т.В., Пшеничникова Т.Я., Алиева Э.А.* Гиперпролактинемия в гинекологической клинике // *Методические рекомендации.* — М., 1990.
- Подзолкова Н.М., Железное Б.И., Стрижаков А.Н.* Клинико-морфологические аспекты гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // *Акуш. и гин.* — 1991. — № 9. — С. 65-70.
- Пшеничникова Т.Я.* Бесплодный брак. — М., 1991.
- Путырская Н.П., Чернуха Ф.Е.* Реализация антипролиферативного эффекта тамоксифена // *Акуш. и гин.* — 1993. — № 6. — С. 27-30.
- Рубченко Т.Н., Тумилович Л.Г., Малинов О.А.* Содержание половых стероидов в крови, оттекающей от яичников у больных, страдающих нейроэндокринным синдромом с поликистозными яичниками // *Акуш. и гин.* — 1988. — № 8. — С. 54-57.
- Савельева Г.М., Антонова Л.В.* Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщины. — М.: Медицина, 1987. — С. 158.
- Савельева Г.М., Серов В.Н.* Предрак эндометрия. — М.: Медицина, 1980.
- Сейленс Л.* Ожирение: в кн. *Эндокринология и метаболизм*: Пер. с англ. / Под ред. Фелига Ф. — М., — 1985. — С. 295-309;

- Селезнева Н.Д., Железное Б.И.* Доброкачественные опухоли яичников. — М.: Медицина, 1985. — С. 186.
- Серов В.Н.* Послеродовые нейроэндокринные заболевания. — М.: Медицина, 1978. — С. 144.
- Серое В.Н., Кожин А.А., Сабуров Х.С.* Нейроэндокринные нарушения менструального цикла. — Ташкент: Медицина, 1984. — С.123.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Н., Жаров Е., Кожин А.А., Кирилова Е.В.* Гинекологическая эндокринология. - 1993. - С. 499.
- Серое В.Н., Тумилович Л.Г., Улятовская Л.Н.* Клиническая и гормональная характеристика больных послеродовым ожирением // Акуш. и гин. — 1985,— № 9. - С. 26—29.
- Скурник А.Р.* Цитомегаловирусная инфекция у женщин с привычным невынашиванием беременности. Автореферат канд. дисс— М., 1993.
- Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко В.П.* Климактерический синдром. — М.: 1988.
- Сметник В.П., Бутарева Л.Б., Романенко А.М.* Состояние системы АКТГ кора надпочечников при физиологическом и патологическом течении климакса // Акуш. и гин. — 1984.— № 8. - С. 55-58.
- Союнов М.А.* Клиника и лечение узловой формы аденомиоза // Акуш. и гин. - 1987.- № 2. - С. 34—36.
- Стрижова Н.В., Ованесова Д.Р.* Состояние молочных желез у больных миомой матки под данным тепловизионного метода исследования // Акуш. и гин. — 1984.— № 2. — С. 46—49.
- Стругацкий В.М.* Физические факторы в акушерстве и гинекологии. - М.: Москва - 1981. — С. 208.
- Стуруа Н.Т.* Эндокринные аспекты диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // Пробл! эндокр. — 1982.— № 4. — С. 21-24.
- Тактика комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе. Методические рекомендации МЗ РСФСР — 1985. - С. 13.**
- Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П.* Радиоммунологические методы исследования // М.: Медицина, 1983. — С. 192.
- Тумилович Л.Г., Улятовская Л.Н., Рубченко Т.И.* Терапия послеродового нейроэндокринного синдрома // Акуш. и гин. — 1988. - № 4. - С. 51-54.
- Улятовская Л.Н.* Гиперпластические процессы эндометрия у больных послеродовым ожирением // Акуш. и гин. — 1985.— № 3. — С. 46-48.
- Урогенитальный хламидиоз, уреплазмоз, гарднереллез (Диагностика, лечение, профилактика): Методические рекомендации МЗ СССР. - М., 1988. - 16 с.**
- Устинкина Т.И., Баласанян И.Г., Савичева А.М.* Значение обследования мужа в диагностике бесплодного брака // Акуш. и гин. - 1986.- № 7. - С. 16-19.
- Фромен Л., Кригер Д.* Эндокринные заболевания, обусловленные заболеваниями центральной нервной системы // Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ./Под ред. Ф. Фелига и др. - М., 1985.- С. 432-467.

- Штемберг М.И.* Крауроз и лейкоплакия вульвы. — Кишинев, 1989. — 194 с.
- Эндоскопия в гинекологии/Под ред. Г.М.Савельевой. — М.: Медицина, 1983. — 200 с.
- Adams J., Poison D. W., Franks S.* Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism // Brit. med. J. - 1986. - Vol. 292. - № 6543. - P. 355-359.
- Adashi E., Stagno S., Passill R.* Cl. Obst. and Gin., 1991, 34, 4. P. 872-881.
- Afford C., Stagno S., Fassell R.* Perinatal infections. Amsterdam, 1980. P.125-147.
- Al-Hasani S., Diedrich K., van der Ven H. et. al.* Erste Ergebnisse der Kryokonservierung von menschlichen Oozyten // Gelurt-sch. Frauenheilk. - 1986. — Bd 46, H 9 - P. 643-644.
- Angeli A., Dogliotti L., Arginouti T.* Thyreoid hormones levels in human breast cyst fluid//Acta Endocr. (Kbh). — 1989. — Vol. 107. - P. 230-236.
- Bancroft J. H.* Male infertility//Brit. med. J. - 1985. - Vol. 290. — P. 1417 - 1420.
- Barbieri R.* Cl. Obst. and Gyn. 1990. 33.3. P. 640-654.
- Berg J., Hammon M.* The modern management of the menopause. London - N-Y. 1993.
- Barnea F.* Hypothalamic Amenorhea Syndrom//The Hypothalamus in health and disease.//Ed. J. Givens. — Chicago, 1989.
- Basdevant A., Raison S., De Lignieres B.* Metabolisme de hormones sexuelles et tissue adipeux//J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 1986. - Vol. 15, № 2. - P. 147-152.
- Bergauist A.* Receptor mechanisms in endometriotic and endometrical tissue. Endometriosis in Advances in reproductive medicine, ed. Schaw R, 1993. P. 53—65.
- Bourne T., Atanasion S., Campbell S.* Transvaginal ultrasonography and Doppler imaging: possible application in gynecology in. annual, progr. in reproductive medicine 1993. P. 325—350.
- Breckwoltd W.* Diagnosis and therapy of Androgenisation 1993. Berlin - P. 89.
- Bulletti C, Flamigni C* Growth and defferentiation of human endometrium, in Hormones ingynecol. Endocrin 1992. P. 703—716.
- Busse E.* The Brain and Aging//Clin. Obstet. Gynes. — 1986. — Vol. 29, NQ 2. — P. 374-387.
- Compel A., De Plunkett T., Mauvais-Jarlis.* Induction de Povulation par pompe a 1 LH-RH. Principes, Indications, Resultats//Oynaecologie. — 1986. — Vol. 37, № 1. - P. 3-9.
- Derman R.* Oral contraceptives. Assessment of benefit//J. Reprod. Med. - 1986. - Vol. 31, № 9. - Sappl. - P. 879-886.
- Drife L.* Oral contraceptive for over 40—s. An. progress in reproductive medicine 1993. P. 195—203.
- Fori A.* Les infection en gynecologic//J. Ginec Obstet. Biol. Reprod. - 1983. - Vol. 12. - P. 225-241.
- Fluckiger E., det Poio E., WerderK.* Prolactin. Physiology, pharmacology and clinical findings. — Berlin, 1982.
- Francis R.* Osteoporosis, pathogenesis and management Boston-London. 1990. - P. 179-185.
- Franks S., Neuman F.* Polycystic ovary syndrome. (A new approach to treatment). Chester. 1993. P. 84—90.
- Futterweit W.* Polysystic ovarian disease. — New York, 1984.

- Gerstman B.* Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Jorn. Endocrinol.* 1991. — 133. - P. 32-36.
- Gissmann L.* Kondylome-Hinweise für Beteiligung der Papillomviren an der Entstehung Zervixkarzinoms//*Gynaecologie.* — 1985. - Bd 18. - P. 160-162.
- Hamilton-Fairby D., Pearce D.* Polycystic ovarian syndrom, in *Annul. progr. in reproduct. medicine.* 1993. P. 71—80.
- Hamilton C, Evers J., Hoogland H.* Ovulatory disorders and inflammatory adnexal damage.//*Brit. J Obstet. Gynaec.* — 1986. — Vol. 93, NB 3. - P. 282-284.
- Insler V., Lunenfeld B., Seppala M.* Possible pathophysiological mechanisms of POD-new interpretation of facts and findings. in *Hormones in gynecol. Endocrinolog.* 1992. — P. 493—499.
- Jen S.S.* Interface between extra-and intra ovarian factors in PCO. in. 9-th Internat. Congress of Endocrinology — 1992 — P. 27-28.
- Knobil E.* The neuroendocrine control of the menstrual cycle//*Res. Progr. Horm. Rec.* - 1980. - Vol. 36. - P. 53-88.
- Kubista E., Mkuller G, Spona J.* ^Conservative Therapie Mastopathie//*Zbl. Gynk.* - 1983. - Bd 105, H. 18. - S. 1153-1162.
- Kuss E.* Biochemie und Physiologie der Fortpflanzung//*Gyn<iecologie und Geburtshilfe/Ed. J. Zauder.* — Sexuelle Differenzierung, Genetic Fortpflanzung, Kindheit und Pubertat. — 1987. Bd 4. - S. 102-139.
- Leadem C, Kalra S.* Reversal of p-endorphine induced blockade ovulation and LH surge with Prostaglandin E,/Endocrinology. — 1985. — Vol. 117, № 2. - P. 694—699.
- Lobo R., Naftolin F.* Progesterone in Hormonal replacement therapy UK. - 1992. - P. 59-63.
- Lobo R., Whitehead M.* Consensus development conference on progestogens. N-Y. P. 280.
- Li n.* Recent advances in hyperstimulation syndrome in. *Annul, progress reproduct. medicine.* 1993. p. 45—47.
- Logcope Ch.* Adrenal and gonadal androgen secretion in femals//*Clin. Endocrinol.* - 1986. - Vol. 15, № 2. — P. 213-228.
- Lunenfeld B., Tusler V.* Follicular development and its control. *Cl. Endocr.* 1993. 7. P. 285-291.
- Mahler H.* Преграды на пути репродуктивного выбора // Планирование семьи. — 1993. — № 1. — С. 22—24.
- Marsaen P., McCullagh A. G.* Endocrinology. — Lancaster (England). - 1985. - 183 p.
- Mauvais-Jarvais P., Kuttan F., Gompel A.* Estradiol Progesteron Interaction in normal and pathologic Breast cells//Endocrinology of the Breast. Basic and clinical aspects. — New York, 1986. - P. 152-167.
- Monif G.* Classification and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis//*Amer J. Obstet. Gynec.* - 1983. - Vol. 152, № 7. - Part 2. - P. 935-939.
- Neumann-Haefe&un D.* Die Zytomegalovirus-Infektion Bedeutung in Gynaecologie und Geburtshilfe//*Gynaecologie.* — 1985. — Bd. 18, H. 3. - S. 155-159.
- Nieman L. K., Choate T. M., Chrousos G. P.* The progesterone antagonist RU 486.F potential new contraceptive agent//*New Engl. J. Med.* - 1987. - Vol. 316, № 4. — P. 187-191.
- Peck W.* in Osteoporosis N-Y — London. 1990. P 3—4.



- Petersen E.* Herpes Genitalis/Gynaecologie. — 1985. — Bd 188, H. 3. — P. 163-165.
- Pukkinen O.* Prostaglandins and the nonpregnant uterus//Acta obstet. gynec. scand. — 1983. — Vol. 113. — P. 63—67.
- Remohi G., Pellicer A.* Use Gn Rh — analogs in IVF. in Annular progress in reproductive medicine — 1993 — P. 107—126. 1993.
- Salamon-Bernard S.* Dance reaccns sur la dysmenorrhoe primaria, sa physiologie, treatment//Sem. Hop. (Paris). — 19884. — Vol. 60, № 26. — P. 1831-18846.
- Samtoto N., Crowley W.* Disorders of endogenous GuRH secretions; hypogonadotropix hypogonadism polystic ovarian disease, inadequate luteal phase. Pylsatil GuRH 1986//Poc. of the 3-rd Ferring-Symposium Nordwijk 11—13/9. — 1985. — P. 51—62.
- Scgneiser A., Schulman R., De Villiers E. M.* et al. Klinische Bedeutung von human Papilloma-Virus (HPV) in unteren Genitaltrakt//Geburtsh. u. Frauenheilk. — 1986. — Bd 46. — S. 261—265.
- Schweppe K.* Current medical therapies for endometriosis «Endometriosis\* in Advances in reproductive medicine. Ed. Shaw. R. 1993. — P. 67-85.
- Sciadlly A. R.* The reproductive of ovulation induction//Fertil. Steril. — 1986. — Vol. 45, № 3-4. — P. 315-323.
- Shiraishi S.* Studies of inhibin in human follicular fluid//Acta Obstet. Gynec. Japan. — 1986. — Vol. 38, № 5. — P. 741-749.
- Shaw R.* Polycystic ovaries a disorde or a syptom. UK 1991 P. 216-223.
- Smith P.* Estrogens and urogenital tract. Acta Obst. and. gynecol. Scand. Suppl. 1993. 72.157 P. 1-26.
- Spuzbard H., Thust U.* Zur Problematik der Vaginalmykosen//Zbl. Gynak. — 1985. — Bd 107, H 24. — S. 1520-1524.
- Stagno S.* Cytomegalovirus, in. Infection Diseases of the fetus and mewbom infant ed. Remington J, Klein S. Philadelphia. 1990. — P. 241-281.
- Vernon My Beend J., Graues K., Eilson E.* Classification of endometnatic implants by morphologic appearance and capacity of syntcsize prostaglanins//Fertil: Steril. — 1986. — Vol. 46. — P. 801-806.
- Volpe A.* Follicular factors and polycystic ovarian disease in. Hormones in Gynecol. Endocrinology 1992. P. 485—501.
- Vorher H.* Fibrocystic breast disease. Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management//Amer. J. Obstet. Gynec. — 1986. — Vol. 154, № 1. — P. 164-179.
- Webster L.* Epidemiology of oral contraceptives and the risk of Breast cancer//!. Rcoprod. Med. — 1986. — Vol. 31, Suppl. 6. — P. 540-545.
- Wuquist N., Lindbloom B., Wiklund M., Wilhelmsson L.* Prostaglandins and Uterine contractility//Acta obstet. gynecol. scand. — 1983. — Suppl. 113. — P. 23-29.
- Wohg-Staal F., Gallo K.* Human T-lymphotropic retroviruses//Nature. — 1985. — Vol. 317. — P. 395-403.
- Zagmdnik H., Breckwoltd M.* Contribution to the pathogenesis of dysmenorrhoe//Arch. Gynak. — 1984. — Bd 236, H. 2. — P. 99-108.

В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович  
НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

*Руководство для врачей*  
Книга 2, издание 2-е, переработанное

Лицензия № 070600 от 20.08.92

Подписано в печать 13.05.96..Формат 84х108 1/32

Физ. печ. л. 6,5. Заказ № 378 Печать офсетная.

Бумага офсетная. Тираж 2500 экз.

Отпечатано в С.-Петербургской типографии РАН №1  
199034, С.-Петербург, В.О., 9-я линия, 12.  
"СОТИС", 197061, Санкт-Петербург, а/я 637