

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
Ульяновский государственный университет
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ, ЭКОЛОГИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ
Медицинский факультет имени Т.З. Биктимирова
Кафедра акушерства и гинекологии

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИИ

*Составители: Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д.,
Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю.*
Под редакцией проф. *Л.И. Трубниковой*

Ульяновск 2019

ББК 57.1 я73
УДК 618.1 (075.8)
У 91

*Печатается по решению Ученого совета
Института медицины, экологии и физической культуры
Ульяновский государственный университет*

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

Учебно-методическое пособие. Актуальные вопросы гинекологии. Издание 2-е. / авторы
Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л.,
Тихонова Н.Ю. Ульяновск: УлГУ, 2019. – с.

Под редакцией проф. Л.И. Трубниковой

В настоящем пособии, освещены наиболее актуальные вопросы гинекологии. В соответствии с новыми клиническими рекомендациями МЗ РФ. Рассмотрены вопросы этиопатогенеза, диагностики эндометриоза, миомы матки. Представлена подробная схема регуляции менструального цикла, новая классификация аномальных маточных кровотечений. Обозначен алгоритм действий при бесплодном браке.

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

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

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

Введение.....	4
1. МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ (Тихонова Н.Ю.)	
2. МИОМА МАТКИ (Таджиева В.Д.)	
3. ЭНДОМЕТРИОЗ (Вознесенская Н.В.)	
4. АМЕНОРЕЯ И ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (Тихонова Н.Ю.)	
5. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (Вознесенская Н.В.)	
6. НЕЙРО-ЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ (Тихонова Н.Ю.)	
7. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ. РАК ЭНДОМЕТРИЯ. (Албутова М.Л.)	
8. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ. РАК ЯИЧНИКОВ (Таджиева В.Д.)	
9. Доброкачественные, предраковые заболевания и рак шейки матки (Вознесенская Н.В.)	
10. БЕСПЛОДНЫЙ БРАК. (Корнилова Т.Ю.)	
11. ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ. КОНТРАЦЕПЦИЯ. (Корнилова Т.Ю.)	
12. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ (Албутова М.Л.)	

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно гинекологическая наука пополняется новыми данными.

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

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

В пособие представлены современные данные о клинике, диагностике и лечении генитальных инфекций, их связь с патологией шейки матки, классификация заболеваний шейки матки, тактика ведения пациенток с акцентом на последние достижения в этой области медицины, рассмотрены вопросы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки.

Настоящее пособие может быть использовано студентами медицинских вузов при изучении дисциплины «Акушерство-гинекология», а также клиническими ординаторами и интернами.

Для клинических ординаторов, студентов 5,6 курсов медицинских факультетов.

1. МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

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

Место проведения: учебная комната.

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

Содержание занятия.

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

РС состоит из пяти уровней: *экстрагипоталамического (кора головного мозга), гипоталамуса, гипофиза, яичников и органов и тканей-мишеней* (рис. 1).

РС работает по **иерархическому принципу**, т.е. **нижележащий уровень подчиняется вышележащему** (за счет прямых связей между звеньями регуляции). Основой регуляции функций РС является **принцип отрицательной обратной связи** между различными уровнями (рис. 1), т.е. при снижении концентрации периферических гормонов (яичниковых, в частности, эстрадиола), усиливаются синтез и выделение гормонов гипоталамуса и гипофиза (гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и гонадотропных гормонов соответственно). Особенностью регуляции женской РС является и наличие **положительной обратной связи**, когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция ГнРГ и гонадотропинов (**овуляторный пик выделения ЛГ и ФСГ**). Функционирование РС женщины характеризуется **циклическостью** (повторяемостью) процессов регуляции, представления о которых укладываются в современное понятие менструального цикла.

Менструальный цикл – это повторяющиеся изменения в деятельности системы гипоталамус-гипофиз-яичники и вызванные ими структурные и функциональные изменения репродуктивных органов: матки, маточных труб, молочных желез, влагалища.

Кульминацией каждого цикла является менструальное кровотечение (**менструация**), первый день которого считается началом менструального цикла. Первая в жизни девочки менструация называется **менархе**, средний возраст менархе – 12-14 лет.

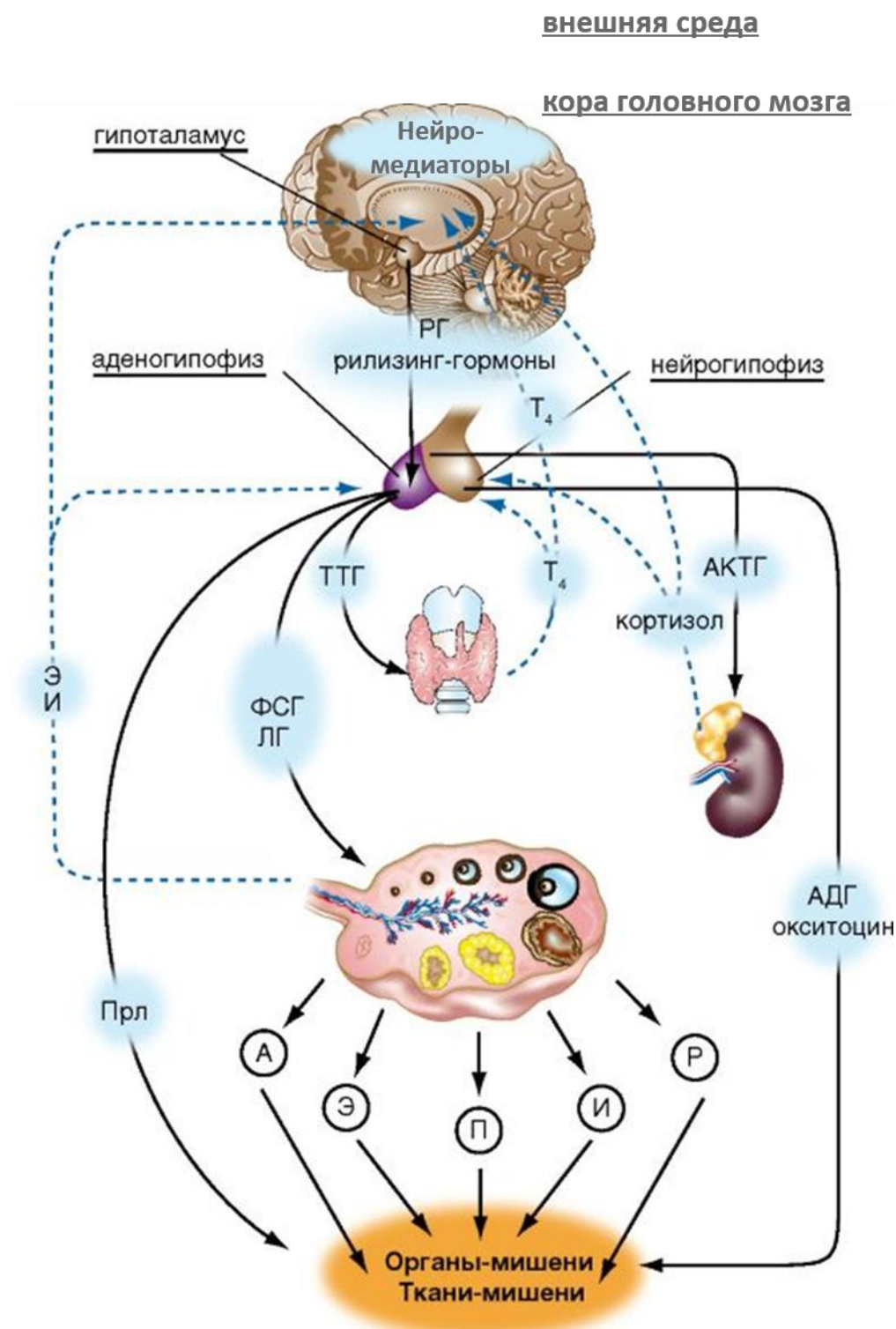


Рис. 1. Регуляция женской репродуктивной системы: РГ – релизинг-гормоны, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, АКТГ – адренокортикотропный гормон, Прл – пролактин, Т₄ – тироксин, АДГ – антидиуретический гормон, А – андрогены, Э – эстрогены, П – прогестерон, И – ингибин, Р – факторы роста; сплошные стрелки – прямые связи, пунктирные стрелки – обратные отрицательные связи.

Продолжительность менструального цикла определяется от первого дня одной до первого дня следующей менструации и составляет в норме от 21 до 35 дней (у подростков в

течение 1,5-2 лет после менархе продолжительность цикла может быть более вариабельной – от 21 до 40-45 дней). Такой цикл называется **нормопонирующим**. Разновидностью нормопонирующего цикла является **идеальный цикл** продолжительностью 28 дней. Укорочение менструального цикла (менее 21 дня) называется **антепонацией** (антепонирующий цикл), удлинение (более 35 дней) – **постпонацией** (постпонирующий цикл).

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

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

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

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

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

IV уровень репродуктивной системы – гипоталамус – представляет собой высший вегетативный центр, гибрид нервной и эндокринной систем, координирующий функции всех внутренних органов и систем, поддерживающий гомеостаз в организме. Под контролем гипоталамуса находится гипофиз и регуляция эндокринных желез: гонад (яичников), щитовидной железы, надпочечников (рис. 1). В гипоталамусе имеется два типа нейросекреторных клеток, осуществляющих гипоталамо-гипофизарное взаимодействие:

- 1) нейроэндокринные нейроны, которые генерируют окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон), затем поступающие в заднюю долю гипофиза;
- 2) гипофизотропные нейроны, которые продуцируют гипоталамические нейропептиды (рилизинг-факторы), биологически активные амины, поступающие в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе.

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

Секреция ГнРГ модулируется нейропептидами экстрагипоталамических структур, а также половыми гормонами по принципу обратной связи. В ответ на повышение преовуляторного пика эстрадиола повышается синтез и выделение ГнРГ, под влиянием которого усиливается секреция гонадотропинов, в результате чего происходит овуляция. Прогестерон оказывает и ингибирующий, и стимулирующий эффект на продукцию гонадотропинов, действуя по принципу обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза (рис. 1).

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

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

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

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

меланостимулирующий гормон, меланотропин (МСГ) и липотропный (ЛПГ) гормон. ЛГ и ФСГ являются гликопротеидами, Прл – полипептидом.

Секреция ЛГ и ФСГ контролируется (рис. 1):

- ГнРГ, который через портальную систему попадает в аденогипофиз и стимулирует секрецию гонадотропинов;
- яичниковыми половыми гормонами (эстрадиол, прогестерон) по принципу отрицательной или положительной обратной связи;
- ингибинами А и В. Ингибин В синтезируется в яичниках и совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во второй половине фолликулярной фазы цикла (после выбора и роста доминантного фолликула). С возрастом, по мере уменьшения числа фолликулов, снижается продукция ингибина В, что приводит к прогрессивному нарастанию ФСГ, который стремится обеспечить нормальный уровень эстрадиола.

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

Биологическая роль ФСГ:

- рост фолликулов в яичниках, пролиферация клеток гранулёзы в фолликулах;
- синтез ароматаз – ферментов, метаболизирующих андрогены в эстрогены (продукция эстрадиола);
- синтез рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках фолликула (подготовка к овуляции);
- стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), играющих важную роль в фолликулогенезе и синтезе половых стероидов.

Биологическая роль ЛГ:

- вызывает овуляцию (совместно с ФСГ);
- синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
- синтез андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки) фолликула;
- лютеинизация гранулезных клеток овулировавшего фолликула и формирование желтого тела;
- синтез прогестерона и других стероидов в лютеиновых клетках желтого тела.

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

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

Процесс *фолликулогенеза* в яичниках происходит непрерывно – с антенатального

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

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

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

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

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

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

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

Трансформирующие факторы роста (ТФР- α , ТФР- β) стимулируют клеточную пролиферацию, участвуют в росте и созревании фолликулов, пролиферации клеток гранулезы; оказывают митогенный и онкогенный эффект, экспрессия их повышена при раке эндометрия, яичников.

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

также АМГ.

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

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

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

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

Фолликулогенез в яичниках.

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

Стадии роста фолликулов:

- 1) **Первая стадия роста** – от примордиальных до преантральных фолликулов – **негормонально-зависимый рост** (не зависит от ФСГ). Продолжается примерно 3-4 мес., до образования фолликулов диаметром 1-4 мм. В **первичных преантральных фолликулах** имеется один слой гранулезных клеток, ооцит начинает увеличиваться, появляется тека. **Вторичные преантральные фолликулы** характеризуются 2-8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека (рис. 2). На этой стадии важную роль в фолликулогенезе играет ИПФР-I. Процесс начала роста фолликулов (выхода из состояния покоя) происходит постоянно и зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет рост начинается примерно у 50 фолликулов, в 34-35 лет – примерно у 17-25, в 44-45 лет – только у 3-8 фолликулов. После 36 лет усиливаются процессы атрезии и апоптоза примордиальных фолликулов. Кроме того, число растущих фолликулов зависит от *овариального резерва*, который резко уменьшается при наличии в анамнезе резекций яичников.
- 2) **Вторая стадия** – *рост преантральных фолликулов до стадии антральных фолликулов*. Занимает около 70 суток и происходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ – **гормонозависимая стадия роста фолликулов**. На этой стадии важную роль играют

также ИПФР-I и АМГ. **Антральные фолликулы** имеют в центре полость, заполненную жидкостью, их диаметр к началу менструального цикла составляет 3-4 мм (определяются при УЗИ в любой день менструального цикла), они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе (рис. 2, 3).

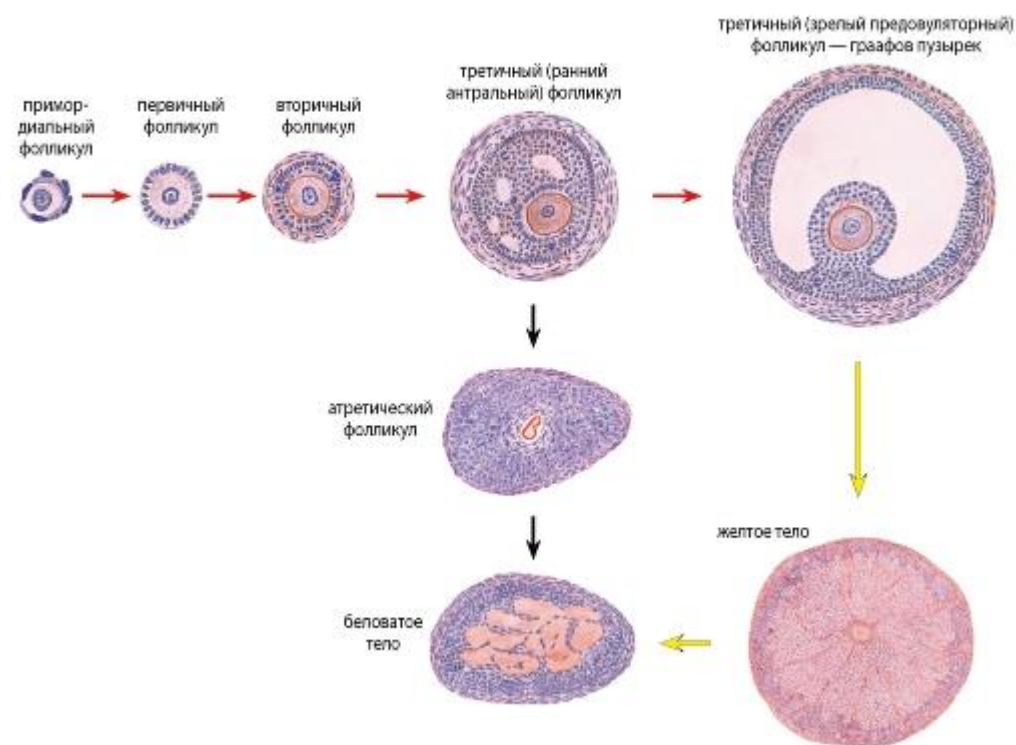


Рис. 2. Стадии развития фолликула.

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

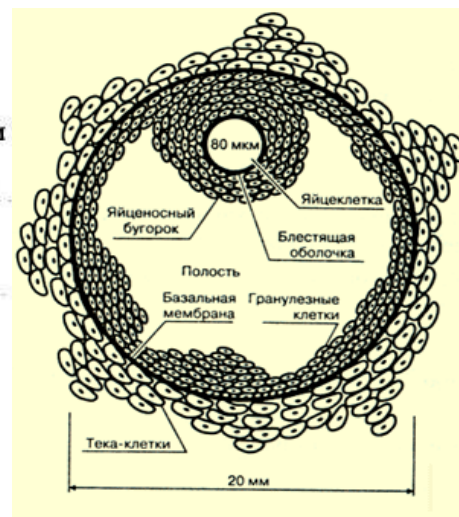
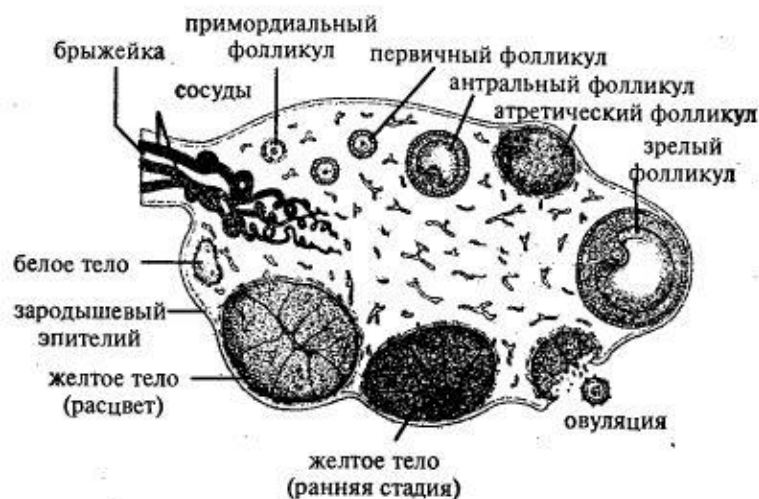


Рис. 3. Яичник с фолликулами различных стадий зрелости. Преовуляторный зрелый фолликул.

Таким образом, общая продолжительность фолликулогенеза от момента инициации роста примордиальных фолликулов до овуляции зрелого фолликула составляет порядка 200 дней; на фолликулярную фазу очередного менструального цикла приходится лишь завершающая стадия формирования доминантного фолликула и овуляция. Поскольку процессы фолликулогенеза происходят непрерывно, этим можно объяснить наличие в яичниках фолликулов различных стадий зрелости, определяемых эхографически, в любой день менструального цикла (рис. 3).

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

Фолликулярная фаза овариального цикла.

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

Максимального значения ФСГ достигает к 5-6-му дню менструального цикла, после чего снижается (под действием увеличивающихся концентраций эстрадиола и ингибина В, синтезируемых гранулезой растущих антральных фолликулов), затем опять повышается одновременно с ЛГ к овуляторному пику на 13-14-й дни цикла (рис. 4). **Селекция**

доминантного фолликула происходит к 5-7-му дню цикла из пула антральных фолликулов диаметром 5-10 мм. **Доминантным** становится фолликул с наибольшим диаметром, с наибольшим числом клеток гранулезы и **рецепторов к ФСГ**, благодаря чему доминантный фолликул **сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола несмотря на снижение уровня ФСГ в крови**. Дальнейший рост доминантного фолликула, начиная с середины фолликулярной фазы цикла, становится не только ФСГ-зависимым, но и ЛГ- и ФСГ-зависимым. В быстром росте лидирующего фолликула играют роль и возрастающие концентрации эстрадиола и ФР – ИФР, СЭФР. К моменту овуляции доминантный фолликул достигает размеров 18-21 мм (рис. 3). В остальных антральных фолликулах снижение сывороточного уровня ФСГ вызывает процессы атрезии (апоптоза). В механизмах атрезии незрелых фолликулов определенная роль отводится высоким концентрациям андрогенов, синтезирующихся в этих же маленьких фолликулах (рис. 2, 3).

Овуляция – разрыв зрелого фолликула и выход из него яйцеклетки. Процесс овуляции происходит при достижении **максимального уровня эстрадиола** в преовуляторном фолликуле (рис. 4), который по **положительной обратной связи** стимулирует овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Овуляция происходит через 10-12 ч. после пика ЛГ или через 24-36 ч. после пика эстрадиола (рис. 4). Процесс разрыва базальной мембраны фолликула происходит под влиянием различных ферментов и биологически активных веществ в лютеинизированных клетках гранулезы: протеолитических ферментов, плазмينا, гистамина, коллагеназы, простагландинов, окситоцина и релаксина. Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика ЛГ, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих тека-клетки.

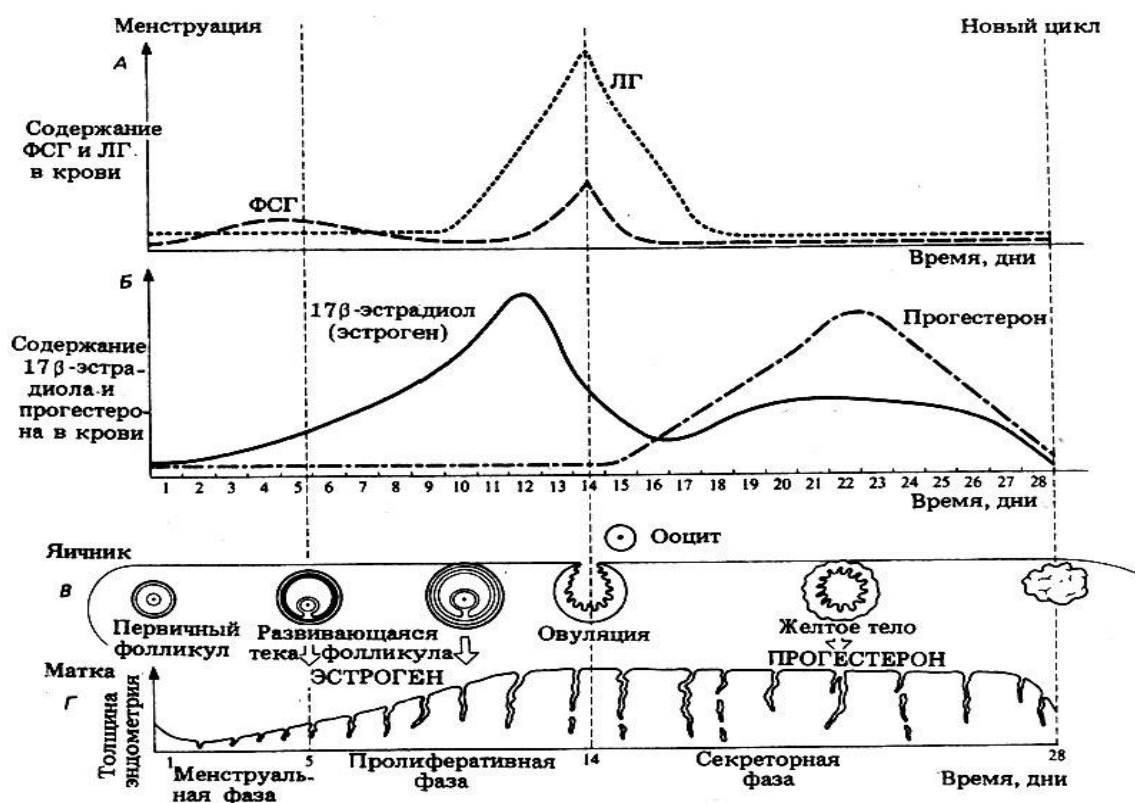


Рис. 4. Овариально-менструальный цикл.

Лютеиновая фаза овариального цикла.

После овуляции в полость овулировавшего фолликула быстро вырастают образующиеся капилляры, клетки гранулезы подвергаются дальнейшей **лютеинизации** с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Лютеинизация гранулезных клеток морфологически проявляется в увеличении их объема и образовании липидных включений. **Желтое тело** — транзитное гормонально-активное образование, функционирующее в течение 14 дней независимо от общей продолжительности менструального цикла. Полноценное желтое тело развивается только в фазе, когда в преовуляторном фолликуле образуется адекватное количество гранулезных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ. В развитии желтого тела различают следующие **стадии**:

- *пролиферации* — характеризуется активной лютеинизацией клеток гранулезы под воздействием ЛГ;
- *васкуляризации* — прорастание капилляров в желтое тело;
- *расцвета* — эта фаза приходится на 21-22 дни цикла, характеризует завершение структурного формирования желтого тела, что соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов (рис. 4); совместное действие прогестерона и эстрадиола способствует преимплантационной подготовке эндометрия (секреторной трансформации);
- *обратного развития (регресса)* — снижение активности желтого тела, связанное с уменьшением количества рецепторов к ЛГ; лютеолитическое действие оказывают также повышенные концентрации эстрадиола и ПрЛ в конце менструального цикла; регресс желтого тела приводит к снижению уровня прогестерона (рис. 4), что вызывает десквамацию эндометрия в матке — цикл повторяется.

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

Гормональная функция яичников.

Циклические процессы в яичнике характеризуются не только морфологическими изменениями фолликулов и желтого тела, но и неразрывно связанными с ними процессами стероидогенеза — образования половых гормонов. В настоящее время общепринятой считается *двуклеточная теория* биосинтеза стероидов в яичниках, согласно которой ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ — синтез ферментов ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы.

Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека и, в меньшей степени, строма. Тека-клетки являются главным источником андрогенов, клетки гранулезы — эстрогенов, прогестерон синтезируется в тека-клетках и максимально в лютеиновых клетках желтого тела (лютеинизированных клетках гранулезы). Субстратом для всех стероидов, в том числе надпочечниковых и тестикулярных, является холестерин (рис. 5).

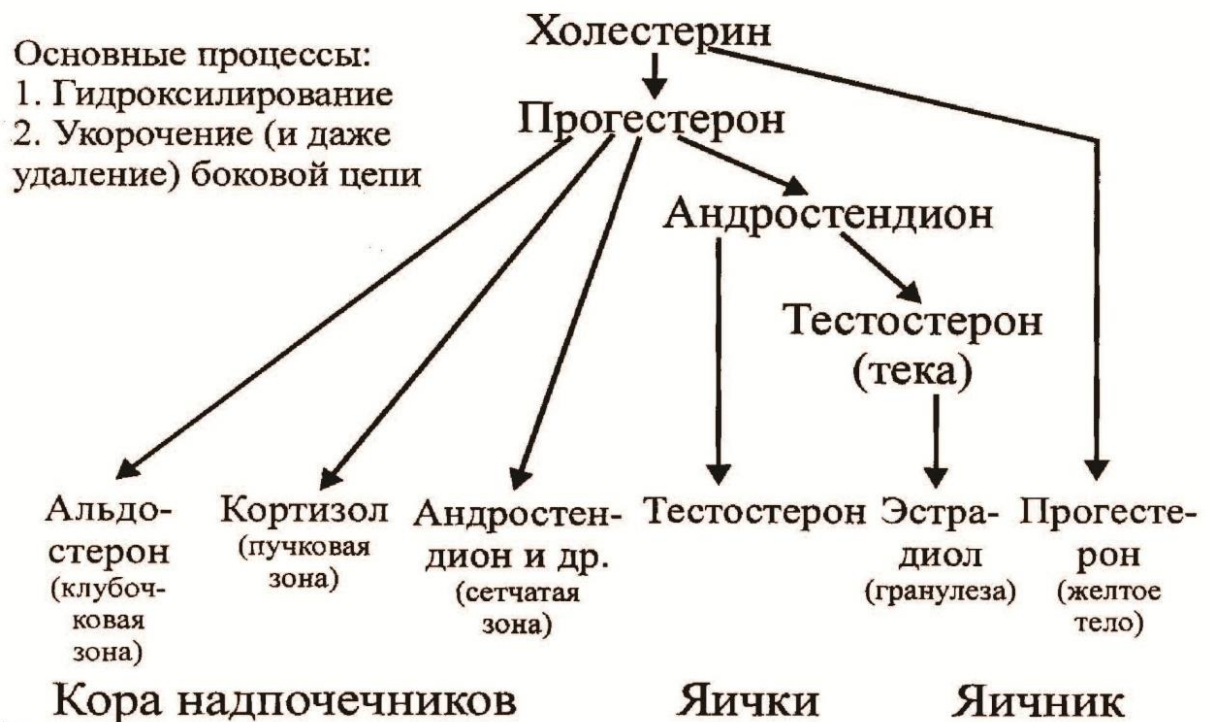


Рис. 5. Биосинтез половых стероидов (упрощенная схема).

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

Около 96% всех половых стероидов находится в связанном с белками состоянии, в частности, с *глобулином связывающим половые стероиды (ГСПС)*, а также альбуминами, синтез которых осуществляется в печени. Биологическое действие гормонов определяется несвязанными, свободными фракциями, уровень которых изменяется при различных патологических состояниях, в частности инсулинорезистентности, заболеваниях печени и др.

Эстрогены. Основными фракциями эстрогенов являются *эстрон (E₁)*, *эстрадиол (E₂)*, *эстриол (E₃)*. Наиболее биологически активным является эстрадиол. Эстриол является периферическим метаболитом эстрона и эстрадиола, а не самостоятельным продуктом секреции яичников. В 1965 г. был описан и четвертый эстроген – *эстетрол (E₄)*, до настоящего времени мало изученный, обладающий слабым эстрогенным действием.

Биологическое действие эстрогенов:

1) на репродуктивные органы-мишени:

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

2) на нерепродуктивные ткани-мишени:

- пролиферативные процессы слизистой уретры, мочевого пузыря;
- развитие костно-мышечной системы, повышение минерализации

- костей (за счет стимуляции синтеза остеобластов);
- уменьшение секреции сальных желез;
- усиление синтеза и созревание коллагена в коже;
- уменьшение гирсутизма (антиандрогенный эффект за счет уменьшения клиренса ГСПС);
- антиатерогенное действие (уменьшение атерогенных фракций липидов);
- распределение жировой ткани и формирование скелета по женскому типу, женский тембр голоса;
- улучшение функций ЦНС (когнитивных и др.);
- протективное действие на эндотелий сосудов (антиатеросклеротическое действие);
- усиление коагуляционных свойств крови, тромбообразование (за счет усиления синтеза факторов свертывания в печени);
- повышение либидо.

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

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

Биологическое действие прогестерона:

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

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

селективные модуляторы ПР, блокирующие рецепторы типа Б, с успехом используются при лечении этой опухоли.

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

Биологические эффекты андрогенов:

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

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

Маточный цикл.

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

Циклические превращения функционального слоя эндометрия протекают соответственно яичниковому циклу в три последовательные стадии – *стадия пролиферации, стадия секреции и стадия десквамации (менструация)*.

Фаза десквамации. Наблюдающиеся в конце каждого менструального цикла менструальное кровотечение обусловлено отторжением функционального слоя эндометрия. Начало менструации считается первым днем менструального цикла. Продолжительность менструального кровотечения в среднем составляет 3-5 дней. В связи с регрессом желтого тела и резким снижением содержания половых стероидов в эндометрии нарастает гипоксия. Началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови и образованию тромбов. Гипоксию тканей (тканевой ацидоз) усугубляют повышенная проницаемость эндотелия, ломкость стенок сосудов, многочисленные мелкие кровоизлияния и массивная лейкоцитарная инфильтрация. Выделяемые из лейкоцитов лизосомальные

протеолитические ферменты усиливают расплавление тканевых элементов. Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение с усиленным притоком крови. При этом отмечаются рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают свою механическую прочность. На этом фоне и происходит активная десквамация некротизированных участков функционального слоя. К концу 1-х суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а полная его десквамация обычно заканчивается на 3-й день.

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

Сразу же после отторжения некротизированного эндометрия наступает **стадия регенерации**, характеризующаяся эпителизацией раневой поверхности эндометрия за счет клеток базального слоя. Процессы регенерации происходят под контролем эстрогенов и способствуют, наряду со спазмом сосудов и тромбообразованием, остановке менструального кровотечения. Некоторые авторы выделяют регенерацию в отдельную стадию маточного цикла.

Фаза пролиферации. Десквамация и регенерация слизистой после менструации заканчивается к 3-5-му дню цикла. Затем под действием увеличивающейся концентрации эстрогенов толщина функционального слоя увеличивается за счет роста всех элементов базального слоя: желез, стромы, кровеносных сосудов. Железы эндометрия имеют вид прямых или несколько извитых трубочек с прямым просветом. Спиральные артерии мало извиты. В стадии поздней пролиферации (11-14 день цикла) железы эндометрия становятся извитыми, штопорообразно закругляются, просвет их несколько расширен. Спиралевидные артерии, растущие из базального слоя, достигают поверхности эндометрия, они несколько извиты. Толщина функционального слоя эндометрия к концу фазы пролиферации достигает 7-8 мм.

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

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

В средней стадии фазы секреции (19-23-й дни цикла), когда концентрация прогестерона максимальна и повышается уровень эстрогенов, функциональный слой эндометрия становится более высоким (9-12 мм) и отчетливо разделяется на 2 слоя. **Глубокий (губчатый, спонгиозный) слой**, граничащий с базальным, содержит большое количество сильно извитых желез и небольшое количество стромы. **Плотный (компактный) слой** составляет – 1/4-1/5 толщины функционального слоя. В нем меньше желез и больше соединительнотканых клеток. Наиболее выражена секреция на 20-21 дни цикла. К этому времени в строме эндометрия возникают децидуоподобные превращения (клетки компактного слоя становятся крупными, округлой или полигональной формы, в их

цитоплазме появляется гликоген). Спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» и обнаруживаются во всем функциональном слое, проницаемость сосудов возрастает, просветы сосудов расширяются, объем кровоснабжения эндометрия возрастает. Эти изменения в железах и сосудах эндометрия составляют суть его преимплантационной подготовки и по времени синхронизированы с поступлением в полость матки плодного яйца (так называемое имплантационное окно – 7-е сутки после зачатия). Если имплантация пройдет успешно, в дальнейшем под действием увеличивающейся концентрации прогестерона эндометрий подвергнется децидуальной трансформации. При отсутствии беременности в эндометрии наступают дегенеративные изменения.

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

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

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

Циклические изменения происходят и в **слизистой оболочке влагалища**, которая представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием. Так в первую половину цикла, под влиянием эстрогенов происходит пролиферация промежуточного и поверхностного слоев слизистой оболочки. Во влагалищном мазке преобладают зрелые, поверхностные клетки, карио-пикнотический индекс (КПИ) высокий – 60-80% в преовуляторный период (табл. 1). Во вторую фазу цикла под влиянием прогестерона идет апоптоз и слущивание поверхностных клеток. В мазке преобладают промежуточные клетки, они принимают вытянутую форму и располагаются преимущественно группами (индекс скученности; КПИ низкий – 20-25%, см. табл. 1).

Таблица 1.

Тесты функциональной диагностики.

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

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

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

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.**1. Продолжительность нормального менструального цикла:**

- A. 28-29 дней
- B. 28-40 дней
- C. 3-7 дней
- D. 21-35 дней
- E. 14-28 дней

2. Продолжительность нормальной менструации:

- A. 1-3 дня
- B. 3-7 дней
- C. 7-8 дней
- D. 8-10 дней
- E. 10-12 дней

3. Средняя кровопотеря во время нормальной менструации:

- A. 200-250 мл
- B. 150-200 мл
- C. 100-150 мл
- D. 50-80 мл
- E. 20-30 мл

4. Десквамация функционального эндометрия происходит вследствие:

- A. «Пикового» выброса ЛГ
- B. Снижения уровня эстрогенов и прогестерона в крови
- C. Снижения уровня пролактина в крови
- D. «Пикового» выброса ФСГ

- Е. Повышения уровня андрогенов в крови
- 5. Основным критерием двухфазного менструального цикла является:**
- А. Правильный ритм менструации
 - В. Время наступления первой менструации
 - С. Особенность становления менструальной функции в период полового созревания
 - Д. Овуляция
 - Е. Все перечисленные
- 6. Какой из тестов функциональной диагностики свидетельствует о наличии двухфазного менструального цикла?**
- А. Симптом «зрачка»
 - В. Карио-пикнотический индекс
 - С. Базальная термометрия
 - Д. Симптом «папоротника»
 - Е. Все перечисленные
- 7. Тест измерения базальной температуры основан на гипертермическом эффекте:**
- А. Эстрадиола
 - В. Простагландинов
 - С. Прогестерона
 - Д. ЛГ
 - Е. ФСГ
- 8. «Пик» ЛГ в середине менструального цикла является следствием:**
- А. Значительного повышения уровня пролактина в крови
 - В. Уменьшения выработки ФСГ
 - С. Уменьшения выработки ГнРГ
 - Д. Снижения уровня эстрогенов и прогестерона
 - Е. Значительного повышения уровня эстрадиола.
- 9 Циклическая секреция ЛГ и ФСГ обеспечивается:**
- А. Выбросом ГнРГ один раз в 60-90 мин.
 - В. Механизмом отрицательной и положительной обратной связи с половыми гормонами
 - С. Периодическим увеличением содержания простагландинов в фолликулярной жидкости
 - Д. Периодическим выбросом нейротрансмиттеров
 - Е. Изменением кровотока в портальной системе гипофиза
- 10. Синтез гонадотропинов осуществляется в:**
- А. Передней доле гипофиза
 - В. Задней доле гипофиза
 - С. Ядрах гипоталамуса
 - Д. Нейронах коры большого мозга
 - Е. Нейронах мозжечка
- 11. О наличии овуляции можно судить по результатам всех перечисленных ниже исследований, кроме:**
- А. Анализа графика базальной температуры
 - В. Ультразвукового мониторинга развития доминантного фолликула
 - С. Гистологического исследования соскоба эндометрия
 - Д. Лапароскопии (обнаружение стигм на поверхности яичника)

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

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

- А. Активируют пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах
- В. Усиливают синтез остеобластов
- С. Оказывают антиатеросклеротическое действие
- Д. Уменьшают свертываемость крови
- Е. Стимулируют пролиферацию влагалищного эпителия

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

- А. Вызывает секреторную трансформацию эндометрия
- В. Оказывает натрий-диуретический эффект
- С. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб
- Д. Активируют пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах
- Е. Способствует повышению ректальной температуры

14. Какие тесты функциональной диагностики отражают эстрогенную насыщенность организма?

- А. Симптом «зрачка»
- В. Карио-пикнотический индекс
- С. Симптом «кристаллизации» шеечной слизи
- Д. Симптом натяжения цервикальной слизи
- Е. Все перечисленные

15. Предшественниками эстрогенов в яичниках являются:

- А. Простагландины F2 α , E2
- В. Андрогены
- С. Ингибин
- Д. Прогестерон
- Е. Факторы роста

16. Тканями-мишенями для половых стероидных гормонов являются:

- А. Слизистая оболочка влагалища
- В. Железистые структуры молочных желез
- С. Эндометрий
- Д. Фолликулы кожи
- Е. Все перечисленные

17. В фолликулярную фазу менструального цикла наблюдается:

- А. Секреторная трансформация эндометрия
- В. Повышение секреции аденогипофизомпролактина
- С. Регресс желтого тела
- Д. Рост и созревание фолликулов
- Е. Все перечисленное

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

- А. Образование желтого тела
- В. Нагрубание долек молочных желез
- С. Секреторная трансформация эндометрия
- Д. Снижение секреции пролактина
- Е. Все перечисленное

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

- А. Клетки гранулезы
- В. Белочная оболочка
- С. Тека-ткань
- Д. Строма яичника
- Е. Все перечисленные

20. Факторы роста, участвующие в процессе фолликулогенеза:

- А. Инсулиноподобные (ИПФР)
- В. Эпидермальный (ЭФР)
- С. Ингибин В
- Д. Сосудистый эндотелиальный (СЭФР)
- Е. Все перечисленные

Эталоны ответов: 1D, 2В, 3D, 4В, 5D, 6С, 7С, 8Е, 9В, 10А, 11Е, 12D, 13D, 14Е, 15В, 16Е, 17D, 18D, 19В, 20Е

ЛИТЕРАТУРА:

1. Василевская Л.Н. Гинекология: Учебник. – М., 2001.
2. Гинекология: Учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. –4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.
3. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. /Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
4. Практическая гинекология / под ред. Акад. РАМН В. Н. Кулакова и проф. В. Н.Прилепской. – М., Медпресс-Информ, 2001 г.
5. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.

2. МИОМА МАТКИ

Цель занятия: Изучить: Теории патогенеза. Классификации. Клиническую картину в зависимости от локализации миоматозных узлов. Осложнения. Методы диагностики. Лечение симптоматическое, гормональное, оперативное. Показания к оперативному и консервативному лечению. Виды операций при миоме матки.

Вопросы:

1. Миома матки, классификация
2. Клиническая картина в зависимости от локализации миоматозных узлов.
3. Диагностика миомы матки
4. Лечение симптоматическое, гормональное, оперативное.
5. Показания к оперативному и консервативному лечению. Виды операций при миоме матки.

Содержание занятия:

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

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

Частота встречаемости миомы матки:

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

Факторы, потенциально связанные с генезом опухоли, представлены

4 категориями

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

Факторы риска развития миомы матки

✓ Увеличивает риск

- Раннее менархе
- Отсутствие родов в анамнезе
- Возраст (поздний репродуктивный)
- Ожирение
- Прием тамоксифена (противоопухолевое средство - антиэстроген)
- Географический фактор (афроамериканская раса)

✓ **Снижает риск**

- Высокий паритет
- Менопауза
- Курение

✓ **Риск +/-???**

- Прием КОК, гормональная терапия
- Факторы питания
- Чужеродные эстрогены

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

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

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

Традиционное мнение о ведущей роли **эстрогенов** в патогенезе миомы подтверждается данными современных исследований, однако, они противоречивы. Так, одни из исследователей говорят о повышении уровня эстрогенов у больных с миомой матки, другие приводят данные о нормальном содержании эстрогенов и даже снижении их уровня. По мнению ряда исследователей значение имеет не столько количество выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их экскреции и метаболического превращения, а также нарушение **качественного соотношения между фракциями эстрогенов**. У больных с тенденцией к росту опухоли преобладающей фракцией эстрогенов является эстриол, который приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышенном содержании эстрадиола повреждается эндометрий и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями.

В то же время получены данные, что **прогестерон** наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Оба этих гормона принимают участие в патогенезе миом, используя противоположные пути. В течение фолликулярной фазы эстрогены способствуют

увеличению массы миометрия как за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, так и за счет гипертрофии этих клеток. В течение лютеиновой фазы прогестерон повышает митотическую активность миомы, особенно у молодых женщин.

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

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

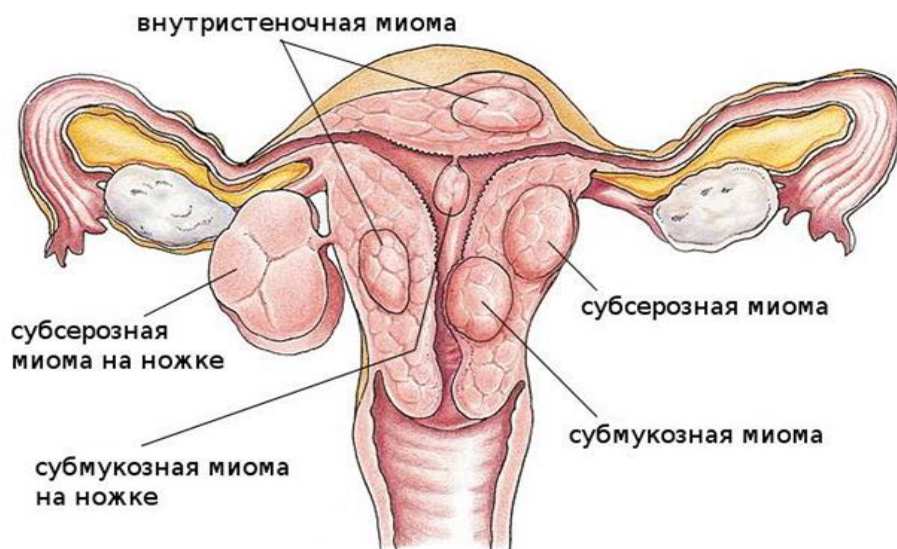
В последние годы появляется все больше исследований, посвященных пролактину. Выявлено, что у больных старше 40 лет содержание пролактина в плазме значительно превышает норму. Также установлено, что клетки миомы матки секретируют пролактин. Данные факты позволяют предположить, что пролактин является одним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

Большой интерес представляют исследования локальных нарушений метаболизма тканей при миоме матки. Исследования местного кровотока в матке выявили повышенное содержание в крови **эстрадиола и прогестерона** при наличии миомы, следовательно, локальная гипергормонемия имеет большое значение в патогенезе роста узла миомы, способствуя патологической гипертрофии миометрия.

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

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

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОМЫ



Классификация миом по их расположению относительно матки

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

Клинико-анатомическая классификация: В зависимости от локализации узлов различают следующие типы миомы матки:

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

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

Выделяют **типичное и атипичное** расположение миоматозных узлов. Типичное расположение узлов встречается в 95% случаев, при этом узлы развиваются в теле матки. При атипичном расположении миомы (5%) узлы располагаются в шейке матки или интралигаментарно. При шеечной миоме матки узлы чаще всего одиночные, довольно часто достигают больших размеров. При

интралигаментарной локализации узел расположен между листками широкой связки в параметрии, может лежать на сосудах, на проходящем мочеточнике, сдавливает мочевой пузырь.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ в зависимости от степени дифференцировки

- Обычная лейомиома– зрелая доброкачественная опухоль
- Клеточная лейомиома
- Причудливая лейомиома
- Лейомиобластома –эпителиоидная лейомиома
- Внутрисосудистый лейомиоматоз
- Пролиферирующая лейомиома
- Лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующая).

Классификация в зависимости от количества узлов:

- Одиночная
- Множественная

Наиболее часто (80%) встречаются **множественные миомы** матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы. Значительно реже имеют место **одиночные** подбрюшинные или интерстициальные узлы. Вокруг миоматозного узла образуется капсула из мышечных и соединительнотканых элементов стенки матки. Капсула подбрюшинных узлов образована также за счет брюшинного покрова матки. Подслизистые узлы имеют капсулу из мышечного слоя и слизистой матки.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Репродукции Человека (ESHRE), небольшими следует считать миомы до 5 см, большими – миомы более 5 см.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОМ (FIGO,2011)

Тип	Код в классификации	Характеристика
субмукозный	0	Подслизистая миома на ножке, локализованная полностью в матке
	1	Интрамуральная миома, выступающая в полость матки более 50%
	2	Интрамуральная миома, выступающая в полость менее 50%
другой	3	Интрамуральная миома,

		контактирующая с эндометрием
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозно-интрамуральная, выступающая в полость брюшины менее 50%
	6	Субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины более 50%
	7	Субсерозная миома на ножке
	8	Специфическая миома (например, цервикальная)
Гибридный Вовлечены как эндометрий, так и серозная оболочка. В коде указываются две цифры через «дефис».		

По МКБ-10

- D 25 Лейомиома матки
- D 25.0 Подслизистая лейомиома матки
- D 25.1 Интрамуральная лейомиома
- D 25.2 Субсерозная лейомиома
- D 25.9 Лейомиома неуточненная
- D 26 Другие доброкачественные новообразования матки

Клиника.

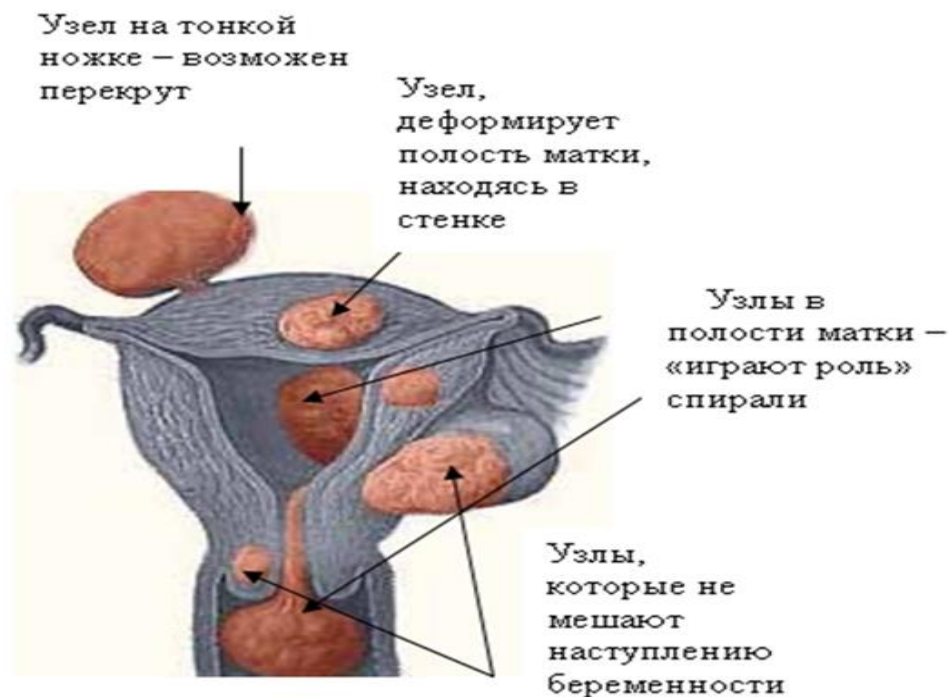
Миома матки длительной время может протекать **без выраженных клинических проявлений.**

Клиническое течение миомы матки зависит от

- возраста пациентки,
- анатомического строения опухоли,
- ее локализации,
- сопутствующих заболеваний,
- индивидуальных особенностей течения болезни.

Подбрюшинные опухоли небольших размеров могут иметь бессимптомное течение, женщины не предъявляют никаких жалоб, менструальная функция не нарушена. У большого числа больных даже при значительной величине опухоли никаких симптомов заболевания не наблюдается.

Основными **симптомами миомы матки** являются кровотечение, боли, сдавление соседних органов, бесплодие.



Кровотечения чаще носят характер аномальных маточных кровотечений по типу ОМК и межменструальных маточных кровотечений (ММК). Маточные кровотечения, наблюдаемые у 70% больных, являются наиболее частой причиной оперативного вмешательства при миоме матки. При наличии множественной миомы матки с интерстициальным расположением узлов происходят растяжение полости матки и увеличение менструирующей поверхности. Вследствие этого увеличивается количество крови, теряемой во время менструации. Кроме того, нарушается сократительная способность матки. Особенно сильные кровотечения возникают при миомах матки с центрипетальным ростом и подслизистым расположением узлов. Для такого расположения миом характерны не только длительные обильные менструации, но и наличие межменструальных кровотечений. Причинами кровотечений могут быть нарушение процесса отторжения функционального слоя эндометрия, замедление регенерации кровотокающей поверхности матки после десквамации функционального слоя, что наблюдается при хроническом базальном эндометрите, сопутствующем миоме матки; нарушение **целости капсулы опухоли или некроз узла**. Кровотечения постепенно нарастают, что во многих случаях приводит к **анемии**, при этом содержание гемоглобина падает до очень низких цифр. Хроническая постгеморрагическая анемия нарушает деятельность сердечно-сосудистой системы, вызывает обмороки, головокружение, слабость, быструю утомляемость.

Аномальные кровотечения при миоме матки могут быть обусловлены нарушением функции яичников, что подтверждается нередко выявляемой гиперплазией эндометрия.

Маточное кровотечение может быть обусловлено также сопутствующей патологией, весьма частой при миоме матки: стромальной гиперплазией яичников, кистозной дегенерацией их, воспалением придатков матки, внутренним эндометриозом, гормонпродуцирующими опухолями яичников.

Появление кровотечения у женщин с миомой матки в постменопаузе почти всегда

свидетельствует о патологии яичников (феминизирующая опухоль, стромальная гиперплазия яичников) или эндометрия (рак, гиперплазия).

Болевой синдром вызывается натяжением связочного аппарата матки, растяжением ее брюшинного покрова, а также давлением растущей опухоли на окружающие органы. При миоме матки с центрипетальным ростом и подслизистым расположением узла боли могут носить схваткообразный характер. При неосложненных миомах болевой синдром выражен слабо, однако, при появлении осложнений в виде **некроза, перекручивания ножки** миоматозного узла, **рождении подслизистого миоматозного узла** на ножке боли могут стать доминирующим симптомом, носить резкий, нарастающий характер.

Субсерозные узлы нередко растут непосредственно под брюшиной, соединяясь с маткой тонкой ножкой. Такие узлы очень подвижны и легко подвергаются перекручиванию. Частота некроза миомы матки составляет около 7% и проявляется клиникой острого живота. К асептическому некрозу почти всегда присоединяется инфекция, проникающая в узел гематогенным или лимфогенным путем, что может привести к разлитому перитониту и генерализованной инфекции (сепсису).

При наличии миоматозного узла, расположенного по задней стенке матки, самым частым клиническим симптомом является **ноющая боль** в крестце и пояснице.

Давление на соседние органы зависит от расположения и направления роста узлов. Так, исходящие из передней стенки матки узлы даже небольших размеров давят на мочевой пузырь, вызывая дизурические явления (учащенное или затрудненное мочеиспускание). Интралигаментарно расположенные опухоли вызывают сдавление мочеточников с последующим развитием гидроуретера, гидронефроза и пиелонефрита. Давление на прямую кишку обуславливает нарушение функций желудочно-кишечного тракта (запоры, затрудненная дефекация).

Бесплодие. Миома матки может быть причиной бесплодия в случаях, когда опухоль локализована в полости матки и достаточно велика, чтобы перекрыть трубы, препятствуя тем самым проходимости яйцеклетки. Субмукозная миома матки может вызывать частые сокращения мускулатуры матки, что создает крайне неблагоприятные условия для прикрепления яйцеклетки на слизистую матки. У многих больных имеет место ановуляция или неполноценность второй фазы цикла, что также обуславливает бесплодие.

Грозным, но редким осложнением является **разрыв кровеносного сосуда миомы** с кровотечением в брюшную полость. Прослеживается причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжести, иногда причины выявить не удается. Предрасполагающим фактором оказывается беременность. Характерны внезапная резкая боль кинжального характера и признаки внутрибрюшного кровотечения с развитием шока, коллапса. Диагноз устанавливается интраоперационно.

Особенность клинических проявлений миомы – **сочетание ее с другими заболеваниями и системными изменениями в организме**. Миома матки – болезнь дезадаптации. Заболевание полисистемно: сочетается с

- ожирением (64%),
- гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%),
- заболеваниями желудочно-кишечного тракта (40%),

- щитовидной железы (4,5%)
- неврозами (11%)
- патологией молочных желез (86%).

Закономерно, что системные изменения в организме накапливаются с возрастом, усугубляются также клинические проявления миомы матки.

Быстрый рост миоматозных узлов в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48-60% больных. Фоном для этого являются:

- преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация;
- нарушение корреляционной зависимости между синтезом стероидных гормонов в яичниках и гонадотропной стимуляцией;
- избыточная масса тела, обеспечивающая внегонадный синтез эстрогенов;
- заболевания печени
- хронические болезни кишечника, обеспечивающие энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов
- сформировавшиеся рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии
- хронические воспалительные процессы гениталий
- длительное отрицательное влияние факторов окружающей среды
- воздействие наследственных факторов.

Быстрый рост узлов в совокупности с АМК, гиперпластическими процессами эндометрия и развитием хронической **постгеморрагической анемии** у пациенток являются показанием к гистерэктомии.

При миоме матки в 2-2,5 раза чаще, чем в популяции, развивается **климактерический синдром**, что отражает истощение защитно-приспособительных механизмов. Тяжелое течение климактерического синдрома у больных с миомой матки наблюдают у каждой второй пациентки – **расплата за отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – нереализованный репродуктивный потенциал, аборты, неадекватная контрацепция, множество перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза.**

Менопауза наступает на 1-3 года позже у больных с миомой матки, чем у здоровых женщин. С наступлением менопаузы прогрессивно уменьшаются размеры матки, с сохранением узлов, которые не способны уменьшаться в силу особенностей стромального компонента. **Онкологическую настороженность** должны вызывать женщины, вступающие в менопаузу с большими размерами опухоли, узлами субмукозной локализации или с центрипетальным ростом, с рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия, при сочетании миомы матки и аденомиоза II-III степени, при отсутствии регресса миомы, существующей на фоне длительной возрастной инволюции матки. Этот вариант особенно опасен, так как пролиферативные процессы в миоматозных узлах гормонально независимы. Такие миомы являются этапом на пути появления саркомы. К осложнениям миомы матки относится ее **малигнизация** (0,6-1%).

Беременность и миома матки. Сочетание миомы матки и беременности встречается у 3-4% больных. При небольших размерах опухоли беременность обычно донашивается до срока нормальных родов, и родоразрешение происходит через естественные родовые пути. Однако, у ряда больных во время беременности рост

миомы матки значительно ускоряется, что может приводить к различным осложнениям во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Наиболее частыми из них являются

- угроза прерывания беременности,
- самопроизвольные выкидыши,
- преждевременные роды.

Часто у беременных с миомой матки наблюдаются

- преэклампсия,
- неправильные положения и предлежания плода,
- проявления плацентарной недостаточности (задержка развития и гипоксия плода),
- преждевременное и раннее излитие околоплодных вод,
- аномалии родовой деятельности (чаще слабость родовой деятельности). В послеродовом и раннем послеродовом периодах значительно **повышается частота гипотонических кровотечений, наблюдается замедленная инволюция матки.**

Наиболее опасны **некротические изменения в узлах**, которые могут происходить как во время беременности, так и в послеродовом периоде. У больных с миомой матки во время беременности отмечается значительное снижение кровотока в матке, особенно выраженное в области межмышечного миоматозного узла, повышение сосудистого тонуса, преимущественно в сосудах малого калибра, выраженное затруднение венозного оттока, снижение скорости кровенаполнения артериального и венозного русла, что ведет к развитию некроза узла.

Диагностика.

- **Бимануальное исследование**(в том числе ректовагинальное).

Диагностика миомы матки, как правило, несложна и проводится на основании бимануального исследования. Пальпируется плотная, увеличенная в размерах матка с неровной или гладкой поверхностью, чаще безболезненная и подвижная. При наличии некроза узла при пальпации обнаруживается локальная болезненность. Подвижность опухоли может быть ограничена из-за ее размеров, а также вследствие сопутствующего спаечного процесса в полости малого таза. При рождающемся или родившемся субмукозном узле опухоль определяется в канале шейки матки или во влагалище при осмотре в зеркалах. В этом случае следует обвести пальцем шейку матки, чтобы не спутать с миомой шейки матки.

- **УЗИ малого таза и брюшной полости** –трансвагинальное(«золотой стандарт») с цветовым доплеровским картированием (ЦДК)

На основании акустических признаков эхографии представляется возможность не только топической диагностики миоматозных узлов, но и их структуры, гемодинамики и соответственно выраженности пролиферативных процессов, дифференциации с другой патологией миометрия (аденомиоз, саркома). **Современные 3/4D – технологии** позволяют получить дополнительную информацию по пространственной локализации в отношении полости матки узлов. **Эхогистерография** на фоне инсталлированной жидкости и разведения стенок полости матки существенно расширяет возможности контурирования узла, детализируя его локализацию в полости матки. Эхография с цветовым

доплеровским картированием (ЦДК) оценивают качественные и количественные параметры кровотока узла, что позволяет предположить гистотип опухоли.



- **Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография**

В настоящее время рентгенологические исследования, используемые ранее для визуализации патологии матки и ее придатков имеют исторический характер, вследствие возникновения других современных лучевых методов исследования.

- ✓ **Гистеросальпингография** помогает обнаружить субмукозный узел и миому с центрипетальным ростом. При этом определяется деформация полости матки и дефект наполнения. Кроме того, данный метод позволяет определить проходимость маточных труб, что важно у женщин с бесплодием.



- ✓ **Спиральная/мультиспиральная компьютерная томография (СКТ)**

С введением рентгеноконтрастных средств можно получить данные о состоянии сосудов малого таза, что очень важно для выявления основного питающего сосуда при планировании рентгенохирургического лечения миомы эмболизацией маточной артерии.

- ✓ **Магнито-резонансная томография (МРТ)**

Можно выявить 5 типов миоматозных узлов:

1. С однородным гипоинтенсивным МР-сигналом, аналогичным скелетным мышцам
2. С неоднородной преимущественно гипоинтенсивной структурой, но с участками гиперинтенсивных включений за счет дегенерации с формированием отека и гиалиноза
3. С изоинтенсивным МР-сигналом. Аналогичным ткани миометрия, за счет малого

содержания коллагена

4. С высоким МР-сигналом за счет кистозной дегенерации
5. С варьирующим МР-сигналом на T2ВИ и высоким, с различной степенью интенсивности, на T1ВИ при дегенеративных изменениях с кровоизлиянием.

- **Гистероскопия, офисная гистероскопия –гистерорезектоскопия**

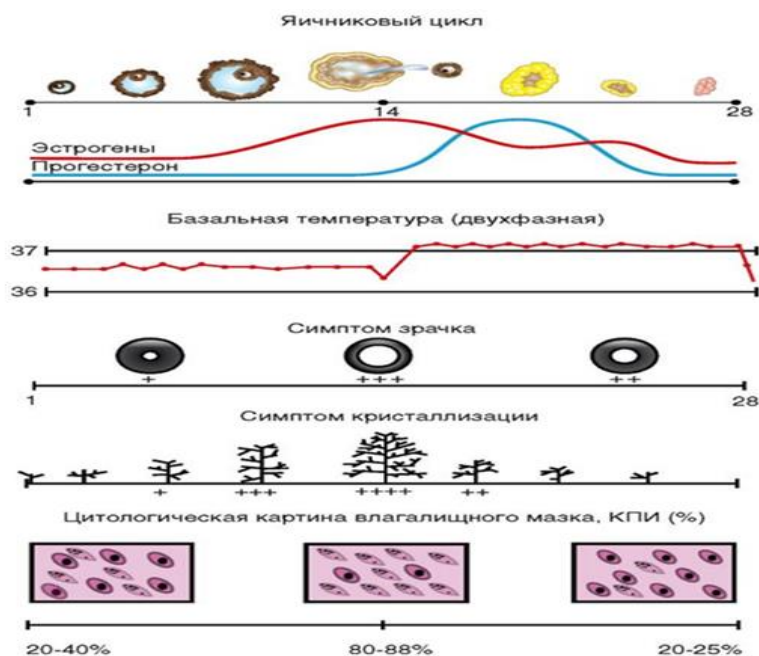
При гистероскопии осматривается визуально вся полость матки в водной среде. Данный метод позволяет обнаружить субмукозный узел и миому с центрипетальным ростом и взять прицельную биопсию для гистологического исследования.

- **Лапароскопия**

для диагностики субсерозных узлов

- **Тесты функциональной диагностики**

Важное значение в диагностике миомы матки и определении тактики лечения имеют изучение гормональной активности яичников (тесты функциональной диагностики), определение уровня стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников, тропных гормонов.



- **Аспирационная биопсия эндометрия**
- **Раздельное диагностическое выскабливание матки**
- **Цистоскопия, цистометрия (при поражении мочевого пузыря)**
- **Экскреторная урография**

Дифференциальная диагностика

Миому матки следует дифференцировать с

- ✓ аномальными маточными кровотечениями,
- ✓ гиперпластическими процессами эндометрия,
- ✓ раком тела матки,
- ✓ саркомой,
- ✓ эндометриозом,
- ✓ маточной и внематочной беременностью,

- ✓ опухолью яичников.
- Дифференциальная диагностика субмукозной миомы матки с аномальными маточными кровотечениями и гиперпластическими процессами эндометрия основана на данных бимануального исследования, УЗИ, гистероскопии с биопсией, гистерографии, диагностического выскабливания полости матки.
- При наличии длительных кровянистых выделений приходится различать миому и рак тела матки. Следует иметь в виду, что эти заболевания могут сочетаться. Проведение дополнительных исследований (гистерография, гистероскопия, диагностическое выскабливание) позволяют уточнить диагноз. Для саркомы характерен быстрый рост опухоли, ациклические кровотечения, анемия, выраженный интоксикационный синдром.
- При бимануальном исследовании для саркомы характерно чередование участков уплотнения и размягчения матки.
- В дифференциальной диагностике с миомой матки решающее значение имеет лапароскопия или гистероскопия с прицельной биопсией, а также диагностическое выскабливание полости матки. В дифференциальной диагностике миомы матки и эндометриоза тела матки помогают данные УЗИ, гистероскопии и гистерографии.
- Ультразвуковая картина аденомиоза характеризуется ячеистым строением стенки матки, неоднородностью ЭХО-плотности, отсутствием четкой границы между эндометрием и миометрием, утолщением стенок матки.
- При гистероскопии, выполненной на 5-7 дни менструального цикла, на фоне неизменной розовой слизистой обнаруживаются гетеротопии бордового цвета, из которых может истекать кровь. При гистерографии, также выполненной на 5-7 дни менструального цикла, при аденомиозе определяются законтурные тени.
- Миому матки приходится дифференцировать от беременности, при которой матка мягковатой консистенции. Следует обращать внимание на достоверные и вероятные признаки беременности. Ультразвуковое исследование помогает определить плодное яйцо в полости матки или вне ее (при внематочной беременности). Проводят тест на беременность с определением хорионического гонадотропина в крови или в моче.
- Большие дифференциально-диагностические сложности возникают при наличии подбрюшинной миомы матки на тонкой ножке. В таких случаях следует дифференцировать подбрюшинную миому матки от кисты яичника. Миоматозный узел имеет более плотную консистенцию и узловатую поверхность. Опухоли яичников – шаровидные или овальные образования тугоэластичной консистенции с гладкой поверхностью, они, как правило, четко пальпируются отдельно от матки.
- Трудно дифференцировать миому матки от доброкачественных опухолей яичников при наличии спаечного процесса или при раке яичника, когда опухоли спаяны в единый конгломерат.

Лечение. Тактика ведения больных с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых мини-инвазивных подходов. Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения.

Все миомы подлежат лечению тем или иным способом.

При выборе методики терапии имеет значение их размер, изменение объема в течение периода наблюдения, их количество, расположение, возраст пациентки, желание сохранить фертильность

Показания к хирургическому лечению 15% больных

- Обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии
- Хроническая тазовая боль, значительно снижающая качество жизни
- Нарушение нормального функционирования соседних с маткой внутренних органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники)
- Большой размер опухоли (более 12 нед беременной матки)
- Быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 4 нед беременности в течение 1 года)
- Рост опухоли в постменопаузе
- Подслизистое расположение узлов миомы
- Межсвязочное и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы
- Нарушение репродуктивной функции
- Бесплодие при отсутствии других причин

Экстренная операция необходима при:

- Спонтанной экспульсии («рождении») подслизистого миоматозного узла
- Дегенеративных изменениях в опухоли вследствие нарушения кровообращения, сопровождающихся признаками инфицирования и возникновением симптоматики «острого живота»
- Неэффективности проводимой терапии

Объем хирургического лечения. Решение об объеме операции и доступе должна принимать сама пациентка совместно с хирургом(лечащий врач), подписывая информированное согласие и осведомлении о возможности осложнений.

1. Консервативная миомэктомия:

- субмукозный узел на ножке
- субсерозный (на ножке)
- энуклеация узлов

Консервативная миомэктомия

Эта операция проводится для сохранения генеративной или менструальной функций женщины. Имеется ряд положений, которых следует соблюдать при выполнении консервативной миомэктомии. Прежде всего после вскрытия брюшной полости следует оценить возможность проведения этой операции. Если матка «нафарширована» миоматозными узлами различной величины, то, может быть, следует отказаться от вмешательства. Если же решено произвести операцию консервативной миомэктомии, то надо попытаться сделать на матке как можно меньше разрезов. Их следует производить по ходу мышечных волокон с целью наименьшей травматизации.

По поводу миомы матки выполняют энуклеацию узлов матки путем чревосечения или влагалищным доступом.

Не являясь патогенетически обоснованным методом, консервативные операции по поводу миом матки сопряжены с большим риском возникновения рецидивов заболевания (по данным различных авторов, от 12 до 14%). Однако, после консервативно-пластических операций на матке многие женщины беременеют и

рожают, что вполне оправдывает проведение вмешательств подобного рода.

Показанием к консервативной миомэктомии является молодой возраст женщины (до 37, в редких случаях 40 лет). Практически почти при любом расположении миоматозных узлов можно выполнить консервативную операцию.

К консервативной миомэктомии имеются следующие противопоказания:

1. **Общее тяжелое состояние и резкая анемизация.** Это положение обуславливается тем, что проведение консервативной миомэктомии требует значительного времени и сопровождается большой кровопотерей. Исключение составляют те случаи, когда имеет место миома матки на ножке или подслизистый миоматозный узел, который можно удалить влажалищным путем. При опухоли большого размера и тяжелой экстрагенитальной патологии не следует выполнять консервативную миомэктомию даже у молодых женщин, исходя из того, что после нее нередко рецидивы и не следует подвергать женщину опасности проведения операции в дальнейшем.
2. **Рецидив миомы матки.** После консервативной миомэктомии, как правило, развивается обширный спаечный процесс, который осложняет последующую операцию. Повторные операции всегда технически значительно сложнее. Кроме того, при рецидиве миомы матки, особенно если проводилась профилактика его, становится ясно, что консервативные методы лечения неэффективны.
3. **Возраст женщины.** Если он не позволяет рассчитывать на сохранение репродуктивной функции, т.е. приближается к 40 годам, то не следует производить консервативную операцию. Однако, у молодых женщин консервативную операцию нередко выполняют и для сохранения менструальной функции, так как известно, что удаление рецепторного органа – матки – приводит впоследствии к нарушению функции яичников.
4. Сопутствующий **воспалительный процесс** органов малого таза, так как в этих случаях можно ожидать тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Исключение могут составлять молодые бездетные женщины. В этих случаях в послеоперационном периоде показаны терапия антибиотиками широкого спектра действия и дренирование брюшной полости.
5. Дистрофические изменения в опухоли (**некроз ее узлов**). Следует воздержаться от консервативной миомэктомии во избежание осложнений в послеоперационном периоде. В редких случаях, если женщина молодая и не имеет детей, то назначают мощную антибактериальную терапию и проводят тщательное наблюдение.
6. **Злокачественная опухоль.** После удаления миоматозных узлов их следует направить на срочное гистологическое исследование и только после получения его результатов окончательно решить вопрос об удалении или оставлении матки. При предраковом состоянии эндометрия или шейки матки, а также при сочетании миомы матки со злокачественными опухолями яичников или с диффузной формой внутреннего эндометриоза консервативная миомэктомия противопоказана.

Техника операции. После вскрытия брюшной полости щипцами Мюзо захватывают ткань матки над узлом или миоматозный узел. Затем скальпелем производят разрез тканей матки. Узел захватывают пулевыми щипцами и вылушивают тупым или острым путем. Большое значение имеет ушивание ран на матке после удаления узлов. Не должно оставаться полостей, где бы в послеоперационном периоде могла скапливаться кровь. Наличие гематом может свести на нет проведенную операцию. Для ушивания раны на матке следует пользоваться рассасывающими нитями и

круто изогнутыми иглами. Ушивание ложа узла производят в несколько этажей. Необходимость вскрытия полости матки во время консервативной миомэктомии не должна служить препятствием к операции, при восстановлении целостности полости матки швы надо накладывать таким образом, чтобы сопоставить края слизистой оболочки, но не прокалывать их во избежание эндометриоза в дальнейшем. Если имеется миоматозный узел на ножке, то ее перевязывают лигатурой и пересекают между двумя зажимами, а затем удаляют узел. При наличии подслизистой миомы матки небольшого размера операцию следует проводить влагалищным путем. После расширения цервикального канала, узел захватывают пулевыми щипцами и низводят. Ножку его после исследования пальцем полости матки отсекают ножницами с изогнутыми браншами или откручивают, после чего производят выскабливание полости матки.

При **рождающемся или родившемся субмукозном миоматозном узле** во влагалище вводят ложкообразное зеркало, шейку матки захватывают пулевыми щипцами и низводят. Узел захватывают пулевыми щипцами и откручивают. Иногда приходится пересекать ножку узла длинными ножницами. В редких случаях возникает необходимость наложения шва на отсеченную ножку. Поскольку канал шейки матки раскрыт, есть возможность пережать и обшить кровоточащий участок. Можно коагулировать его или импрегнировать биологическим клеем.

Реабилитация после консервативной миомэктомии. На первом этапе применяют сочетанный электрофорез йода и цинка синусоидальными модулированными токами в выпрямленном режиме в течение 4 недель. По влиянию на стероидогенез эти микроэлементы являются синергистами, поскольку первый из них снижает избыточную продукцию эстрогенов в яичниках, а второй усиливает функциональную активность желтого тела.

Общие радоновые ванны и вагинальные орошения концентрации 80 нКи/л назначают в следующей последовательности. Сначала проводят вагинальные орошения при температуре 36°C продолжительностью 10-15 минут, после чего назначают общую радоновую ванну той же концентрации, температуры и продолжительности. Процедуры проводят два дня подряд, затем следует день отдыха, на курс лечения 12-14 процедур. При лечении больных с миомой матки радоновой водой происходит восстановление нормальных гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, рецепции эндо- и миометрии, а также ликвидация воспаления, отека и венозного застоя. Кроме того, радоновая вода оказывает седативное действие на центральную и вегетативную нервную систему.

2. Ампутация матки, ее можно выполнить после подтверждения состояния шейки матки (кольпоскопия, биопсия по показаниям).

Надвлагалищная ампутация матки. После вскрытия брюшной полости проводится ревизия органов малого таза, матка выводится в операционную рану при помощи пулевых щипцов. Накладывают зажимы на круглые связки матки, собственные связки яичников и маточные трубы с обеих сторон таким образом, что первый зажим «впивается» в матку, а второй располагается на расстоянии 1-1,5 см от первого. Связки и маточные трубы пересекают и лигируют с помощью кетгута или синтетических нитей и лигатуру берут на зажим. Вскрывают пузырно-маточную складку и отсепааровывают ее книзу тупым путем вместе с мочевым пузырем. Отсепааровывают с обеих сторон сосудистые пучки, накладывают на них зажимы на

уровне внутреннего зева и отсекают. Лигируют сосудистые пучки синтетическими нитями или хромированным кетгутом. Тело матки клиновидно отсекают от шейки скальпелем. Культю шейки матки обрабатывают спиртовым раствором йода или этиловым спиртом. На шейку матки накладывают три или четыре шва кетгутом. Затем производят перитонизацию кетгутом или синтетической нитью, стремясь наложить непрерывную тонкую нить, начиная от задней поверхности шейки матки. Затем швами типа кисетных с обеих сторон погружают культи связок между листками широких связок. Проверяют и осушают брюшную полость. Зашивают переднюю брюшную стенку. Препарат направляют на гистологическое исследование.

Гистерэктомия (Экстирпация матки)

Перед тем, как доставить больную в операционную, влагалище и шейку матки обрабатывают этиловым спиртом. Во влагалище вводят стерильный тампон, который удаляют перед вскрытием влагалища во время операции. В мочевого пузырь на время операции вводится катетер.

Операцию начинают так же, как надвлагалищную ампутацию матки. При оставлении придатков матки накладывают отдельные зажимы на круглую связку, маточную трубу и собственную связку яичника. Связки рассекают и лигируют. При удалении придатков зажимы накладывают на воронко-тазовую и круглую связки. После наложения зажимов на ребра матки рассекают листки широких связок, затем брюшину пузырно-маточного углубления. Мочевой пузырь при помощи изогнутых ножниц и тупфера отделяют от шейки матки и отодвигают до области влагалищного свода. Матку оттягивают влево, выделяют из клетчатки сосудистый пучок, предварительно рассекая задний листок широкой связки до уровня внутреннего зева, накладывают зажим на сосуды у шейки матки, контраклемму на сосуды значительно выше по ребру матки. Сосудистый пучок рассекают и лигируют, концы лигатур срезают. Затем ту же манипуляцию производят с другой стороны. Матку оттягивают к лону и на крестцово-маточные связки около места их отхождения накладывают зажимы, пересекают и лигируют. Удаляют тампон из влагалища, матку оттягивают вверх, а отсепарованный мочевой пузырь отодвигают зеркалом вниз, обнажая стенку влагалища в области переднего свода. Передний свод захватывают зажимом и вскрывают ножницами или скальпелем. Во влагалище вводят марлевый тампон, смоченный этиловым спиртом (его удаляют на операционном столе после окончания операции). Шейку матки отсекают от влагалищных сводов. Перитонизацию после экстирпации матки производят различными способами. Переднюю стенку влагалища обшивают вместе с брюшиной пузырно-маточной складки, а заднюю – с брюшиной прямокишечно-маточного углубления. Культи связок с обеих сторон кисетными швами погружают в параметрий. При этом влагалище остается открытым и играет роль естественного дренажа. Максимум через 12 часов произойдет склеивание стенок влагалища. Можно наглухо зашить влагалище и над этим швом соединить брюшину пузырно-маточной складки и прямокишечно-маточного углубления.

Доступ:

- *Лапаротомический*

- **Влагалищный доступ** для влагалищной гистерэктомии при условии: достаточная емкость влагалища и подвижность матки, небольшая величина и масса опухоли (менее 16 нед. и 700 гр.), отсутствие выраженного спаечного процесса в полости таза и необходимости сочетанных операций на придатках матки или органах брюшной полости.
- **Лапароскопический**
- **Гистероскопический–гистерорезектоскопия**

ЭМА- эмболизация маточных сосудов

Многие больные в категорической форме отказываются от хирургического или гормонального лечения, что обусловлено психоэмоциональным статусом пациентки или желанием сохранения собственной репродуктивной функции. Миниинвазивность эндоваскулярного вмешательства, проводимого под местной анестезией, эффективность метода, приводящего к уменьшению или исчезновению симптомов миомы матки. Сохранение репродуктивной функции женщины – важные и определяющие факторы для самих пациенток.

- Преимущество - без открытой хирургической операции пациентке **сохраняется матка**, при этом все миомы лечатся одномоментно
- К недостаткам относятся проявления постэмболизационного синдрома, возможные реакции на контрастное вещество и недостаточность данных об отдаленных результатах ЭМА в сравнении с другими методами лечения
- Техника выполнения: Для эмболизации применяют частицы PVA (поливиниловый спирт) – суспензионное искусственное эмболизирующее вещество введением в просвет сосуда при селективной катетеризации.
- Наблюдаемые изменения узлов после ЭМА – уменьшение объема узлов на 50-60%, количество наступивших беременностей – 33%.

Технология MRgFUS

MRgFUS – это технология неинвазивной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем МРТ.

Процедура выполняется на специальной установке, генерирующей высокоинтенсивный ультразвук, объединенный в единую систему с высокопольным МРТ. Высокоинтенсивный ультразвук является лечебным агентом. МРТ служит средством контроля, навигации и термометрии в режиме реального времени.

В результате короткого воздействия энергии ультразвука, в патологическом участке внутри организма, ткань, которая находится в фокусе US-луча, нагревается до температуры, **необходимой для ее термической деструкции**, но при этом ткани, окружающие фокус, остаются интактными.

В 2009 году в России зарегистрирована эта технология (ФС№2009/372)

Метод эффективен при лечении типичных миом матки и неэффективен при «клеточных» миомах и узлах с деструктивными изменениями

Медикаментозная консервативная терапия должна быть направлена на решение следующих задач:

- Замедление роста миоматозных узлов
- Инволюция матки
- Устранение симптомов, например, АМК и анемии
- **При бессимптомном течении миом, за исключением больших размеров опухолей, нет оснований для назначения лекарственных средств**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

- В настоящее время используются: ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, пироксикам.
- НПВС снижают активность ЦОГ-2 (циклооксигеназа) и уровень простагландинов, содержание которых повышено у женщин с избыточной менструальной потерей, они также эффективны при дисменорее (болях).

Транексамовая кислота

В качестве негормональных препаратов 1-линия при АМК применяют антифибринолитики, в частности транексамовую кислоту. Транексам относят к синтетическим ингибиторам фибринолиза и вследствие структурного сходства с лизином способна по конкурентному типу блокировать процесс активации тромбина, оказывать системный гемостатический эффект. По механизму действия подобна амикапроновой кислоте, но превосходит ее по эффективности в 20-30 раз. Оптимальная суточная доза составляет 3,9-4,0 г., длительность приема до 5 дней. Транексам способствует снижению менструальной кровопотери на 40,4%.

Агонисты гонадотропин релизинг-гормона (аГнРГ)

- Индуцируют гипоестрогенное состояние, обусловленное подавлением гипофизарно-яичниковой функции.
- Сокращают размеры узла, но после отмены препарата миома вновь начинает расти и уже через 6-12 месяцев достигает своего первоначального размера
- Положительный эффект терапии непродолжительный, также имеют побочные эффекты менопаузы.

Лейпролид ацетат, Трипторелин, Гозерелин

Ингибиторы ароматазы

- **Стероидного типа – эксеместран**
- **Нестероидного типа – летрозол, анастрозол**
- Механизм действия связан с ингибированием ароматазы в периферических тканях, что приводит к снижению синтеза эстрогена, а затем эстрадиола из андрогенов.
- Показанием к применению: ранние стадии рака молочной железы
- Имеются единичные исследования о эффективности ингибиторов ароматазы в лечении миомы матки

Прогестагены

- ***Прогестагены*** оказывают как центральное действие, блокируя гипоталамо-

гипофизарно-яичниковую ось, уменьшая при этом секрецию стероидных гормонов яичниками, так и непосредственное влияние на эндометрий, вызывая его децидуализацию и секреторную трансформацию эпителиальных клеток, приводя в конечном счете к его атрофии при использовании в непрерывном режиме.

- **Прогестегены** активируют фермент 17-бета-гидростероид-дегидрогеназу типа 2, преобразующий эстрадиол в менее активный эстрон.
- **Прогестагены** оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландина E2.
- Не уменьшают размеры миомы матки
- **Левоноргестрел**(внутриматочная спираль Мирена с 52 мг левоноргестрела)снижает чувствительность эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывает значимое антипролиферативное действие.
- Перорально назначаемые прогестагены уменьшают симптомы.
- Эффективность лечения прогестагенами зависит от режима их назначения:
- ✓ При циклическом режиме (с 14-го по 26-й день цикла) эффективность составляет 0-20%
- ✓ При 21-дневном режиме (с 5-го по 26-й день цикла) - 30-50%
- Использование прогестагенов в составе низкодозированных КОК снижает симптоматику на 40 - 50%
- Нет данных о преимуществах непрерывного режима применения прогестагенов
- При наличии субмукозной миомы матки терапия прогестагенами нецелесообразна.

Таким образом, **прогестагены не оказывают влияния** на стабилизацию или уменьшение роста миоматозных узлов, но их используют на протяжении непродолжительного времени в качестве лекарственных средств для уменьшения объема АМК и повышения уровня гемоглобина (предоперационная подготовка). А также для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, сопряженных с миомой матки.

Модуляторы рецепторов прогестерона

- Около 90% клеток миомы экспрессируют рецепторы прогестерона, который стимулирует в клетках выработку факторов роста и ингибитора апоптоза.
- Модуляторы РП подавляют рост миомы матки и могут приводить к ее регрессии
- Агонисты прогестерона - прогестагены
- Агонисты прогестерона – антипрогестины или антигестагены – мифепристон
- Вещества со смешанным действием агонистов и антагонистов прогестерона – селективные модуляторы РП – СМРП: улипристал ацетат, азоприснил

Селективные модуляторы (СМРП) прогестероновых рецепторов (МРП)

МРП 1 поколения – **мифепристон/гинестрел**- связывает прогестероновые рецепторы, исключая влияние эндогенного прогестерона

- Антигестагены обеспечили доказанное преимущество медикаментозного лечения, воздействуя на ключевой фактор патогенеза миомы

МИФЕПРИСТОН/ГИНЕСТРЕЛ (50,0 мг) - блокатор рецепторов прогестерона (mifepristone 50 mg)

- Новые возможности консервативной терапии миомы матки (размером до 12 недель беременности)
- Высокая эффективность
- уменьшение размеров матки и миоматозных узлов до 47-58%
- уменьшение интенсивности кровообращения в миоматозных узлах на 35-40%
- Хорошая переносимость
- Отсутствие отрицательного влияния на эстроген-зависимые органы
- Возможность сохранить репродуктивную функцию

В настоящее время медикаментозную терапию применяют обычно с целью предоперационной подготовки, однако с недавнего времени все чаще стала звучать более **амбициозная цель – возможный отказ от оперативного лечения**

ЭСМИЯ – СМПР II поколения

- Молекула улипристала ацетата (УПА), представляющая СМПР II поколения - качественно новый вид препаратов.
- Улипристал ацетат обладает стероидной структурой, оказывает избирательное тканеспецифичное воздействие на прогестероновые рецепторы.
- При этом в тканях УПА может действовать и как агонист, и как антагонист, что позволяет достичь желаемого результат с минимальными побочными эффектами.
- Действие СМПР в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники-матка» происходит на уровне гипофиза и подавляет овуляцию без менопаузального эффекта
- После отмены УПА рост миоматозных узлов **не возобновляется**, потому что молекула стимулирует апоптоз в клетках миомы.
- Важно, что препарат проявляет эффекты только по отношению к клеткам миомы.

В двух формах- улипристала ацетат 5 мг и улипристала ацетат 10 мг.

Повторное назначения 3-месячных курсов терапии позволяют эффективно контролировать кровотечение и уменьшить размеры миомы.

- Улипристала ацетат – инновационная стратегия органосберегающей терапии миомы матки с заявкой на полностью консервативную тактику лечения при небольшом размере миом.
- Позволяет не только отсрочить оперативное вмешательство но и в некоторых случаях вовсе его избежать.

Симптоматическая негормональная терапия:

- антианемическая
- витаминотерапия
- седативная
- противовоспалительная
- рассасывающая терапия

Диспансеризация. В женской консультации активному диспансерному наблюдению подлежат больные:

- 1) с повышенным риском развития миомы матки (частые рецидивы хронического

сальпингоофорита, эндомиометрита, сопровождающиеся обменно-эндокринными нарушениями);

- 2) с нарушением менструального цикла с периода менархе и поздней менопаузой;
- 3) с неоднократными абортами и диагностическими выскабливаниями матки;
- 4) с нарушениями менструального цикла на фоне длительно текущих экстрагенитальных заболеваний;
- 5) с наличием миомы матки и онкологических заболеваний у ближайших родственников;
- 6) с миомой матки в начальной стадии развития (1 раз в 3 месяца);
- 7) после проведенного оперативного и консервативного лечения миомы матки (1-2 раза в год);
- 8) с противопоказаниями к оперативному вмешательству.
 - Выжидательная тактика при случайном обнаружении миомы и отсутствии жалоб
 - Кратность посещения гинеколога - 2 раза в год
 - УЗИ 2 раза в год
 - кольпоскопия по показаниям

Прогноз. Благоприятный.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1. Характерные особенности миомы матки:

- 1) это доброкачественная, гормонально-зависимая опухоль;
- 2) исходит из поперечнополосатой мышечной ткани;
- 3) наиболее часто встречается в пубертатном возрасте и у женщин раннего репродуктивного периода;
- 4) склонна к малигнизации;
- 5) все перечисленное верно.

Эталон ответа: 1.

2. Миома матки:

- 1) имеет определенные патогенетические связи с состоянием рецепторного аппарата миометрия;
- 2) с расположением узла между листками широкой связки относится к атипичной форме;
- 3) считается быстрорастущей при увеличении ее размеров более чем на 5 недель за один год;
- 4) может сопровождаться анемией;
- 5) все перечисленное верно.

Эталон ответа: 5.

3. Миома матки:

- 1) при общих размерах более 12 недель является показанием к оперативному лечению;
- 2) в случаях наступления беременности является противопоказанием для искусственного аборта;
- 3) рассматривается как противопоказание для диагностического выскабливания

полости матки;

- 4) является показанием к химиотерапии;
- 5) может сопровождаться неврологическими расстройствами.

Эталон ответа: 1.

4. Основной клинический симптом подслизистой миомы матки:

- 1) хроническая тазовая боль;
- 2) альгодисменорея;
- 3) АМК
- 4) вторичное бесплодие;
- 5) железодефицитная анемия.

Эталон ответа: 3.

5. Субмукозная миома матки:

- 1) в неотложных случаях обычно проявляется постоянными болями внизу живота;
- 2) может быть диагностирована при ультразвуковом исследовании;
- 3) обычно диагностируется при гистерографии;
- 4) достоверно определяется при влагалищном исследовании;
- 5) является показанием для оперативного лечения.

Эталон ответа: 2, 3, 5.

6. О наличии субсерозной миомы матки можно судить на основании результатов всех перечисленных ниже исследований, кроме:

- 1) трансвагинальной эхографии;
- 2) рентгенотелевизионной гистеросальпингографии;
- 3) гистероскопии;
- 4) зондирования полости матки;
- 5) лапароскопии.

Эталон ответа: 5.

7. Наиболее информативный метод диагностики межмышечной миомы матки:

- 1) влагалищное исследование;
- 2) ультразвуковое исследование;
- 3) гистеросальпингография;
- 4) гистероскопия;
- 5) лапароскопия.

Эталон ответа: 2.

8. Показанием к консервативному лечению миомы матки является:

- 1) интрамуральная форма опухоли;
- 2) субсерозный узел на ножке;
- 3) быстрый рост опухоли;
- 4) нарушение функции соседних органов;
- 5) тяжелая стадия гипертонической болезни.

Эталон ответа: 1.

9. Показанием к оперативному лечению миомы матки является:

- 1) возраст больной старше 40 лет;
- 2) субсерозно-интрамуральное расположение узлов;
- 3) субмукозная форма опухоли;
- 4) нарушение функции соседних органов;
- 5) гиперполименорея, приводящая к анемии.

Эталон ответа: 3, 4, 5.

10. Плановая гинекологическая операция должна проводиться:

- 1) в дни менструации;
- 2) в первую неделю после прекращения менструации;
- 3) в дни ожидаемой менструации;
- 4) накануне менструации;
- 5) выбор дня менструального цикла не имеет значения.

Эталон ответа: 2.

11. Радикальным оперативным вмешательством при миоме матки является:

- 1) надвлагалищная ампутация матки;
- 2) гистерэктомия/экстирпация матки;
- 3) консервативная миомэктомия;
- 4) правильные ответы 1) и 2);
- 5) все ответы правильные.

Эталон ответа: 4.

12. Операция гистерэктомии отличается от ампутации матки удалением:

- 1) верхней трети влагалища и всего лимфатического коллектора, окружающего матку;
- 2) параметральной клетчатки;
- 3) подвздошных лимфатических узлов;
- 4) шейки матки.

Эталон ответа: 4.

13. При ампутации матки маточные сосуды пересекают:

- 1) на уровне внутреннего зева;
- 2) на 1,5 см выше области внутреннего зева;
- 3) на 1,5 см ниже области внутреннего зева;
- 4) в области кардинальных связок.

Эталон ответа: 1.

14. При экстирпации матки с придатками не пересекаются:

- 1) воронко-тазовые связки;
- 2) круглые связки;
- 3) крестцово-маточные связки;
- 4) кардинальные связки;
- 5) маточные концы труб.

Эталон ответа: 5.

15. Оптимальный объем хирургического лечения при наличии миомы матки с расположением узла в шейке:

- 1) ампутация матки;
- 2) консервативная миомэктомия с использованием влагалищного доступа;
- 3) гистерорезектоскопия;
- 4) экстирпация матки;
- 5) хирургического лечения миомы матки такой локализации не проводят.

Эталон ответа: 4.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: Учебник / Б. И. Баисова и др.; под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 432 с. : ил.

2. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048с.
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015, 69с.
4. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. -1024с.: ил.
5. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
6. Гинекология: практикум. / Под ред. Проф. В.Е. Радзинского, М., 2003. - 577с.
7. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М., 2005 - 1151с.

3. ЭНДОМЕТРИОЗ

Цель занятия: изучить этиопатогенез, клинику, диагностику и основные методы лечения генитального эндометриоза различной локализации.

Эндометриоз представляет собой заболевание, возникающее на фоне иммунных и гормональных нарушений и характеризующиеся разрастанием ткани по строению и функции подобной эндометрию за пределами его обычной локализации, т.е. вне полости матки.

Этиология и патогенез.

Существуют три клинически отличные формы заболевания: эндометриоидные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников (эндометриомы) и солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриоидной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы); каждая из трех форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту. Все три формы эндометриоза могут быть вариантами одного патологического процесса или характеризоваться различными механизмами развития, однако их общими гистологическими характеристиками являются: присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток; Ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и, помимо, ретроградной менструации включают: чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неоангиогенез, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространение поражений [3].

До настоящего времени механизм происхождения и развития эндометриоза окончательно не изучен.

Предложено множество теорий гистогенеза эндометриоза. Доминируют две основные теории, объясняющие возникновение данного патологического процесса.

1. Эктопическая трансплантация эндометриальной ткани;
2. Целомическая метаплазия.

Однако, ни одна из этих теорий не в состоянии объяснить развитие эндометриоза в его различных локализациях.

Эктопическая трансплантация эндометриальной ткани (теория имплантации)

Предложена была I.A. Sampson в середине 20-х годов, базируется на предложении, что очаги эндометриоза формируются в результате в обсеменения и (или) имплантации эндометриальных клеток, попавших в брюшную полость путем ретроградного тока через маточные трубы во время менструации. «Ретроградная менструация» встречается у 70-90% женщин. Это подтверждает факт обнаружения эндометриальных клеток в перитонеальной жидкости у 59-79% женщин в период менструации или в ранней фолликулярной фазе.

Попавшие в брюшную полость эндометриальные клетки способны к адгезии и пролиферации. По всей видимости это возможно в условиях функциональной недостаточности клеток – естественных киллеров. Развитие сосудистой сети в очагах эндометриоза индуцируется ангиогенными факторами роста и цитокинами.

Другим примером трансплантационной терапии может служить экстрагенитальная локализация эндометриоза (кишечник, плевральная полость, лимфатические узлы,

головной мозг). Это может служить подтверждением способности клеток эндометрия перемещаться по кровеносным и лимфатическим сосудам и имплантироваться в других органах.

Очевидность ятрогенной диссеминации клеток эндометрия в брюшную полость во время хирургических вмешательств на матке (кесарево сечение, консервативно-пластические операции при миоме, аденомиозе, ампутация или экстирпация матки) не вызывает сомнений. Помимо этого заброс элементов эндометрия в брюшную полость может наблюдаться при выполнении жидкостной гистероскопии, гистеросальпингографии или хромогидротубации во время лапароскопии.

Целомическая метаплазия

Концепция метапластического происхождения эндометриоза (целомическая метаплазия) была разработана R Meyer (1919). Согласно ей, эмбриональные клеточные элементы, расположенные между зрелыми клетками серозного покрова малого таза, могут трансформироваться в эпителий маточно-трубного типа. Другими словами, очаги эндометриоза могут возникать из мультипатентных клеток мезотелия брюшины.

К метапластической концепции относится и так называемый «мюллеров потенциал», согласно которому эндометриоз может развиваться из остатков мюллеровых протоков и первичной почки. Сравнительное изучение зародышевого эпителия яичника и перитонеального мезотелия как у здоровых женщин, так и у больных эндометриозом позволило установить характерные структурные особенности эндометриоидных фокусов, свидетельствующие об их «мюллеровском» происхождении.

В пользу эмбрионального происхождения эндометриоза говорит и частое сочетание последнего с пороками развития мочеполовой системы.

Однако, ни одна из современных концепций развития эндометриоза не может объяснить тяжести течения заболевания у отдельных пациенток, а также причины и механизмы прогрессирования его. В связи с этим, в 2000 г. Rh Koninch была предложена теория эндометриоидной болезни. Это новая концепция, рассматривающая глубокий эндометриоз, как возникновение и развитие доброкачественной опухоли. Согласно этой теории ключевым моментом патогенеза являются изменения на клеточном уровне, характерные для опухолевидных процессов с тенденцией к инвазии.

С опухолевым процессом эндометриоз связывает его способность к инфильтративному росту, метастазированию, отсутствие капсулы, а также наблюдающиеся при этом увеличение онкомаркеров (Ca 125). Однако, при эндометриозе не наблюдается клеточной атипии.

В заключении необходимо подчеркнуть, что гормональные и/или иммунологические нарушения не являются непосредственной причиной формирования эндометриоидных гетеротопий, а лишь способствуют этим процессам, т.е. играют роль факторов, предрасполагающих к возникновению патологического процесса.

Эпидемиология.

Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдает примерно 176 млн. женщин, в основном, репродуктивного возраста (каждая 10-я). Первые проявления заболевания приходятся на тот момент времени, когда женщины получают образование, делают карьеру, строят партнерские отношения или создают семью. Годы изнуряющей боли, бесплодия, sporadической, а иногда полной потери трудоспособности препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей этих женщин в экономической, социальной сфере и в семье, что позволяет отнести эндометриоз к социально значимым

заболеваниям

Классификация

В настоящее время принято выделять генитальный (локализация патологического процесса во внутренних и наружных половых органах) и экстрагенитальный эндометриоз (развитие эндометриoidных имплантантов в других органах и системах организма женщины).

В свою очередь генитальный эндометриоз подразделяется на внутренний (миометрий, интерстициальные отделы маточных труб, перешеек) и наружный (наружные половые органы, влагалище и влагалищная часть шейки матки, ретроцервикальная область, яичники, маточные трубы, брюшина малого таза, связочный аппарат матки).

Эндометриоз яичников, ретроцервикальной области и аденомиоз различают по степени тяжести клинических проявлений.

Классификация внутреннего эндометриоза:

- стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;
- стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои;
- стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. Характерное отличие от миомы матки – отсутствие капсулы и четких границ.

Классификация эндометриoidных кист яичников:

- стадия I – мелкие точечные эндометриoidные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;
- стадия II – эндометриoidная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриoidными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;
- стадия III – эндометриoidные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриoidные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV – двусторонние эндометриoidные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

Классификация эндометриоза ретроцервикальной локализации:

- стадия I – эндометриoidные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II – прорастание эндометриoidной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;
- стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой

кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия, вовлекая дистальные отделы мочевыделительной системы (мочеточники и мочевой пузырь)

Клиника

Клинические проявления во многом зависят от локализации, формы и распространенности данного заболевания. Эндометриоз следует подозревать у женщин со сниженной репродуктивной функцией, нарушением менструальной функции и болезненными менструациями, болями при половой жизни, а также хроническими ноющими и тянущими болями в нижних отделах живота или пояснично-крестцовой области, усиливающимися накануне и во время менструации. Однако клиническое течение эндометриоза может быть и бессимптомными.

Болевой синдром. У женщин репродуктивного возраста дисменорея особенно подозрительна в отношении эндометриоза, если она возникает после нескольких безболезненных регулярных менструаций. Начинаясь в предменструальный период и продолжаясь в течение всего менструального кровотечения, боли причиняют пациентам тяжелые страдания и приводят к снижению, а порой и потере трудоспособности. В некоторых случаях, особенно при распространенных формах, боли могут носить постоянный характер, иррадиировать в крестец, копчик, промежность, задний проход. При ретроцервикальном эндометриозе выраженный болевой синдром появляется при половой жизни, влагалищном исследовании, дефекации.

Среди возможных механизмов возникновения боли необходимо отметить следующее: местное воспаление, высвобождение химических медиаторов боли, глубокое проникновение спаек, скопление в эндометриальных имплантатах крови, результатом чего является болезненное натяжение при физиологическом смещении тканей.

Нарушения менструальной функции наблюдаются в виде дисменореи, гиперполименореи, менорагии, а также мажущих кровянистых выделениях накануне и после менструации.

Указанные нарушения являются одними из основных симптомов внутреннего эндометриоза. У большинства больных может развиваться постгеморрагическая анемия.

Нарушение репродуктивной функции. Связь между эндометриозом и снижением фертильности считается общепризнанной. Так, при умеренной и тяжелой степени распространения эндометриоза снижение репродуктивной функции является следствием нарушения сократительной активности и/или непроходимости фаллопиевых труб; деформации спайками фимбрий; полной изоляции яичников перитонеальными спайками; непосредственного повреждения тканей яичников эндометриоидными кистами, нарушающими созревание и выход яйцеклетки.

Определенную роль в нарушении репродуктивной функции при эндометриозе играют простагландины, секреция которых в тазовой брюшине возрастает, что приводит к лютеолизу желтого тела, увеличению сократительной активности матки и маточных труб; способствует образованию макрофагов, обладающих фагоцитарной активностью в отношении сперматозоидов. Эти процессы отрицательно влияют на механизмы овуляции и имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Эстрагенитальный эндометриоз хотя и протекает чаще бессимптомно, может быть заподозрен при циклическом характере болей или пальпируемой опухоли вне полости малого таза. Эндометриоз, поражающий органы пищеварительного тракта (особенно

толстую и прямую кишку), достаточно распространен и сопровождается циклическими болями различной интенсивности в области живота и поясницы, симптомами раздражения брюшины, циклическими кровотечениями из прямой кишки, запорами и, в ряде случаев, кишечной непроходимостью. При вовлечении в патологический процесс органов мочевыделительной системы клиническая картина характеризуется циклическими болями, дизурией и гематурией. Пневмоторакс, гемоторакс или кровохарканье, совпадающие по времени с менструациями, можно отнести к типичным проявлениям эндометриоза легких.

Эндометриоз пупка может быть диагностирован при наличии болей и циклических кровотечений из пупка.

Диагностика

Необходимо тщательно исследовать вульву, влагалище и шейку матки для выявления любых признаков эндометриоза. При осмотре влагалищной части шейки матки можно обнаружить эндометриoidные очаги различной величины и формы (от мелкоочечных до кистозных полостей 0.7-0.8 см в диаметре различной окраски). В перешейке матки определяются уплотнение, расширение, болезненность; в заднем своде влагалища – инфильтрация, рубцовость, спаечные изменения. Определяются утолщение, напряжение, болезненность крестцово – маточных связок, усиливающаяся накануне и во время менструаций. Наиболее информативным временем для обнаружения глубоко распространенного эндометриоза (более 5 мм под брюшину) прямокишечно – маточного углубления и ректовагинальной перегородки являются дни менструации.

Данные бимануального исследования зависят от формы аденомиоза (узловая или диффузная), его локализации. При узловом эндометриозе может пальпироваться нормальная или немного увеличенная матка с плотными болезненными узлами в области ее углов, тела или дна.

Перед и во время менструации размеры их несколько увеличиваются, матка размягчается, и болезненность резко возрастает. При диффузном аденомиозе величина матки достигает 5-8 недельной беременности и реже больше. Отмечается четкая зависимость величины матки от фаз менструального цикла. Матка приобретает шаровидную форму.

При эндометриозе яичников с одной или обеих сторон пальпируются плотноватые, увеличенные, болезненные и неподвижные яичники или конгломераты придатков матки. Так же как и при аденомиозе, размеры и болезненность конгломерата придатков матки изменялись соответственно фазам менструального цикла.

Эндометриoidные кисты при влагалищном исследовании определяются как болезненные опухолевидные образования овоидной формы различной величины (в среднем 6 - 8 см), тугоэластической консистенции, ограниченно подвижные, расположенные в боковом или заднем своде, спаянные с маткой и брюшиной прямокишечно-маточного пространства.

Эндометриоз ректовагинальной перегородки при влагалищном, а лучше при влагалищно-прямокишечном исследовании определяется в виде плотного болезненного (особенно накануне и во время менструаций) образования (узел) с неровной поверхностью величиной 0,8-1 см и крупнее (до 4-5 см) на задней поверхности перешейка матки. Узел окружен плотной, болезненной инфильтрацией, распространяющейся на переднюю стенку прямой кишки и задний свод влагалища.

Дополнительные методы исследования

Для диагностики эндометриоза широко используют эхографию, гистероскопию,

кольпоскопию, гистеросальпинографию, компьютерную томографию и/или ядерно-магнитный резонанс. Для установления окончательного диагноза наиболее важным является патоморфологическое исследование удаленных тканей и органов.

Кольпоскопия

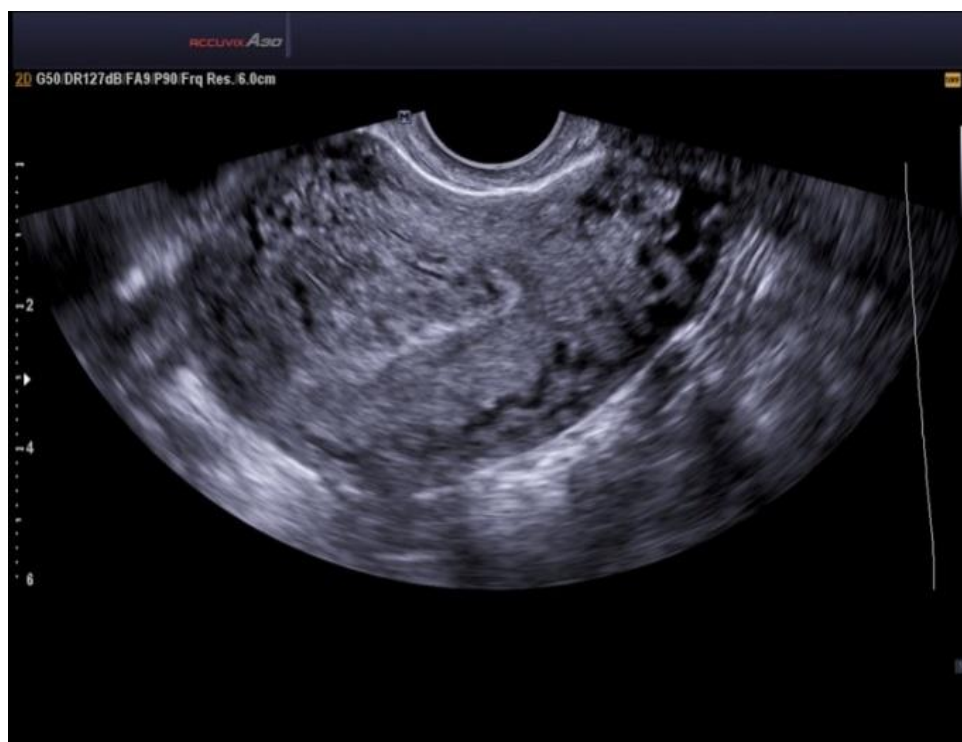
Позволяет уточнить место и форму поражения. При этом на влагалищной части шейки матки определяются узелковые, мелкоточечные (эндометриоидные «глазки») различного диаметра, или образования в виде полосок красного или багрово-синего цвета. Характерной особенностью этих образований является их увеличение перед менструацией и уменьшение после менструации. Иногда «глазки» вскрываются с выделением темно-коричневого содержимого.

Ультразвуковое исследование

Обеспечивает надежную диагностику аденомиоза, эндометриоидных кист, а также позволяет заподозрить локализацию процесса в ректовагинальной перегородке.

Ультразвуковое исследование при подозрении на внутренний эндометриоз следует осуществлять во II фазу менструального цикла за несколько дней до начала менструации. Предпочтение отдается трансвагинальному сканированию. Ультразвуковая картина при аденомиозе характеризуется выраженной вариабельностью. Наиболее характерные признаки это:

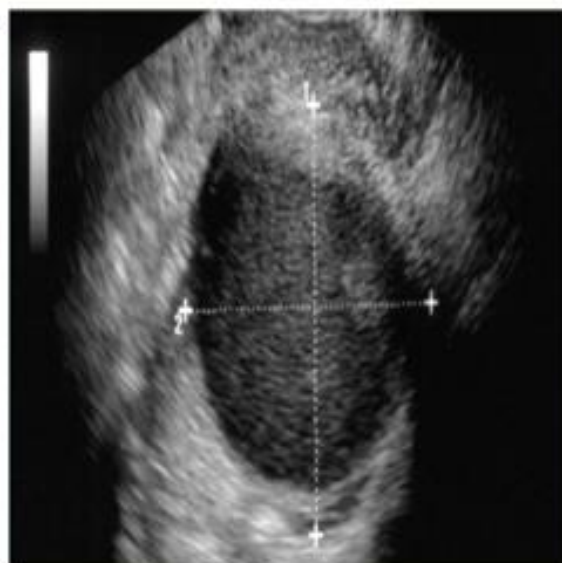
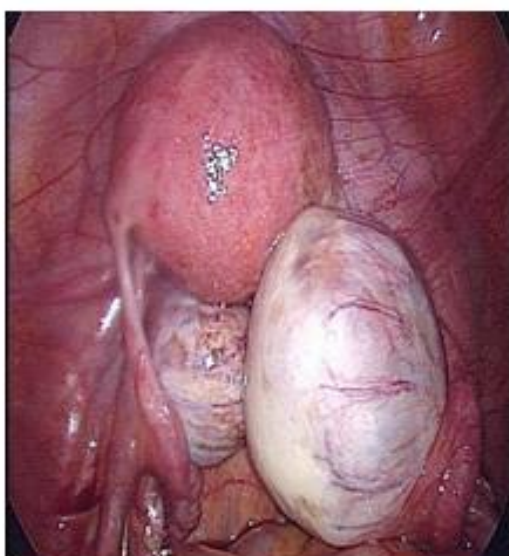
- 1) увеличение переднезаднего размера матки;
- 2) утолщение одной стенки матки по сравнению с другой на 0,4 см и более;
- 3) появление в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, различной толщины зоны повышенной неоднородной эхогенности (переходная зона)
- 4) наличие в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2-5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров;



Наиболее надежными эхографическими признаками эндометриoidных кист яичников являются:

- 1) относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой в основном не превышает 7 см;
- 2) расположение кисты сзади и сбоку от матки;
- 3) наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси;
- 4) двойной контур образования.

Эндометриoidные кисты

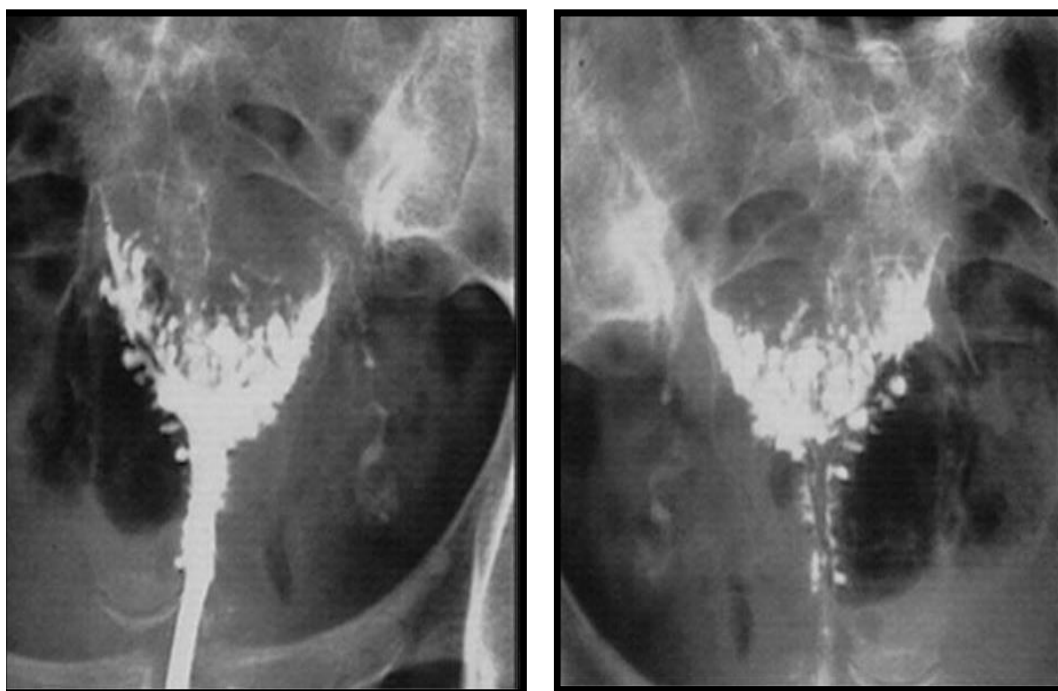


Наиболее характерными ультразвуковыми признаками поражения ректовагинальной перегородки (ретроцервикального эндометриоза) являются следующие:

- 1) плотное образование в ректовагинальной клетчатке как непосредственно под шейкой матки, так и эксцентрично по отношению к ней
- 2) его пониженная эхогенность;
- 3) неоднородность внутренней структуры образования;
- 4) неровные и нечеткие контуры образования;
- 5) болезненность при надавливании влагалищным датчиком в зоне расположения очага эндометриоза;
- 6) эхографические признаки прорастания прямой кишки.

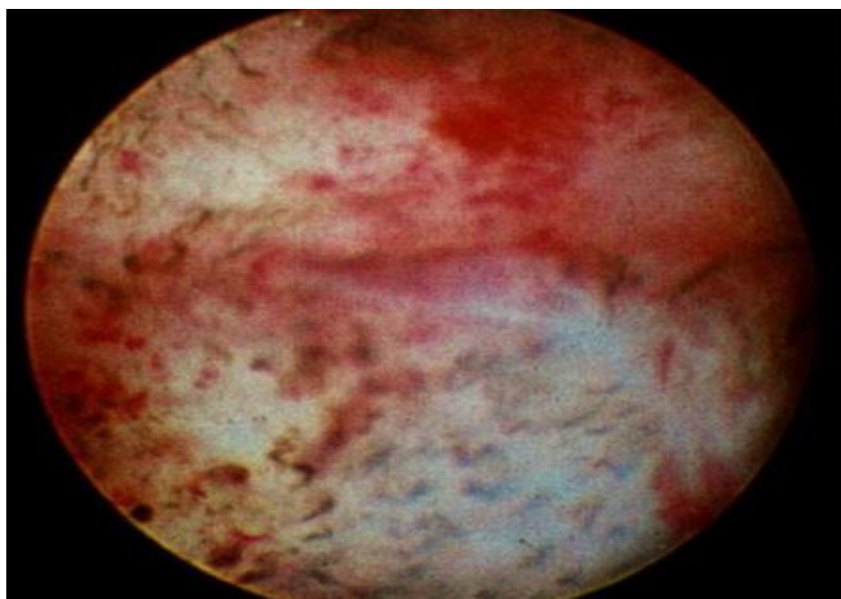
Гистеросальпингография.

ГСГ для диагностики аденомиоза производится на 5-7 день менструального цикла, или после диагностического выскабливания полости матки. Это облегчает проникновение водного контраста во все ходы эндометриoidных гетеротопий. Рентгенологические признаки аденомиоза: 1) неровность контуров полости матки 2) законтурные тени, (симптом «кудрявой» матки); 3) закругленные трубные углы; 4) расширение (более 5 мм) и деформация перешейка.



Гистероскопия

Наиболее характерными признаками аденомиоза при гистероскопии являются неровность контуров, наличие бугристой поверхности эндометрия в виде «хребтов»; крипт ячеистой структуры, не выравнивающейся после удаления функционального слоя эндометрия. В некоторых случаях наблюдается наличие «точек» или «щелей», из которых поступает кровь, что особенно выражено после внутривенного введения окситоцина.



Определение опухолевого маркера - СА-125.

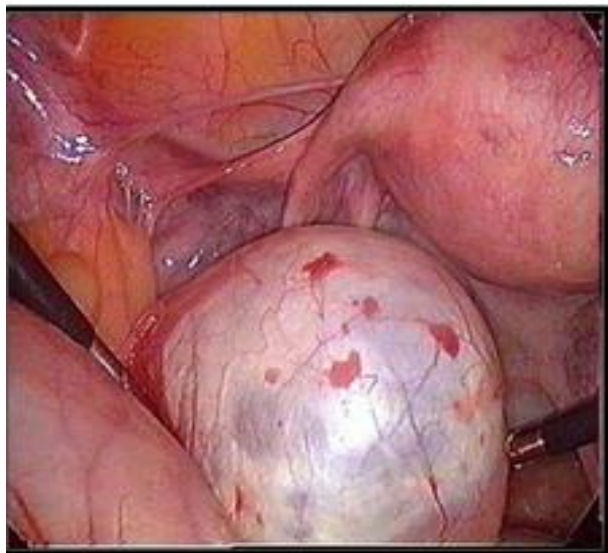
Это антиген, который по своей природе является высокомолекулярным муциноподобным гликопротеидом. Указанный тест более информативен при наружном эндометриозе, но не имеет большой прогностической ценности при аденомиозе и сочетанном поражении.

Диагностическая лапароскопия используется в диагностике наружного генитального эндометриоза. К типичным проявлениям эндометриоза при лапароскопии следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-сморщенных черных очагов («пороховой ожог»).

Диагностическая лапароскопия

К типичным проявлениям эндометриоза, обнаруженного при лапароскопии, следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-сморщенных черных очагов («пороховой ожог»). Типичные эндометриоидные поражения на брюшине возникают в результате кровотечения из эндометриоидного очага и задержке продуктов распада гемоглобина, которые придают тканям характерную коричневую окраску. Рубцово-сморщенные поражения представляют собой комбинацию желез, стромы, рубцовой ткани и содержимого полостей. Эндометриоз может также проявляться в виде едва заметных бело-красных очагов, железистых выбуханий, неправильной формы желто-коричневатых пятен, округлых дефектов брюшины, гиперваскуляризированных участков брюшины и спаек под яичниками.

Лапароскопия в диагностике эндометриоза яичников и брюшины



Инфильтративные формы эндометриоза могут быть обнаружены пальпацией эндоскопическим манипулятором в проекции эндометриоидного очага или после обнаружения пальпируемой опухоли под внешне нормальной брюшиной, наиболее заметной в задней части позадибрюшного пространства.

При поверхностном эндометриозе яичников очаги могут быть как типичными,

так и атипичными. Эндометриоидные кисты обычно расположены на передней поверхности и сопровождаются ретракцией, пигментацией и спайками с брюшиной. Эндометриоидные кисты часто содержат густую вязкую темно-коричневую жидкость (шоколадные кисты) в связи с предшествующими кровотечениями.

За эндометриоз могут быть ошибочно приняты кисты желтого тела с кровянистым содержимым, желтые тела в стадии обратного развития с очагами старых кровоизлияний.

Патогистологическое исследование

На микроскопическом уровне эндометриоидные гетеротопии (имплантанты) состоят из желез, выстланных эпителием эндометриального типа, и цитогенной стромы с лимфоцитами, макрофагами, очаговыми кровоизлияниями. Железистый эпителий, как правило, индифферентный (без признаков активности) или пролиферативного типа. Если отмечается тенденция к секреторной трансформации, то она всегда неполноценная. Строма имеет сходство с таковой в эндометрии в стадии пролиферации и состоит из многочисленных фибробластоподобных клеток.

Лечение

Задачи лечения эндометриоза:

- удаление очага эндометриоза;
- уменьшение интенсивности болей;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость

выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин.

Рекомендуется выполнение оперативного вмешательства при хронической тазовой боли, не купирующейся с помощью консервативной терапии, эндометриоидных кистах или бесплодии, а также сдавлении или поражении соседних органов, нарушении их функции. Операцию нужно выполнять на 5–12-й день менструального цикла, в результате чего в 2 раза снижается риск развития рецидива. При необходимости проведения гемостаза следует использовать гемостатические губки. При выявлении поражения смежных органов малого таза, при необходимости расширения объема операции целесообразно привлечение к операции хирургов или урологов (при отсутствии соответствующей специализации оперирующего гинеколога), владеющих навыками проведения оперативных вмешательств на этих органах. Преимущества лапароскопического доступа при хирургическом лечении эндометриоза не вызывают сомнений, но необходимо оценивать возможность проведения эндохирургического вмешательства, обеспечивающего адекватный объем операции. Операции следует проводить в специализированном стационаре III-IV уровня. Надо помнить, что неадекватная (неполноценная) операция зачастую ведет к рецидивам, не освобождает от болей, не повышает возможности восстановления репродуктивной функции и значительно усложняет проведение последующей операции. Рекомендуется с целью сохранения репродуктивной функции при выполнении радикального оперативного вмешательства удалять все эндометриоидные инфильтраты в малом тазе и брюшной полости, но обязательно сохранять матку, даже в случае необходимости проведения аднексэктомии, что позволяет в последующем использовать ВРТ.

При вовлечении в инфильтрат только передней стенки прямой кишки (без вовлечения слизистой) показано его иссечение методом «сбривания» («shaving») или

выполнение сегментарной резекции 1/3 или 1/2 просвета кишки при полном поражении. При этом необходимо убедиться в герметичности швов и тщательности перитонизации места иссечения. Рекомендуются выполнение передней резекции прямой кишки с наложением циркулярного компрессионного анастомоза только при стенозирующих поражениях, при этом в операционную бригаду должен быть включен колопроктолог. Резекцию эндометриоидного инфильтрата мочевого пузыря необходимо проводить в пределах здоровых тканей с восстановлением целостности органа двухрядным швом и продолжительным дренированием мочевого пузыря постоянным катетером

Лапароскопия является предпочтительным хирургическим доступом («золотой стандарт») при лечении эндометриоза независимо от тяжести и степени распространения патологического процесса вследствие лучшей визуализации очагов благодаря их оптическому увеличению, минимальной травматизации тканей и более быстрой реабилитации пациенток, чем после лапаротомии. Лечебно-диагностическая лапароскопия с удалением очагов эндометриоза обеспечивает более значительное уменьшение интенсивности ассоциированных с эндометриозом болей по сравнению с диагностической лапароскопией. Выбор метода хирургического лечения и доступа (лапароскопический или абдоминальный) определяется опытом хирурга и профилем учреждения. При обширных инфильтративных поражениях с резекцией смежных органов более безопасным следует признать для большинства хирургов – абдоминальный доступ. Рекомендуются полная энуклеация стенки эндометриоидной кисты после ее опорожнения и промывания полости. Выполнение аблации капсулы эндометриоидной кисты возможно только при угрозе аднексэктомии и/или резком снижении овариального резерва. Часто такая ситуация возникает при выполнении оперативного вмешательства по поводу рецидива эндометриоидных кист. В этом случае допустимо проведение лазерной вапоризации, а не радикального удаления капсулы кисты. Вопрос целесообразности удаления капсулы при ее небольшом размере (менее 30 мм) не имеет однозначного решения. В связи с необходимостью гистологической верификации диагноза, а также дифференциальной диагностики со злокачественными образованиями яичников цистэктомия в этих случаях представляется оправданной. Рекомендуются выполнять удаление эндометриоидной кисты (при возможности) с использованием лапароскопического доступа. При этом необходимо соблюдать все принципы микрохирургической операции с учетом особенностей щадящего воздействия инструмента, режимов энергии (электро-, лазерной, крио-, плазма, ультразвук и т. д.) на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. От зашивания яичника в большинстве случаев следует воздерживаться. Необходимо использовать постоянное промывание тканей, режимы кондиционирования брюшной полости. При наличии повышенной кровоточивости тканей можно применять абсорбирующие гемостатические губки. При обширном спаечном процессе – противоспаечные барьеры. Рекомендуются восстановление при хирургическом лечении бесплодия и эндометриоза нормальных анатомических взаимоотношений органов малого таза и удаление эндометриоидных кист яичников, коагуляция очагов эндометриоза, расположенных вблизи мочеочника, сосудов и на стенках полых органов без их тотального иссечения. Необходимо проведение тщательного сальпингоовариолизиса, гемостаза и проверки проходимости маточных труб. Целесообразно использовать противоспаечные барьеры для предотвращения развития трубно-перитонеального бесплодия. Нецелесообразно проведение повторных операций с целью восстановления естественной фертильности. При планировании ВРТ хирургическое лечение,

предусматривающее удаление эндометриoidных кист и проведение сальпингэктомии при необратимых изменениях маточных труб, осуществляют в качестве подготовки. При хирургическом лечении необходимо использовать лапароскопический доступ, исключением могут быть только тяжелые формы эндометриоза либо экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению лапароскопии. Важным компонентом хирургического лечения эндометриоза является предотвращение образования спаек путем минимизации травмирования тканей. Рекомендуется считать лишь тотальную гистерэктомию (экстирпация матки) радикальным методом лечения аденомиоза.

Медикаментозное лечение

Все виды гормональной терапии эндометриоза преследуют в конечном итоге одну и ту же цель – угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, эндогенной продукции эстрогенов для развития атрофических изменений в ткани эндометриoidных гетеротопий. Подобные мероприятия условно можно назвать созданием состояния так называемой медикаментозной аменореи путем использования различных групп гормональных препаратов. Подбор препаратов и методика их применения зависят от возраста больных, локализации и степени распространения эндометриоза, переносимости медикаментов, наличия сопутствующей гинекологической патологии.

В качестве терапии первой линии рекомендуется монотерапия прогестагенами (принимаемые внутрь, вводимые внутримышечно или подкожно)

Прогестины (прогестагены, гестагены) – синтетические аналоги прогестерона. Терапию прогестагенами необходимо осуществлять в непрерывном режиме и в дозах, на фоне которых развивается аменорея. Такой подход позволяет не только устранить боль, предотвратить развитие новых поражений, но и обеспечить регресс уже имеющихся очагов. Следует учитывать противопоказания и побочные явления. В настоящее время для лечения эндометриоза применяют пероральные прогестагены: медроксипрогестерона ацетат (МПА), дидрогестерон, диеногест, а также парентеральные формы прогестагенов: МПА, вводимые внутримышечно, и внутриматочная система с левоноргестрелом. В наиболее низкой эффективной дозе используют диеногест (2 мг/сут. перорально) и левоноргестрел (внутриматочно в составе внутриматочной системы 20 мг/сут.). Наиболее частым побочным эффектом непрерывного приема прогестагенов являются кровотечения прорыва, вероятность возникновения которых снижается по мере увеличения продолжительности лечения. Дидрогестерон (относится к прогестагенам третьего поколения) при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или онкологии в условиях избытка эстрогенов. Циклический режим прогестагенов (дидрогестерон 40–60 мг в течение 6–18 мес.) не эффективен по отношению к плацебо. Диеногест оказывает антипролиферативное, антиангиогенное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. К достоинствам этого прогестагена относят особый механизм блокады овуляции, направленный на апоптоз гранулезных клеток растущего фолликула, слабый центральный эффект (ингибирование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ)) и умеренное снижение продукции эстрадиола, уровень которого находится в пределах терапевтического окна, позволяющего избежать развития симптомов эстрогенного дефицита при сохранении выраженного антипролиферативного эффекта.

Центральный и периферические эффекты диеногеста



Диеногест в дозе 2 мг/сут купирует связанную с эндометриозом боль (дисменорея, диспареуния и диффузная тазовая боль), значительно уменьшает распространенность эндометриодных очагов. Препарат подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку его хорошо переносят больные и он не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени. Частота возникновения кровотечений прорыва сопоставима с таковой при лечении другими прогестагенами и снижается по мере увеличения длительности терапии.

Эффективность депонированных форм прогестагенов при лечении боли, связанной с эндометриозом, была сопоставима с таковой с аГн-РГ в отношении дисменореи, диспареунии и ХТБ. Главным недостатком этой терапии являются длительные и обильные кровотечения прорыва, с трудом поддающиеся коррекции, так как эффект прогестагена не может быть быстро и полностью нивелирован. Возможно, идеальным показанием к назначению депо МПА можно считать остаточный эндометриоз после гистерэктомии с двусторонней сальпингоооариэктомией или без нее, когда возможность маточных кровотечений прорыва будет исключена. Кроме того, долгосрочное использование депо МПА может оказать негативное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК).

Рекомендуется использовать левоноргестрел-выделяющую внутриматочную систему (ВМС-ЛНГ) для лечения эндометриоза/аденомиоза у женщин, не планирующих беременность. Доказана эффективность ВМС-ЛНГ при различных формах эндометриоза благодаря выраженному антиэстрогенному антипролиферативному действию левоноргестрела – производного 19-нортестостерона. Ежедневное поступление 20 мкг левоноргестрела в полость матки без подавления овуляции приводит к атрофии эутопического и эктопического эндометрия, уменьшению кровопотери во время менструации и развитию аменореи у части пациенток. Длительность использования ВМС-ЛНГ составляет 5 лет, после чего можно продолжить лечение, введя новую систему. ВМС-

ЛНГ купирует дисменорею, тазовую боль, а также способствует повышению эффективности лечения ректовагинального эндометриоза (без прорастания слизистой кишки), что в ряде случаев позволяет избежать оперативного вмешательства и сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста. Побочные эффекты схожи с таковыми при непрерывном режиме использования других прогестагенов.

Рекомендуется ограниченное назначение **даназола** (производное 17-этинилтестостерона), в связи с высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксический, андрогенный, анаболический, гипоэстрогенный эффект). Курс лечения даназолом обычно составляет 6 мес., после первых 2 мес., как правило, развивается аменорея. Менструальный цикл восстанавливается примерно через 4 нед. после прекращения лечения. Клиническая эффективность даназола зависит от дозы препарата: при I–II стадиях заболевания достаточна доза 400 мг/сут, при III–IV стадиях возможно повышение дозы до 600–800 мг/сут.

Рекомендовано назначение **аГн-РГ (агонисты гонадотропин-реleasing гормона)** при лечении тяжелых и инфильтративных форм эндометриоза. Применяют депо-формы аГн-РГ, внутримышечные инъекции, подкожные имплантаты, которые вводят один раз в 28 дней со 2–4-го дня цикла, а также возможна терапия с ежедневным использованием интраназальных спреев. На фоне терапии аГн-РГ развивается эстрогендефицитное состояние, клинически проявляющееся «приливами» жара, сухостью слизистой оболочки влагалища, снижением либидо, уменьшением размеров молочных желез, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, головной болью и головокружениями, а также развивается ускоренное снижение МПК на 6–8%, которая не всегда полностью восстанавливается после отмены препарата. Снижение МПК ограничивает продолжительность курса лечения и служит противопоказанием к проведению повторных курсов терапии. В связи с этим, перед назначением аГн-РГ женщинам из группы риска развития остеопороза целесообразно проведение денситометрии. По этой причине не следует использовать аГн-РГ для лечения эндометриоза у пациенток в подростковом возрасте. При возникновении гипоэстрогенных эффектов, за редким исключением не требуется отменять препарат, однако появляется необходимость в дополнительном назначении так называемой возвратной («add-back») терапии, желательны натуральными эстрогенами в комбинации с прогестагенами, в качестве заместительной гормональной терапии. Комбинация аГн-РГ с «возвратной» терапией дает возможность применять их в течение более чем 6 мес., что необходимо при глубоких инфильтративных формах заболевания, тяжелом болевом синдроме, не поддающемся терапии другими препаратами, рецидивировании или персистенции очагов ретроцервикального эндометриоза III–IV стадии распространения и невозможности их полного удаления, до и после операции по поводу диффузной узловой и кистозной форм аденомиоза, после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и др. Рекомендуется использовать аГн-РГ или ВМС-ЛНГ в качестве терапии второй линии лечения эндометриоза.

Иное лечение. Рекомендуется для лечения пациенток с эндометриозом использовать физиолечение. Можно использовать импульсные токи низкой частоты (кроме пациенток с мочекаменной или желчекаменной болезнью), магнитные и электромагнитные поля низкой частоты различных характеристик, электромагнитные колебания оптического (светового) диапазона (наиболее целесообразно использование данных факторов в раннем послеоперационном периоде), бальнеотерапию (общие радоновые и йодобромные ванны, гидротерапию (хвойные, бишофитные ванны), климатотерапию (естественная избыточная

инсоляция оказывает стимулирующее влияние на развитие и прогрессирование эндометриоза, о чем следует предупреждать пациенток, учитывая современные изменения погодных условий и стремление пациенток отдыхать в нехарактерных для них климатических зонах).

Противопоказано для лечения пациенток с эндометриозом использовать физические факторы, вызывающие гиперэстрогению: лечебные грязи, нагретый песок, парафин, сероводородные, хлоридно-натриевые, скипидарные, сульфидные ванны, эстроген-стимулирующие преформированные физические факторы (ультразвук, токи надтональной частоты, диатермия, индуктотермия, токи ультра- и сверхвысокой частоты), массаж пояснично-крестцовой зоны позвоночника, баня и сауна. Рекомендуется применять физические факторы лечения при эндометриозе I-II стадии распространения, подтвержденном оперативно; в период перерыва при длительной гормонотерапии; в юном возрасте пациенток; в качестве альтернативного лечения при непереносимости лекарственных (гормональных) препаратов и соматической отягощенности пациентки, особенно у возрастных пациенток; как адъювантную терапию при синдроме хронической тазовой боли; для профилактики спаечного процесса и возможных воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде оперативного лечения эндометриоза; в отдаленном послеоперационном периоде в комплексе лечения спаечного процесса в малом тазу, хронической тазовой боли; клинических проявлениях прогрессирующего эндометриоза. Не рекомендуется использовать физические факторы при всех формах эндометриоза, требующих оперативного лечения; при III-IV стадии распространения эндометриоза; при глубоких психо-эмоциональных нарушениях психики; невротизации пациентки на фоне основного заболевания, корректируемых психотропными препаратами.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. Наиболее частой формой внутреннего эндометриоза матки является:

- а) диффузная;
- б) очаговая;
- в) узловая.

Эталон ответа: А

2. Гистеросальпингография в диагностике внутреннего эндометриоза матки наиболее информативна:

- а) за 1-2 дня до начала менструации;
- б) сразу после менструации;
- в) на 12-14-й день;
- г) на 16-18-й день;
- д) на 20-22-й день.

Эталон ответа: Б

3. В раннем послеоперационном периоде реабилитация больных с эндометриозом направлена:

- а) на уменьшение структурных изменений в малом тазу;
- б) на уменьшение сопутствующих эндокринных изменений;
- в) на уменьшение болевых ощущений;
- г) все перечисленное;
- д) ничто из перечисленного.

Эталон ответа: Г

4. Влияние беременности на развитие эндометриоза:

а) вызывает увеличение эндометриoidных гетеротопий в первые 2-3 месяца, а затем наступает их обратное развитие;

б) особенно заметное обратное развитие эндометриоза наблюдается в послеродовом периоде у лактирующих женщин;

в) активизируется развитие эндометриоза на протяжении всей беременности;

г) правильные ответы а) и в);

д) ничто из перечисленного.

Эталон ответа: Г

5. Эндометриоз – это:

а) дисгормональная гиперплазия эктопированного эндометрия;

б) опухолевидный процесс;

в) доброкачественное разрастание ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию;

г) правильные ответы а) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: В

6. Основной клинический симптом эндометриоза шейки матки:

а) альгодисменорея;

б) менометроррагия;

в) пред- и постменструальные кровянистые выделения;

г) бесплодие;

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: В

7. Для внутреннего эндометриоза тела матки 3-й стадии накануне менструации не характерно:

а) уплотнение матки при бимануальном исследовании;

б) увеличение матки;

в) размягчение матки;

г) резкая болезненность.

Эталон ответа: В

8. При ретроцервикальном эндометриозе 3-4-й стадии накануне и в дни менструации отмечаются:

а) резкие «стреляющие» боли, иррадиирующие во влагалище и прямую кишку;

б) метеоризм, задержка стула;

в) примесь крови в кале;

г) правильные ответы а) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Д

9. Информативность метросальпингографии в диагностике внутреннего эндометриоза матки обеспечиваются:

а) применением только водного контрастного раствора;

б) «тугим» заполнением полости матки контрастным раствором;

в) проведением исследования во 2-ю фазу менструального цикла;

г) правильные ответы а) и в);

д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Б

10. Укажите рентгенологические признаки внутреннего эндометриза тела матки:

- а) законтурные тени;
- б) неровность контуров полости матки;
- в) расширение перешейка матки, округлый контур трубных углов;
- г) ничего из перечисленного выше;
- д) все перечисленное выше;

Эталон ответа: Е

11. Аденомиоз – это:

- а) воспаление слизистой оболочки тела матки;
- б) предраковое заболевание эндометрия;
- в) предраковое заболевание шейки матки;
- г) III степень распространения внутреннего эндометриоза тела матки;
- д) доброкачественная опухоль матки;

Эталон ответа: Г

12. К наружному генитальному эндометриозу относятся все перечисленные ниже формы, кроме эндометриоза: Какой из методов инструментального исследования

- а) яичников;
- б) тела матки;
- в) шейки матки;
- г) позадиматочного пространства;
- д) интерстициального отдела маточных труб;

Эталон ответа: Б

13. Какой из методов инструментального исследования наиболее информативен в диагностике наружного генитального эндометриоза?

- а) лапароскопия с патоморфологическим исследованием биоптатов;
- б) трансвагинальная эхография;
- в) гистероскопия с патоморфологическим исследованием соскоба эндометрия;
- г) рентгенотелевизионная гистеросальпингография;
- д) компьютерная томография;

Эталон ответа: А

14. Укажите противопоказания к назначению агонистов гонадотропин-релизинг-гормона:

- а) эндометриоз яичников;
- б) миома матки;
- в) бесплодие эндокринного генеза;
- г) рак молочной железы;
- д) ничего из перечисленного выше;

Эталон ответа: В

15. Перечислите основные побочные эффекты агонистов гонадолиберина:

- а) «приливы»;
- б) депрессия;
- в) сухость слизистой оболочки влагалища;
- г) ни один из перечисленных выше эффектов;

д) все перечисленные выше эффекты;

Эталон ответа: Д

16. Синтетические эстраген-гестагенные препараты в комплексной терапии эндометриоза:

а) применяются редко;

б) могут назначаться с 5 по 25 день менструального цикла

в) используются при сочетании эндометриоза и миомы матки;

г) применяются в комбинации с андрогенами;

д) влияют на активность пролиферативных процессов в эндометриoidных очагах;

Эталон ответа: Д

17. Внутренний эндометриоз:

а) диагностируется с помощью кольпоскопии;

б) встречается редко;

в) развивается из базального слоя эндометрия;

г) хорошо поддается гормональной терапии;

д) выявляется при гистероскопии;

Эталон ответа: Г, Д

18. Аденомиоз:

а) может сочетаться с миомой матки;

б) редко сопровождается нарушением менструального цикла;

в) выявляется при гистологическом исследовании соскоба эндометрия;

г) диагностируются при помощи гистероскопии и гистерографии;

д) хорошо поддается консервативной терапии;

Эталон ответа: А, Г, Д

19. Эндометриоз яичников:

а) относится к наружному генитальному эндометриозу;

б) характеризуется типичной клинической симптоматикой;

в) выявляется с помощью гистеросальпингографии;

г) диагностируется при гистероскопии;

д) является показанием для хирургического лечения.

Эталон ответа: А, Д

20. Клиническими проявлениями эндометриоза являются:

а) нарушение менструального цикла;

б) циклически возникающий болевой синдром;

в) бесплодие;

г) нарушение функций соседних органов;

д) астеноневротический синдром.

Эталон ответа: А, Б, В, Г, Д

Рекомендуемая литература..

1. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. и др. Диагностика эндометриоза // В кн.: «Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии». – М.: ГЭОТАР-Медия, 2012. – С.409–451.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические

рекомендации. Москва, 2013, 2016 гг.

3. Инструкция по применению препарата Визанна
4. Neriishi, Kazuaki, et al. "Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018.
5. Инструкция по применению препарата Мирена, версия 12/09/2016
6. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048с.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. -1024с.: ил.

4. АМЕНОРЕЯ И ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

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

Место проведения: учебная комната.

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

Содержание занятия.

Аменорея – это отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста.

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

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

Различают физиологическую, патологическую, ложную и ятрогенную аменорею.

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

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

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

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

Ятрогенная аменорея наступает после гистерэктомии и тотальной овариэктомии. Она также может быть связана с приемом лекарственных средств (агонисты ГнРГ, антиэстрогенные препараты, андрогены), действие которых приводит к отсутствию

менструации на время лечения и имеет обратимый характер.

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

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

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

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ.

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

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

Причины аменореи с ЗПР:

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

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

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

Дети с **синдромом Шерешевского-Тернера** рождаются с низкой массой тела, иногда наблюдаются лимфатический отек стоп и кистей, крыловидные складки на шее, а также пороки развития внутренних органов, низко посаженные уши, высокое (готическое)

верхнее небо, низкая линия роста волос на шее, широко расставленные соски молочных желез. Рост этих больных не превышает 150 см. В пубертатном возрасте вторичные половые признаки не появляются. На месте матки и яичников определяются соединительнотканые тяжи. Гормональное исследование показывает резкое снижение уровня эстрогенов и андрогенов в крови и значительное увеличение содержания ЛГ и ФСГ. Кариотип 45-X0 (полное отсутствие одной X-хромосомы); 45-X0/46-XX (мозаичный тип).

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

При **смешанной форме дисгенезии гонад** рост нормальный, телосложение интерсексуальное, соматических аномалий нет, но есть признаки вирилизации наружных половых органов (гипертрофия клитора, персистенция урогенитального синуса). Наиболее часто встречается мозаичный кариотип 45-X0/46-XY.

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

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

СТФ обусловлен генетически запрограммированной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам – отсутствуют рецепторы андрогенов. В ходе эмбрионального развития формируются тестикулы, секретирующие тестостерон, к которому ткани не чувствительны, и АМГ, вызывающий регресс парамезонефральных (мюллеровых) протоков, из которых у эмбриона женского пола формируются трубы, матка, шейка, верхняя треть влагалища. Наружные половые органы формируются по нейтральному, женскому фенотипу: неполноценное укороченное влагалище, заканчивающееся слепом. Гонады – тестикулы – расположены у стенок таза, в паховых каналах или в толще больших половых губ, сперматогенез в гонадах отсутствует. Тестостерон образуется в количестве, соответствующем мужскому уровню, а поскольку продукция ароматазы не нарушена, тестостерон превращается в эстрадиол в достаточной концентрации, чтобы в пубертатном возрасте развились молочные железы. Правда, ареолы и соски остаются непигментированными, лобковое и подмышечное оволосение отсутствует.

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

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

Функциональные нарушения ГГС.

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

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

Гигантизм является следствием гиперплазии эозинофильных клеток гипофиза с повышенной выработкой соматотропного и лактогенного гормонов. При гиперпродукции СТГ рост чрезмерно высокий, относительно пропорциональный или непропорциональный. Чрезмерное увеличение роста обычно замечают в препубертатном и пубертатном периодах, на протяжении ряда лет. Со временем может развиваться акромегалоидное укрупнение черт лица. С самого начала заболевания отмечаются гипогонадизм, первичная аменорея или раннее прекращение менструаций.

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

Органические нарушения ГГС.

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

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

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

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

Первичная аменорея без ЗПР.

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

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

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

ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ.

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

Функциональные или органические нарушения на любом уровне сложной цепи регуляции менструальной функции могут быть причиной вторичной аменореи. В зависимости от уровня поражения РС выделяют следующие синдромы и заболевания:

1. Аменорея гипоталамического генеза:

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

2. Аменорея гипофизарного генеза:

- синдром гиперпролактинемии
- послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шиена [Шихана])

- синдром «пустого» турецкого седла
3. ***Аменорея яичникового генеза:***
 - синдром поликистозных яичников
 - синдром истощения яичников
 - синдром резистентных яичников
 - вирилизирующие опухоли яичников
 - двухсторонняя овариоэктомия
 4. ***Маточная форма аменореи:***
 - внутриматочные синехии (синдром Ашермана)
 5. ***Ложная аменорея:***
 - атрезия цервикального канала
 6. ***Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы.***

Аменорея центрального генеза.

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

Аменорея центрального генеза чаще бывает функциональной и, как правило, возникает в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Механизмы нарушения реализуются через нейросекреторные структуры головного мозга, регулирующие тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов. Под влиянием стресса происходят избыточное выделение эндогенных опиоидов, снижающих образование дофамина, а также уменьшение образования и выделения гонадолиберина, что может приводить к аменореи. При незначительных нарушениях увеличивается число ановуляторных циклов, появляется недостаточность лютеиновой фазы.

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

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

- хронический психогенный стресс;
- хронические инфекции (частые ангины) и особенно нейроинфекции;

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

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

- гормонально-активные опухоли гипофиза: пролактинома, смешанные пролактин- и АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза;
- повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, воздействия радиации;
- некроз ткани гипофиза, тромбоз сосудов гипофиза.

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

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

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

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

Патогенез аменореи на фоне потери массы тела связан с нарушением нейромедиаторного обмена ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ, а также уменьшением количества жировой ткани. Установлено, что первая менструация наступает при определенном количестве жировой ткани – 17% от массы тела, а регулярный менструальный цикл устанавливается при 22%. Быстрая потеря 10-15% жировой массы приводит к резкому прекращению менструаций. Вторичная аменорея – один из самых заметных признаков заболевания, что заставляет девушек обращаться именно к гинекологу.

Хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи; на фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания – брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем появляются раздражительность, агрессивность, развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде, что может быть признаком психических заболеваний, таких как нервная анорексия, начальная стадия юношеской шизофрении.

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

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

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

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

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

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

Лечение направлено на ликвидацию этиологического фактора – стресса, в результате чего восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарной

системы. Гормональная терапия не требуется.

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

Клиника характеризуется вторичной аменореей, четко наступившей *после отмены* названных препаратов, при этом других проявлений гипоестрогении – вегетативно-сосудистых симптомов, гипоплазии молочных желез, наружных и внутренних половых органов – как правило, не наблюдается. **Диагноз** устанавливают на основании анамнеза (прием антигонадотропных препаратов), данных гормонального исследования – уровни ФСГ, ЛГ снижены, возможно повышение пролактина; при УЗИ – размеры матки и яичников соответствуют норме, толщина эндометрия не превышает 5-6 мм, фолликулярный аппарат визуализируется в виде мелких антральных фолликулов 8-10 мм в диаметре.

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

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

Диагностика основана на клинических проявлениях, данных гормональных исследований (повышение АКТГ, глюкокортикостероидов, андрогенов), биохимического анализа сыворотки крови (гипергликемия, гипокалиемия). Лечение основного заболевания

проводит эндокринолог.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

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

Клиническая картина зависит от степени тяжести синдрома:

- *легкая форма* характеризуется слабостью, утомляемостью, тенденцией к гипотензии, выраженных гормональных нарушений не отмечают;
- *форма средней тяжести* сопровождается олигоменореей и ановуляторным бесплодием (гипогонадизм), пастозностью, сухостью кожи, утомляемостью, гипотензией (симптомы гипотиреоза);
- *при тяжелой форме* развивается клиника пангипопитуитаризма: выраженного гипотиреоза (микседема, сонливость, отеки, облысение, снижение памяти), гипокортицизма (гипотензия, адинамия, слабость, пигментация кожи), гипогонадизма (аменорея, бесплодие), агалактии (отсутствия образования молока вследствие снижения пролактина), анемии.

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

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

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

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

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

Клиническая картина зависит от поражения тех или иных тропных функций передней доли гипофиза. Чаще всего наблюдают гипогонадотропные нарушения, а именно

аменорее – до 70%, нарушения аденокортикотропной и тиреотропной функций бывают гораздо реже – до 6%, сахарный диабет – до 11%. Описаны случаи бессимптомного течения синдрома, когда «пустое» турецкое седло обнаруживалось только при аутопсии.

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

Синдром гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови.

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

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

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

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

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

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

следствие, к гипогонадизму и бесплодию.

Клиническая картина. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность. У женщин с гиперпролактинемией нередко наблюдается галакторея, причем она не всегда коррелирует с уровнем пролактина. Так, галакторея возможна и при нормальном его уровне, что связано с гиперчувствительностью рецепторов пролактина в молочной железе. Кроме галактореи у части женщин могут отмечаться симптомы мастопатии (боли, нагрубание молочных желез). Достаточно часто возникают нейropsychические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности, а также снижение либидо.

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

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

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

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

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

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

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

MRT головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике

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

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

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

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

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

Лечение гиперпролактинемии проводят с учетом ее формы.

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

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза.

Цели лечения:

- нормализация уровня пролактина;
- уменьшение размеров опухоли;
- устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;
- предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

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

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

Каберголин (торг. - *достинекс, берголак*) – селективный агонист D₂-дофаминовых рецепторов. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг/нед, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед. Каберголин является препаратом *первой линии* как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.

Бромокриптин (*парлодел*) – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов.

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

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

Лечение проводится под динамическим контролем уровня пролактина в сыворотке крови, МРТ проводится не реже 1 раза в год (по показаниям – чаще). Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли. Риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня пролактина и длительности лечения.

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

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

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

Яичниковые формы аменореи.

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

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

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

- *гиперандрогения;*
- *менструальная и/или овulatorная дисфункция* (чаще хроническая ановуляция);
- *поликистозная морфология яичников.*

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

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

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

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

бесплодием и так называемыми гипоталамическими синдромами (головные боли, транзиторная гипертензия, нарушения сна, аппетита и др.).

Патогенез. В XX веке патогенез типичной формы СПКЯ (синдром Штейна-Левентала) связывали с генетически обусловленным дефицитом ферментов яичников (ароматаз), осуществляющих превращение андрогенов в эстрогены, и, как следствие, накоплением андрогенов в сыворотке крови (гиперандрогения). Однако многочисленные исследования показали, что патогенез заболевания значительно сложнее и дефицит ароматаз не является его ключевым моментом. Стероидогенез в яичниках регулируется гонадотропинами, ИПФР-1 и ферментами. Так, синтез андрогенов происходит в тека-клетках фолликулов и в строме яичников и регулируется ЛГ, ИПФР-1 и цитохромом P450c17. Превращение андрогенов в эстрогены (ароматизация) происходит в гранулезных клетках фолликулов под действием цитохрома P450-арома (ароматаза). Синтез этого фермента регулируется ФСГ (рис 3).

Современные представления о патогенезе СПКЯ.

1. ***Повышение уровня ЛГ.*** Процесс формирования СПКЯ индуцируется в пубертатном возрасте нарушением цирхорального ритма секреции ГрРГ гипоталамусом. Причины этого до конца неизвестны, вероятны генетические нарушения, не исключается и роль инфекционно-токсических факторов, воздействующих в периоде полового созревания. Изменение цирхоральной секреции ГрРГ, а также физиологическое повышение гормона роста приводят к увеличению синтеза ЛГ в гипофизе, однако пульсовой ритм секреции гонадотропинов, как в нормальной цикле, не устанавливается и ЛГ остается постоянно повышенным. Гиперстимуляция яичников ЛГ нарушает фолликулогенез, отсутствует овуляция, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и стромы, в которых увеличивается продукция андрогенов. В результате относительного дефицита ФСГ (по сравнению с ЛГ) снижается образование ароматаз и превращение андрогенов в эстрогены, происходит накопление андрогенов (гиперандрогения) и снижение эстрадиола (рис. 1). По принципу обратной отрицательной связи уменьшение уровня эстрадиола приводит к повышению базального уровня ЛГ, т.е. к хронической гиперсекреции ЛГ.

2. ***Инсулинорезистентность (ИР)*** – уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями – является важным механизмом гиперандрогении. Среди причин ИР выделяют генетическую предрасположенность к ее развитию (дефект рецепторов к инсулину на периферических тканях), а также изменение метаболизма инсулина в печени. Следствием ИР является компенсаторное повышение инсулина в крови – гиперинсулиемия. Сопутствующее ожирение, чаще висцерального типа, усугубляет резистентность тканей к инсулину, повышая его уровень. Инсулин стимулирует секрецию ИПФР. Инсулин и ИПФР-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках. Кроме того, инсулин подавляет в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению в крови свободных фракций андрогенов и эстрогенов (рис 1).

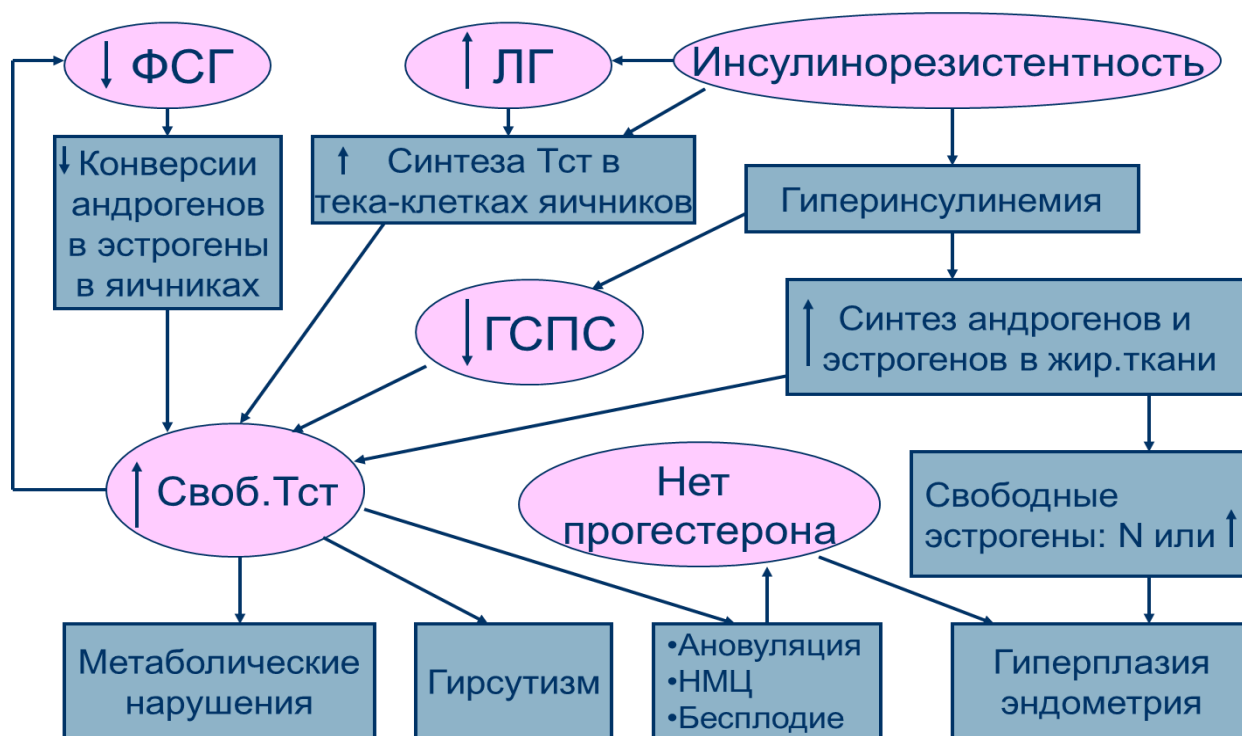


Рис. 1. Схема патогенеза СПКЯ.

3. **Внегонадный синтез стероидов в жировой ткани** происходит автономно, вне зависимости от гонадотропинов. Гиперпродукция андрогенов в жировой ткани у пациенток с висцеральным ожирением, встречающимся примерно в половине случаев, является еще одной причиной гиперандрогении при СПКЯ. При ожирении активируется и андрогенсинтезирующая функция надпочечников, вследствие повышенной продукции кортиколиберина и АКТГ. Повышение АКТГ стимулирует в надпочечниках продукцию не только андрогенов, но и кортизола, который усугубляет метаболические нарушения. Синтез эстрогенов (эстрона) в жировой ткани может служить причиной относительной гиперэстрогении и, как следствие, возникновения гиперплазии эндометрия и аномальных маточных кровотечений (рис. 1).

4. **Генетически детерминированная дисрегуляция цитохрома P450c17** – ключевого фермента синтеза андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках (рис. 3) – является, вероятно, причиной гиперандрогении при СПКЯ у пациенток с нормальной массой тела.

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

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

- двустороннее увеличение яичников в 2-6 раз (объем яичника более 10 см³);
- гиперплазия тека-клеток и стромы яичников;
- наличие множества кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром менее 10 мм (при УЗИ эти фолликулы выглядят как множественные мелкие кисты,

поэтому синдром и получил свое название);

- утолщение капсулы яичников.

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

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

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

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

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

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью ультразвукографии.

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

Олиго-/ановуляция диагностируется на основании анамнеза (нарушения МЦ по типу олигоменореи с менархе, эпизоды аменореи, первичное бесплодие); снижения уровня прогестерона в лютеиновой фазе цикла; монофазной базальной температуры; отсутствия ультразвуковых признаков овуляции (отсутствие доминантного фолликула в 1-й фазе

цикла, нарастания толщины эндометрия в динамике цикла, отсутствие желтого тела во 2-й фазе) в 2-х циклах из 3-х.

Степень выраженности *гирсутизма* определяется по шкале Ферримана-Голлвея – по сумме баллов подсчитывают гирсутное число (рис. 2). *Биохимическая гиперандрогения* подтверждается исследованием концентраций *общего тестостерона*, а также вычислением свободной фракции тестостерона (отношение общего прогестерона к ГСПГ) – *индекса свободных андрогенов (ИСА)*. Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, ДГЭА-С и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ.

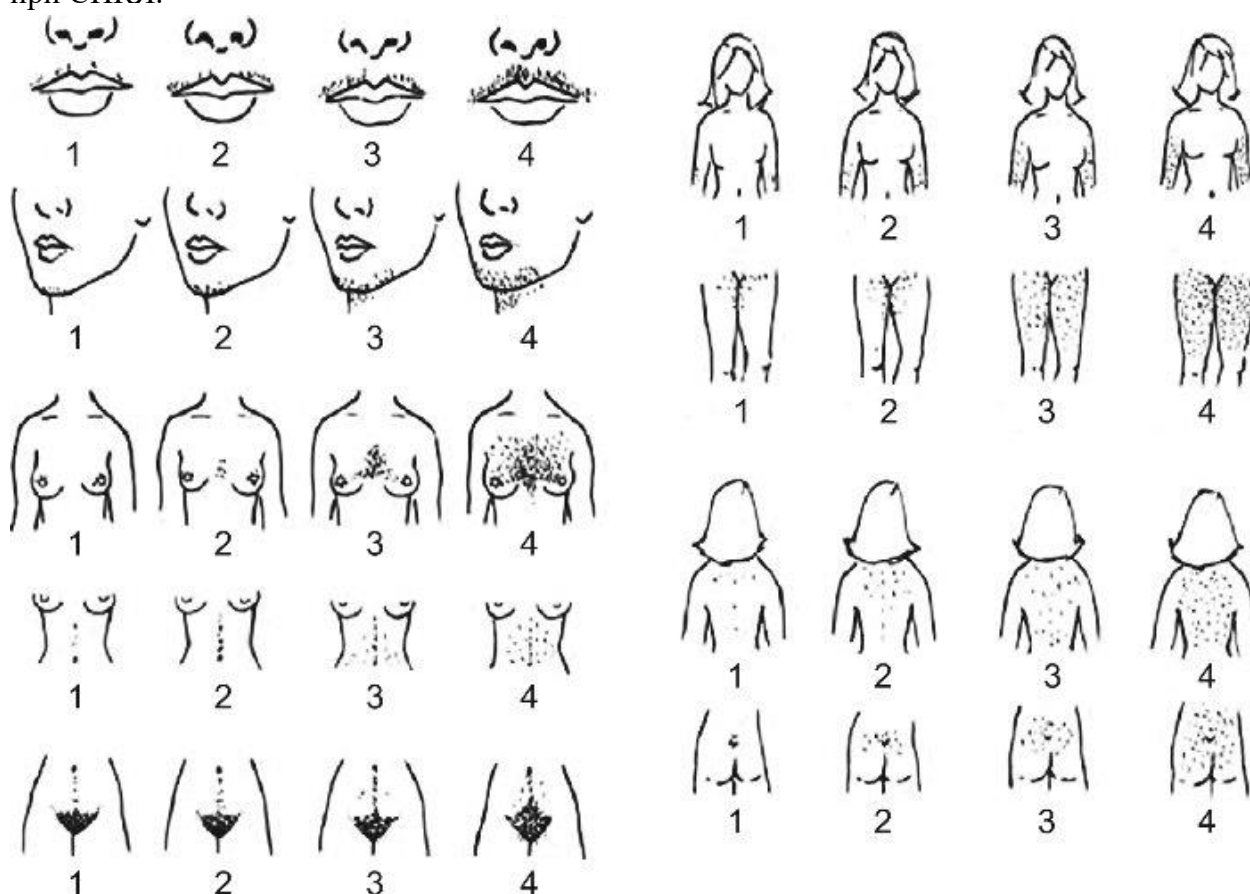


Рис. 2. Шкала Ферримана-Голлвея: норма – до 7 баллов; пограничное оволосение – 8-14 баллов; выраженный гирсутизм – свыше 14 баллов.

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

Ультразвуковые признаки СПКЯ:

- объем яичников (хотя бы одного) более 10 см³;
- наличие 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм;
- увеличение площади гиперэхогенной стромы.

Дополнительные критерии диагностики. Степень и тип ожирения определяются по значению ИМТ и окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соответственно. Для определения

ИМТ используют формулу Кетле – вес (в кг)/рост² (в м). Нормальные значения ИМТ соответствуют 20-25, избыточный ИМТ – 26-30, ожирение – при ИМТ выше 30. Об абдоминальном типе ожирения у женщин свидетельствует ОТ больше 88 см, ОТ/ОБ более 0,85.

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

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

- повышением ЛГ более 10 мМЕ/мл;
- увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5;
- повышением уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, снижением ГСПС и повышением ИСА;
- у некоторых больных – повышением 17-ОНП и ДГЭА-С;
- у трети пациенток – повышение уровня пролактина.

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

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

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

Диагностика гиперпролактинемии основывается на определении пролактина сыворотки крови.

Основным критерием диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла, до 8.00 утра) более 4 нг/мл или 13 нмоль/л (при СПКЯ повышение 17-ОНП обычно не превышает 2 нг/мл).

Поскольку клинические проявления СПКЯ достаточно неспецифичны, рекомендуется также исключение ряда других заболеваний, имеющих сходные симптомы (табл. 1).

Таблица 1.

Заболевания и состояния, некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПКЯ.

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, для проведения дифференциальной диагностики с СПКЯ
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	ХГЧ в сыворотке крови или в моче (позитивный)

Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/ИМТ, интенсивные физические нагрузки в анамнезе, нехарактерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мульти-фолликулярные яичники	ЛГ и ФСГ в сыворотке крови (снижены или на нижней границе нормы), Эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Преждевременная овариальная недостаточность (синдром истощения яичников)	Аменорея сочетается с симптомами и эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Андроген-продуцирующие опухоли яичников, надпочечников	Вирилизация (включая изменения голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон, ДГЭА-С сыворотки крови, (значительно повышены) Ультрасонография яичников МРТ надпочечников
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушение толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче (повышен), Кортизол в слюне в ночные часы (повышен), Супрессивный ночной тест с дексаметазоном (недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром)
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток.	Свободный ИФР-1 в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

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

- нормализация массы тела и метаболических нарушений;
- стимуляция овуляции и восстановление генеративной функции;
- лечение нарушений менструального цикла и гиперпластических процессов эндометрия;
- лечение клинических проявлений гиперандрогении (гирсутизма, угревой сыпи).

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

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

обмена).

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

С целью лечения ожирения наряду с гипокалорийной диетой возможно использование сибутрамина или орлистата. При ИМТ более 40 кг/м² или 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуется применение бариатрической хирургии.

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

У больных с ожирением и ИР, объем ПКЯ которых превышает 20 см³, имеющих высокие уровни ЛГ, инсулина и АМГ (маркер потенциального «ответа» яичников на стимуляцию овуляции) в сыворотке крови высок риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Поэтому им рекомендована *супрессивная терапия* агонистами ГнРГ (люкрин-депо, бусерелин-депо) в течение 6 мес или комбинированными оральными эстроген-гестагенными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (ярина, мидиана, джес) в непрерывном или циклическом режиме в течение 4-6 мес. После отмены препаратов ожидается *ребаунд-эффект стимуляции овуляции*, после которой во 2-й фазе менструального цикла назначаются гестагены на 10 дней – дидрогестерон (дюфастон) 20 мг/сут или микронизированный прогестерон (утрожестан, ипрожин, праджисан) 200 мг/сут. Контроль за овуляцией осуществляется с помощью УЗИ – рост доминантного фолликула в динамике цикла, нарастание толщины эндометрия, наличие желтого тела на 21-23 дни цикла. При отсутствии овуляции вторым этапом проводится стимуляция кломифеном в дозе 50-100 мг/сут с поддержкой 2-й фазы цикла гестагенами. При отсутствии эффекта от терапии кломифеном (отсутствие овуляции и/или беременности) больным с высоким риском СГЯ проводят хирургическую стимуляцию овуляции.

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

максимальной дозе препарата (100-150 мг) пациентку можно считать резистентной к кломифену и необходимо использовать другие методы стимуляции овуляции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 21/7 – 21 день приема по 1 таблетке в сутки, затем 7-дневный перерыв (диане-35, ярина, мидиана);
- 24/4 – 24 дня приема гормональноактивных таблеток с последующим 4-дневным приемом таблеток плацебо (джес).

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

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

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

Синдром резистентных яичников. В редких случаях недостаточность яичников может быть обусловлена синдромом резистентных яичников (СРЯ; синдром Сэвиджа). У женщин моложе 35 лет отмечаются аменорея, бесплодие, микро- и макроскопически неизмененные яичники при высоком уровне гонадотропинов. Вторичные половые признаки развиты нормально.

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

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

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

соответствует норме. Большую диагностическую ценность имеют гормональные пробы. Снижение уровня ФСГ при введении эстрогенов и повышение уровня ФСГ и ЛГ в ответ на введение люлиберина свидетельствуют о сохранности механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами.

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

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

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

Клиническая картина. Началом заболевания считается аменорея или гипо-, опсо-, олигоменорея с последующей стойкой аменореей, которая сопровождается типичными для постменопаузы вегетативно-сосудистыми проявлениями — приливами, потливостью, слабостью, головной болью с нарушением трудоспособности. На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в молочных железах и половых органах. Больные с СИЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания. Ожирение не характерно.

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

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

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

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

Надпочечниковые формы аменореи.

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

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

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

Гиперандрогения у женщин, сопровождающая синдром Иценко-Кушинга, вызывает развитие вирилизации, гирсутизма, нарушений менструального цикла, аменореи, бесплодия.

Диагностика основана на определении экскреции кортизола в суточной моче: повышение кортизола в 3–4 раза и более свидетельствует о достоверности диагноза синдрома или болезни Иценко–Кушинга; проводят малую дексаметазоновую пробу: в норме прием дексаметазона снижает уровень кортизола более чем в половину, а при синдроме Иценко-Кушинга снижения не происходит. Дифференциальную диагностику между болезнью и синдромом Иценко-Кушинга позволяет провести большая дексаметазоновая проба. При болезни Иценко-Кушинга прием дексаметазона приводит к снижению концентрации кортизола более чем в 2 раза от исходного; при синдроме снижения кортизола не происходит.

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

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

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

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

Симптоматическое лечение при синдроме Иценко-Кушинга включает применение гипотензивных, мочегонных, сахароснижающих препаратов, сердечных гликозидов, биостимуляторов и иммуномодуляторов, антидепрессантов или седативных средств, витаминотерапию, лекарственную терапию остеопороза. Проводится компенсация белкового, минерального и углеводного обмена. Послеоперационное лечение пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, перенесших адреналэктомию, состоит в постоянной заместительной гормональной терапии.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) – вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, вызывающая ложный женский гермафродитизм; аутосомно-рецессивное заболевание, следствие ***врожденного дефицита фермента 21-гидроксилазы***, приводящего к нарушению синтеза стероидов в

надпочечниках на этапе превращения 17-ОН-прогестерона в дезоксикортизол (рис. 3). При этом увеличивается синтез 17-ОН-прогестерона и андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-С, андростендиона, тестостерона). Избыточное выделение андрогенов надпочечниками тормозит выделение гонадотропинов, следствием чего является нарушение роста и созревания фолликулов в яичниках, со временем возможно формирование вторичных ПКЯ. Дефицит 21-гидроксилазы в большинстве случаев не полный (80%), а частичный, поэтому симптомов недостатка кортизола при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) не наблюдается.

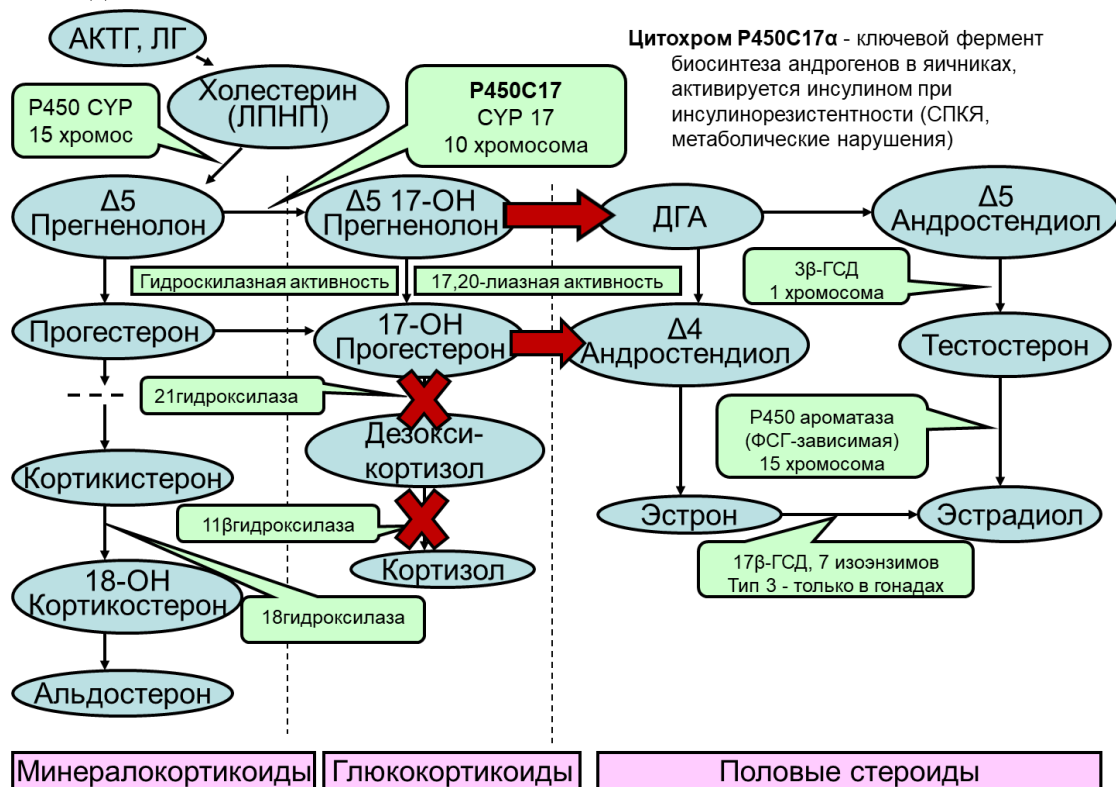


Рис. 3. Схема стероидогенеза в надпочечниках и яичниках и его нарушений при ВДКН.

Формы ВДКН (АГС):

1. **Классическая** – дефицит фермента значительный и синтез андрогенов начинается с 9-10 недели внутриутробного развития плода (ложный женский гермафродитизм).
2. **Неклассическая** – дефицит фермента проявляется в пубертатном или постпубертатном периоде, как правило, после усиления гормональной функции надпочечников (адренархе, стресс, беременность, аборт). Частота неклассической формы ВДКН составляет от 0,3 до 3,7% в общей популяции.

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

являются пациентами эндокринологов, при своевременной диагностике производится хирургическая коррекция пола и дальнейшее развитие направляется по женскому типу.

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

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

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

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

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

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

При планировании беременности дополнительно назначаются гестагены (дюфастон

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

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

При постпубертатной форме АГС, нерезко выраженных проявлениях гиперандрогении, при неустойчивом цикле и незаинтересованности в беременности гормональная терапия не показана.

Аменорея, обусловленная патологией щитовидной железы.

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

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

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

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

Маточная форма аменореи.

Маточная форма аменореи наблюдается при воздействии повреждающих факторов на матку либо при врожденных пороках внутренних половых органов. Функциональные причины, приводящие к аменорее, связаны с травматическими повреждениями базального слоя эндометрия при частых и грубых выскабливаниях слизистой оболочки матки. В результате удаления базального слоя эндометрия возможно возникновение внутриматочных спаек – *синдром Ашермана*. Одной из причин внутриматочных спаек (синехий) является генитальный туберкулез. Синехии могут привести к частичному или полному заращению полости матки. При полном заращении полости матки наступает вторичная аменорея. Заращение полости матки в нижней трети или в области цервикального канала (*атрезия цервикального канала*) при нормальном функционировании эндометрия в верхних отделах приводит к развитию *ложной аменореи*, возникновению гематометры. Обширные и плотные сращения становятся причиной

вторичной аменореи и вторичного бесплодия в результате окклюзии устьев маточных труб, препятствующей процессу оплодотворения. Присоединение инфекции при травмировании слизистой оболочки матки во время выскабливания также способствует образованию внутриматочных синехий. Спаечный процесс в полости матки может возникнуть после миомэктомии, метропластики, диагностических выскабливаний, электроконизации шейки матки, эндометрита, введения ВМК. Образование внутриматочных синехий в постменопаузе – физиологический процесс. Трофические нарушения травмированного эндометрия и вторичное выключение гипоталамической регуляции менструального цикла могут привести к раннему климаксу.

Согласно международной европейской классификации Ассоциации гинекологов-эндоскопистов выделяется пять степеней синдрома. *Первая степень* синдрома Ашермана характеризуется наличием тонких и нежных внутриматочных синехий, которые легко разрушаются при контакте, свободными устьями фаллопиевых труб. При *второй степени* синдрома Ашермана выявляется плотная одиночная спайка, соединяющая изолированные части полости матки; синехия не разрушается при контакте с концом гистероскопа; устья маточных труб просматриваются. Возможен вариант локализации синехий в зоне внутреннего маточного зева при неизмененных верхних отделах полости матки. *Третьей степени* соответствует наличие плотных множественных синехий, соединяющих отдельные части полости матки, и односторонняя облитерация устья маточной трубы. При *четвертой степени* выявляются плотные обширные внутриматочные синехии, частичная окклюзия полости матки и устьев обеих труб. *Пятая степень* сочетает в себе обширные процессы фиброзирования и рубцевания эндометрия с явлениями I или II, III или IV степени синдрома Ашермана вплоть до полной облитерации полости матки.

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

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

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

[УЗИ малого таза](#) при синдроме Ашермана малоинформативно; эхоскопическая картина может быть представлена нечеткими конурами эндометрия, в случае [гематометры](#) – ан- или гипоехогенным образованием в полости матки.

Гистеросальпингография выявляет одиночные либо множественные дефекты наполнения, имеющие лакунообразную форму и различные размеры. При плотных множественных внутриматочных синехиях полость матки на рентгенограмме выглядит многокамерной, с мелкими, соединяющими отдельные камеры протоками. Однако нередко [гистеросальпингография](#) сопровождается ложноположительными результатами из-за наличия в матке слизи, искривлений, обрывков эндометрия.

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

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

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

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.

- 1. К патологической аменорее не относится:**
 - A.** Психогенная аменорея
 - B.** Аменорея при синдроме Шихана
 - C.** Аменорея детского возраста
 - D.** Аменорея при синдроме Каллмана
 - E.** Аменорея при дисгенезии гонад

- 2. Гипоменструальный синдром – это нарушение менструального цикла, характеризующееся:**
 - A.** Гиперполименореей
 - B.** Олигоменореей
 - C.** Гипер- и олигоменореей
 - D.** Гипо- и олигоменореей
 - E.** Опсоменореей

- 3. Ятрогенная аменорея может быть вызвана всем, кроме:**
 - A.** Приема ингибиторов МАО
 - B.** Двусторонней овариэктомии
 - C.** Каутеризации яичников
 - D.** Тотальной гистерэктомии

Е. Приемаагонистов ГнРГ

- 4. Первичная аменорея с задержкой полового развития обусловлена:**
- А. Синдромом гиперпролактинемии
 - В. Синдромом Шерешевского-Тернера
 - С. Синдромом Шихана
 - Д. СПКЯ
 - Е. Неклассической формой ВДКН
- 5. Ложным мужским гермафродитизмом называют:**
- А. Синдром Каллмана
 - В. Синдром Шерешевского-Тернера
 - С. Синдром Шихана
 - Д. Синдром тестикулярной феминизации
 - Е. Классическую форму ВДКН
- 6. Ложным женским гермафродитизмом называют:**
- А. Синдром Каллмана
 - В. Синдром Шерешевского-Тернера
 - С. Синдром Шихана
 - Д. Синдром тестикулярной феминизации
 - Е. Классическую форму ВДКН
- 7. Ложная аменорея обусловлена:**
- А. Аплазией матки
 - В. Гипотиреозом
 - С. Синдромом гиперпролактинемии
 - Д. СПКЯ
 - Е. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников
- 8. Истинная первичная маточная аменорея обусловлена:**
- А. Аплазией матки
 - В. Гипотиреозом
 - С. Синдромом Ашермана
 - Д. СПКЯ
 - Е. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников
- 9. К причинам вторичной аменореи центрального генеза относят все, кроме:**
- А. Синдрома Каллмана
 - В. Синдрома гиперпролактинемии
 - С. Синдрома Шихана
 - Д. Аменореи на фоне потери массы тела
 - Е. Психогенной аменореи
- 10. Послеродовый гипопитуитаризм необходимо дифференцировать со всем, кроме:**
- А. Синдрома «пустого турецкого седла»

- В.Опухоли гипофиза
- С.Гипотиреоза
- Д.Аплазии матки
- Е. Психогенной аменореи

11. Возможные причины гиперпролактинемии – все, кроме:

- А.Приема ингибиторов дофамина
- В.Аденомы гипофиза
- С.Гипотиреоза
- Д.Овариозктомии
- Е.Беременности

12. Препарат первой линии терапии при пролактиноме гипофиза:

- А. Каберголин
- В. Бромкриптин
- С. Хинаголид
- Д. Эстрадиол
- Е.Кломифен

13. Основные диагностические критерии СПКЯ:

- А. Ожирение, олиго-/ановуляция, гиперпролактинемия
- В. Ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность
- С. Высокий ЛГ, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ
- Д. Гиперандрогения, олиго-/ановуляция, УЗ-признаки ПКЯ
- Е.Соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ

14. Ультразвуковые признаки СПКЯ:

- А. Объем яичников более 10 см³, наличие 12 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы
- В. Объем яичников более 12 см³, наличие 10 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы
- С. Объем яичников более 10 см³, наличие 12 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение толщины капсулы яичников
- Д. Объем яичников более 10 см³, наличие 10 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение интенсивности кровотока при доплеровском исследовании
- Е. Объем яичников более 10 см³, наличие множественных кист различного диаметра, увеличение площади гиперэхогенной стромы

15. СПКЯ необходимо дифференцировать со всем, кроме:

- А. Акромегалии
- В. Неклассической формы ВДКН
- С. Болезни (синдрома) Иценко-Кушинга
- Д. Андрогенпродуцирующей опухоли
- Е. Синдрома Ашермана

16. К методам стимуляции овуляции при СПКЯ относят все, кроме

использования:

- А. Кломифена
- В. Гестагенов
- С. Гонадотропинов
- Д. Клиновидной резекции яичников
- Е. Каутеризации яичников

17. Антиандрогенным эффектом обладают все препараты, кроме:

- А. Верошпирона
- В. Диане-35
- С. Ярины
- Д. Ципротерона ацетата
- Е. Дюфастона

18. Метод лечения синдрома истощения яичников:

- А. Назначение ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами
- В. Назначение ЗГТ глюкокортикоидами
- С. Стимуляция овуляции
- Д. Удаление яичников
- Е. Назначение агонистов ГнРГ

19. Этиология ВДКН:

- А. Дефицит фермента P450-ароматазы
- В. Опухоль гипофиза
- С. Дефицит фермента 21-гидроксилазы
- Д. Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников
- Е. Дефицит фермента 5 α -редуктазы

20. Наиболее информативным методом диагностики внутриматочных синехий является:

- А. Ультразвуковое исследование
- В. Гистеросальпингография
- С. Гистероскопия
- Д. Лапароскопия
- Е. Эстроген-гестагеновая проба

Эталонные ответы: 1С, 2Д, 3С, 4В, 5Д, 6Е, 7В, 8А, 9А, 10Д, 11Д, 12А, 13Д, 14А, 15Е, 16В, 17Е, 18А, 19С, 20С.

ЛИТЕРАТУРА:

- 6. Гинекология: Учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.
- 7. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
- 8. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов. – М., 2013. – 19 с.
- 9. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. /

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.

10. Практическая гинекология / под ред. Акад. РАМН В. Н. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. – М., Медпресс-Информ, 2001 г.

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

5. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

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

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

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

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

Отсутствие единой терминологии и универсальной классификационной системы нарушений МЦ до последнего времени существенно затрудняло проведение научных исследований и разработку стандартов ведения больных с данной патологией.

В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) была создана новая система номенклатуры и классификация причин АМК. Она одобрена Исполнительным комитетом Международной федерации акушеров-гинекологов и Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG), используется во многих европейских странах и США (таблица 1).

Предложенная номенклатура АМК направлена на упрощение описания клинической картины и устранения таких терминов, как «меноррагия», «метроррагия».

Согласно данной классификации выделяют 2 группы причин АМК.

Первые 4 категории, объединенные в группу PALM, отражают органические или структурные изменения, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и (или) гистопатологии.

Категория **лейомиомы (L)** подразделена на две - субмукозная миома и другие формы миомы, не деформирующие полость матки. Другие возможные этиологические факторы включены в группу COEIN. Она состоит из 4 категорий неорганических причин маточных кровотечений, не поддающихся объективизации, и одной категории, характеризующей редко встречающиеся и пока не классифицированные нарушения.

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

Оценку состояния свертывающей системы следует проводить женщинам, имеющим АМК с менархе, при наличии неблагоприятного личного или семейного анамнеза. Часто врачи не рассматривают нарушения системы гемостаза в качестве возможных причин маточного кровотечения. Следует учитывать также, что некоторые женщины могут проводить терапию антикоагулянтами, следствием которой могут быть АМК. Такие кровотечения можно считать ятрогенными. Однако группа экспертов

предлагает их классифицировать как коагулопатические, поскольку эта терапия часто назначается по поводу каких-либо нарушений системы гемостаза.

Таблица 1

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

Классификация FIGO (2011)	
‘PALM’ (структурные изменения)	‘COEIN’ (неструктурные изменения)
❖ Polyp (полип)	❖ Coagulopathy (коагулопатия)
❖ Adenomyosis (аденомиоз)	❖ Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция)
❖ Leiomyoma (лейомиома)	❖ Endometrial (эндометриальные)
❖ Malignancy and hyperplasia (опухоли и гиперплазия)	❖ Iatrogenic (ятрогенные)
	❖ Not yet classified (не уточненные)

Munro MG, et al. Int J Gynecol Obstet 2011; 113: 3–



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

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

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

Нарушения ритма менструаций реализуются через дисфункцию яичников - ановуляцию или гиполитеизм. При ановуляции по типу персистенции доминантного фолликула у больных формируется абсолютный гиперэстрогенизм (доминантный фолликул – главный источник синтеза эстрадиола в организме). Если персистирующий фолликул сохраняет свою активность более 2-х недель, менструация задерживается. Эстрогеновые влияния не уравновешиваются прогестероном, поскольку в отсутствие овуляции желтое тело (основной источник прогестерона) не образуется. В таких условиях функциональный

слой эндометрия интенсивно пролиферирует, чрезмерно разрастается и отторгается, провоцируя кровотечение (в англоязычной литературе его называют кровотечением «эстрогенного прорыва»), обычно обильное, после задержки менструации. Его развитие связывают с нарушением баланса ангиогенных факторов и вазодилатацией.

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

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

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

Нарушение ритма менструаций могут быть обусловлены дефектом лютеиновой фазы, связанным либо с недостаточностью желтого тела (чаще), либо с его длительной персистенцией (реже). В первом случае эта временная эндокринная железа функционирует непродолжительный период или вырабатывает мало прогестерона. Овуляторное АМК происходит ежемесячно с нормальными интервалами. Укорочение лютеиновой фазы при своевременной овуляции проявляется полименореей, при запоздалой овуляции – олигоменореей. Поскольку эндометрий, не подвергшийся полноценной секреторной трансформации, может отторгаться длительно, несвоевременные менструации иногда приобретают характер непредсказуемых АМК. Длительная персистенция желтого тела ассоциирована с задержкой менструации, которую сменяет обильное и продолжительное кровотечение.

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

Оценка уровня прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы цикла (20-24 день) является информативным методом выявления ановуляции в независимости от ее причин. Прогестерон выделяется в импульсном режиме, отражающим выброс лютеинизирующего гормона

(1 импульс в 60-90 мин.). В связи с колебаниями уровня прогестерона его определение следует проводить в трех последовательных циклах или в двух измерениях, произведенных с интервалом в 1 час. Максимальная концентрация прогестерона отмечается в утренние часы, которые являются лучшим временем для анализа. О наличии хронической ановуляции свидетельствует ее отсутствие в двух из трех последовательных циклов.

К сожалению, примерно у ½ женщин с овulatoryными АМК причина их возникновения так и остается невыясненной.

Согласно новой терминологии термин «дисфункциональное маточное кровотечение», ранее использовавшийся как синоним АМК или в случаях, когда не было выявлено органической или системной патологии, не включен в данную классификационную систему. От применения этого термина рекомендуется отказаться, поскольку пациентки, попадающие под данную категорию, обычно имеют какую-либо причину аномальных маточных кровотечений или их сочетание: коагулопатию, нарушение овуляции или нарушение функционального состояния эндометрия.

В случае обильных менструальных кровотечений его причиной может быть непосредственное базовое расстройство регуляции механизмов гемостаза в эндометрии на локальном уровне. Действительно в исследованиях с высоким качеством доказательности продемонстрировано чрезмерное усиление локального образования вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и простагландин F2α, и/или ускоренный распад образующихся во время менструации сгустков крови в эндометрии из-за избыточной продукции активатора пламиногена, в дополнение к увеличению локального образования сосудорасширяющих веществ, таких как простагландин E2 и простаглицлин .

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

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

Таблица 2

Номенклатурная система для описания симптомов АМК

Традиционные термины	Термины, предложенные FIGO
Дисфункциональное маточное кровотечение	АМК (овulatoryные, эндометриальные, коагулопатические и др.) - abnormal uterine bleeding
Меноррагии	Обильное менструальное кровотечение (ОМК) -heavy menstrual bleeding
Метроррагии/меноррагии	Межменструальное маточное кровотечение (ММК) — intermenstrual bleeding.
Менометроррагии	Нерегулярные длительные и (или) обильные кровянистые выделения, чаще

	возникающие после задержек менструаций — prolonged menstrual bleeding
--	--

В новой номенклатуре АМК предложено выделять хроническое и острое кровотечение.

Хроническое кровотечение—это маточное кровотечение, аномальное по объему, регулярности и (или) частоте, наблюдающееся в течение 6 месяцев и более, не требующее незамедлительного врачебного вмешательства.

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

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

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

Маточные кровотечения – одна из основных причин возникновения железодефицитных анемий. Увеличение объема кровопотери можно заподозрить при сочетании трех признаков: снижение уровня ферритина в сыворотке крови, появление сгустков крови и необходимость в частой смене санитарных средств защиты в течение дня. Известно, что ферритин играет важную роль в механизмах гомеостаза внутриклеточного железа и создания его депо, поэтому снижение уровня расценивается как индикатор дефицита железа в организме. Нормальный диапазон уровня ферритина у женщин составляет 18 – 160 нг/мл, при этом желательным является показатель более 50 нг/мл. Снижение содержания ферритина и наличие железодефицитной анемии коррелирует с объективно подтвержденным АМК, однако отсутствие этих признаков его не исключает. Учитывая трудности в оценке ежемесячной кровопотери, выбор тактики ведения определяет не результат измерения кровопотери, а самоощущение пациентки (дистресс, нарушение работоспособности, сексуальной активности и качества жизни в целом).

Дифференциальный диагноз осуществляется со следующей патологией:

- заболевания крови
- полип шейки матки
- заболевания печени

- воспалительные заболевания
- пузырьный занос
- эрозия шейки матки
- наружный генитальный эндометриоз
- рак матки
- прервавшаяся беременность
- опухоли яичников

ДИАГНОСТИКА

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

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

Лабораторная диагностика включает:

- исключение возможной беременности (определение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови);
- обследование на наличие анемии (клинический анализ крови, включая тромбоциты);
- исключение нарушений свертывающей системы крови.
- при положительных результатах скрининга– коагулограмма;
- при подозрении на патологию гемостаза – консультация гематолога и специальное обследование (при болезни Виллебранда– определение фактора VIII, кофактора ристоцетина, антигена фактора Виллебранда);
- гормональное обследование проводится при нерегулярном ритме менструаций и риске гипотиреоза (определение уровня ТТГ, прогестерона);
- исследование на хламидийную инфекцию (при высоком инфекционном риске);
- исключение патологии шейки матки (ПАП-тест).

Диагностика с использованием методов визуализации:

- УЗИ органов малого таза (трансвагинальное и (или) абдоминальное) рассматривается как диагностическая процедура 1-й линии для оценки состояния эндо- и миометрия. Убедительных данных о преимуществах 3D-УЗИ при выявлении причин АМК нет;
- доплерометрия дает дополнительную информацию о характере патологии эндометрия и миометрия;
- гистерография проводится в неясных случаях, при недостаточной информативности трансвагинального УЗИ (не обладает 100% чувствительностью) и необходимости уточнения очаговой внутриматочной патологии, локализации и размеров поражений;

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

МРТ целесообразно проводить:

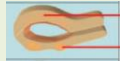
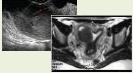
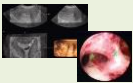
- при наличии множественной миомы матки для уточнения топографии узлов перед планируемой миомэктомией
- перед эмболизацией маточных артерий
- перед абляцией эндометрия
- при подозрении на аденомиоз
- в случаях плохой визуализации полости матки для оценки состояния эндометрия
- диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия– золотой стандарт диагностики внутриматочной патологии, проводится в первую очередь для исключения предраковых поражений и рака эндометрия.

Рекомендуется при подозрении на патологию эндометрия, наличии факторов риска рака тела матки (при чрезмерном воздействии эстрогенов– СПЯ, ожирение) и у всех пациенток с АМК после 45 лет. Целесообразно проведение биопсии эндометрия у женщин с хронической ановуляцией в возрасте менее 35 лет, имеющих один и более из следующих факторов риска: сахарный диабет, семейный анамнез рака кишечника, бесплодие, отсутствие родов и ожирение – для исключения пролиферативных процессов в эндометрии.

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

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

Таблица 3

Методики диагностики патологии матки в категории PALM				
P Полип		УЗИ, гистероскопия		
A Аденомиоз		Трансвагинальное УЗИ, гистероскопия МРТ		
L Лейомиома		гистерография Гистероскопия		
M малигнизация или гиперплазия		Биопсия эндометрия, D&C		

Принципы диагностики в категории COEIN		
С О Е И Н	Коагулопатия	Тщательно собранный анамнез
	Овуляторные нарушения	Тщательно собранный анамнез
	Эндометриальная дисфункция	Анамнез + исключение
	Ятрогенные	Анамнез + исключение
	Не классифицированные (пока)	
Лабораторные анализы: система гемостаза,		
Гормональное обследование		
Нет специализированных тестов		



Frazer et al., Hum. Reprod., 2007 22:635 - 43

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

ЛЕЧЕНИЕ

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

I ЭТАП– остановка кровотечения

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

II ЭТАП– предупреждение рецидивов

- устранение этиологических факторов
- создание лечебно-охранительного режима
- нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы негормональными препаратами
- физиотерапевтическое лечение, рефлексотерапия
- фитотерапия, витаминотерапия

- корректирующая циклическая гормональная терапия

Методы остановки кровотечения— используются соответственно возрастным периодам.

При МК ювенильного периода:

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

При МК репродуктивного периода

- раздельное диагностическое выскабливание (РДВ)+ гистероскопия
- маточные сокращающие средства
- кровоостанавливающие средства
- гормональный гемостаз (эстроген-гестагенный)

При МК климактерического периода

- раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) + гистероскопия
- маточные сокращающие средства
- кровоостанавливающие средства
- гормональный гемостаз (гестагенами)
- абляция эндометрия

Принципы ведения после остановки кровотечения.

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

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

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

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

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

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

Клинические исследования, сравнившие НПВП с другими лекарственными средствами, показали, что они менее эффективны в снижении менструальной кровопотери, чем транексамовая кислота, КОК, даназол и ЛНГ-ВМС. В таблице 3 приведены основные механизмы действия и клинические эффекты НПВС при АМК. Лечение НПВП и/или транексамовой кислотой при ОМК может проводиться до тех пор пока оно эффективно и хорошо переносится. Однако его следует прекратить и назначить другую терапию при неэффективности лечения в течение трех менструальных циклов.

Таблица 5

Механизмы действия и клинические эффекты НПВС при АМК

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

Дозы НПВС для эффективного гемостаза:

напроксен 500–1000 мг/сут,

ибупрофен 600–1200 мг/сут,

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

Комбинированные оральные контрацептивы.

При неэффективности негормонального гемостаза самым эффективным среди консервативных методов купирования кровотечения является гормональный гемостаз монофазными пероральными контрацептивами, содержащими 0,03 мг этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов, обладающими выраженным супрессивным эффектом на эндометрий

Гормональный гемостаз проводится низкодозированными монофазными КОК с современными прогестагенами (дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг, диеногест 200 мкг).

Этинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает гемостатический эффект (вызывает регенерацию эндометрия), прогестагены —стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Эффективность КОК при АМК составляет 40–50%.

Таблица 6

Механизмы действия и клинические эффекты КОК при АМК

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

Схема гемостаза:

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

• Таблетированная форма конъюгированных эстрогенов по 0,625

–3,7 мкг каждые 4–6 ч до полной остановки кровотечения с постепенным понижением дозы в течение последующих 3 дней до 1 табл.(0,675 мг/сут) или эстрадиола (17β-эстрадиол, эстрадиола валерат) по аналогичной схеме с начальной дозой 4 мг/сут. После остановки кровотечения назначаются прогестагены (рекомендации ВОЗ).

У пациенток старшего репродуктивного возраста и в перименопаузальном периоде, у молодых пациенток при наличии геморрагического шока, ДВС, анемии тяжелой степени (Hb<70 г/л, Ht<0,25), при неэффективности медикаментозного гемостаза проводится хирургический гемостаз путем раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием материала.

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

Проведение общеукрепляющих мероприятий:

- регуляция режима сна, труда и отдыха, рациональное питание, выполнение правил психологической гигиены;
- средства, стабилизирующие функцию ЦНС, включающие медикаментозную и немедикаментозную терапию;
- витаминотерапия - комплексные препараты, содержащие цинк;
- лечение анемии (препараты железа, поливитаминные и минеральные средства, в тяжелых случаях кровезаменители и препараты крови).
- негормональная гемостатическая терапия (антифибринолитики, НПВС) во время менструации.

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

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

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

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

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

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

Тесты и эталоны ответов:

1. ПЕРВАЯ МЕНСТРУАЦИЯ НАЗЫВАЕТСЯ:

1) менопауза;

- 2) дисменорея;
 - 3) аменорея;
 - 4) менархе;
 - 5) менструация;
- Правильный ответ: 4

2. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НОРМАЛЬНОЙ МЕНСТРУАЦИИ:

- 1) 1-2 дня;
 - 2) 3-7 дней;
 - 3) 8-10 дней;
 - 4) 10-14 дней;
 - 5) 14 дней и более;
- Правильный ответ: 2

3. В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ ЖЕНЩИНЫ СУЩЕСТВУЕТ НЕСКОЛЬКО УРОВНЕЙ РЕГУЛЯЦИИ:

- 1) 1;
 - 2) 3;
 - 3) 4;
 - 4) 5;
 - 5) 6;
- Правильный ответ: 4

4. ПРОДУКЦИЯ ПРОГЕСТЕРОНА ВОЗРАСТАЕТ В:

- 1) фолликулиновой фазе;
 - 2) лютеиновой фазе;
 - 3) фазе регенерации;
 - 4) фазе десквамации;
 - 5) фазе пролиферации;
- Правильный ответ: 2

5. ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК ВЛАГАЛИЩНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРОИСХОДИТ ПОД ВЛИЯНИЕМ:

- 1) эстрогенов;
 - 2) ФСГ;
 - 3) андрогенов;
 - 4) ЛГ;
 - 5) пролактина;
- Правильный ответ: 1

6. ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ ВЫРАБАТЫВАЮТСЯ:

- 1) надпочечниками;
 - 2) яичниками;
 - 3) щитовидной железой;
 - 4) гипоталамусом;
 - 5) гипофизом;
- Правильный ответ: 5

7. ЗРЕЛЫЙ ФОЛЛИКУЛ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) антральным;
- 2) доминантным;
- 3) цирхоральным;

- 4) тоническим;
 - 5) примордиальным;
- Правильный ответ: 2

8.ДЛЯ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АМК(О) КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА ПРИМЕНЯЮТСЯ:

- 1) эстроген-гестагены
 - 2) гестагены
 - 3) андрогены
 - 4) эстрогены
- Правильный ответ 1,2

9.МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ОБЫЧНО ПРИ АМК (О):

- 1) ТФД
 - 2) гистероскопия
 - 3) диагностическое выскабливание матки
 - 4) лапароскопия
- Правильный ответ 1,2,3

10.КАКИЕ КОК ЖЕЛАТЕЛЬНО РЕКОМЕНДОВАТЬ ЖЕНЩИНАМ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ?

- 1) линдинет
 - 2) мидиана
 - 3) клайра
 - 4) белара
- Правильный ответ 3

Вопросы для самоподготовки:

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

Рекомендуемая литература

8. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048с.
9. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. -1024с.: ил.
10. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
11. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология 2018, №4

электронные ресурсы:

1. Сайт ФГБУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (<http://www.ncagip.ru/nmo/elib/clinicprot.php>)
2. Федеральная электронная медицинская библиотека (<http://www.femb.ru/feml>)

6. НЕЙРО-ЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ

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

Место проведения: учебная комната.

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

Содержание занятия.

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

К нейро-эндокринным синдромам относятся:

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

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

Этиология и патогенез до конца не ясны. С момента первого описания этого синдрома и до настоящего времени дискутируется вопрос – относится ли ПМС к разряду психо-эмоциональных, особенно в случае преобладания аффективных расстройств, или эндокринных нарушений. Существует множество теорий, объясняющих сложный патогенез предменструального синдрома. *Гормональная теория* предполагает, что его развитие связано с избытком эстрогенов и недостатком прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла. *Теория «водной интоксикации»* объясняет причину предменструального синдрома изменениями в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и высоким уровнем серотонина. Активизация ренин-ангиотензиновой системы повышает уровень серотонина и мелатонина. В свою очередь, серотонин и мелатонин взаимодействуют с ангиотензиновой системой по принципу обратной связи. Вызвать задержку натрия и жидкости в организме путем повышения продукции альдостерона могут и эстрогены. *Теория простагландиновых нарушений* объясняет множество различных симптомов предменструального синдрома изменением баланса простагландина E₂.

Современные представления о патогенезе. Гипотеза, согласно которой ПМС – это проявление нарушения содержания/баланса половых гормонов (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы) в настоящее время не находит поддержки у

большинства исследователей. Наоборот, ПМС наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом и формирование полноценного желтого тела является одним из важнейших условий его развития. В большинстве случаев пик прогестерона в середине лютеиновой фазы является как бы провоцирующим фактором, влияющим на обмен нейروпептидов (серотонина, дофамина, опиоидов, норадреналина и др.) в ЦНС и связанные с ним периферические нейроэндокринные процессы. Решающим в генезе ПМС является *не уровень половых гормонов*, который не отличается от такового у здоровых женщин, а ***колебания их содержания в течение менструального цикла***. Доказано, что эстрогены и прогестерон оказывают значительное модулирующее воздействие на ЦНС. Эстрогены, потенцируя серотонинергическую, норадренергическую и опиатергическую активность, оказывают «возбуждающее» действие и в большинстве случаев положительно влияют на настроение (тонический ментальный эффект), хотя в определенных случаях могут способствовать появлению тревожных нарушений. Прогестерон, а точнее его активные метаболиты (прегненалон и аллопрегненалон), воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают анксиолитическое действие, сходное с таковым бензодиазепиновых транквилизаторов, что у части женщин может привести к чрезмерному седативному эффекту и даже депрессии. Колебание активности эндогенных опиоидных пептидов в динамике менструального цикла может обуславливать появление таких симптомов как депрессия, чувство голода, слабость, раздражительность, напряжение, тревога, враждебность и др.

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

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

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

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

отражаются не только в жалобах, но и в неадекватном поведении больных.

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

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

Диагностика. Прежде всего, при обследовании пациенток с ПМС нужно помнить, что некоторые *соматические* и *психические* заболевания обостряются в предменструальные дни, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику со многими из них. Клинические проявления эндогенной депрессии, панических и других тревожных расстройств, например, агорафобии («страх открытых пространств»), шизофрении могут напоминать таковые ПМС за исключением **циклическости симптомов**. В таких случаях может помочь тщательный сбор анамнеза (личного и семейного) и анализ заполненных пациенткой специальных **менструальных карт** в течение 2-3 месяцев, чтобы убедиться, что указанные симптомы исчезают в остальные дни месяца. В неясных случаях и при тяжелых проявлениях заболевания проводится консультация психиатром.

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

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

Диагностика ПМС прежде всего включает ежедневную регистрацию симптомов как минимум в течение двух последовательных менструальных циклов. Это позволяет не только выявить взаимосвязь симптомов с динамикой менструального цикла, что важно для

уточнения диагноза, но и определить какие из них являются субъективно наиболее тяжелыми для пациентки.

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

- измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3-4 дней в обе фазы цикла;
- маммографию и/или УЗИ молочных желез в I фазу менструального цикла (до 8-10-го дня);
- оценку выделительной функции почек (определение уровня в сыворотке крови азота, мочевины, креатинина и др.);
- эхоэнцефалографию, реоэнцефалографию, МРТ или КТ головного мозга;
- оценку состояния глазного дна и периферических полей зрения;
- рентгенографию черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;
- консультацию невропатологом, психиатром, окулистом;
- определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- измерение уровня артериального давления;
- исследование функции щитовидной железы;
- определение содержания катехоламинов в крови или моче, а также УЗИ или МРТ надпочечников с целью исключения феохромоцитомы.

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

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

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

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

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

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

К дополнительным методам терапии можно отнести назначение витамина В₆ (пиридоксина) в дозе от 20 до 40 мг в сутки, который используется в течение длительного времени, а также ежедневный прием магния в дозе 200 мг. Удобно применение комплексного препарата *Магне-В₆* (до 6 таблеток в сутки в 2-3 приема).

Перименопаузальный (климактерический) синдром.

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

Основным событием переходного периода, знаменующим прекращение менструальной и репродуктивной функции женщины, является *менопауза* – последняя

самостоятельная менструация. Средний возраст, в котором прекращаются менструации у современной здоровой женщины – 50-52 года, однако для каждой женщины возраст менопаузы индивидуален.

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

В переходном периоде, помимо менопаузы, выделяют также:

- *пременопаузу* — период жизни женщины старше 45 лет, когда возможно появление нарушений менструального цикла (укорочение или удлинение цикла, задержки менструаций от нескольких дней до нескольких месяцев, аномальные маточные кровотечения), до полного прекращения менструаций; нередко в пременопаузе появляются первые климактерические симптомы (нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные);

- *постменопаузу* — отсутствие менструаций в течение 12 мес. и более; выделяют *раннюю постменопаузу* (первые 2 года) и *позднюю* (продолжительность более 2 лет).

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

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

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

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

уменьшаются линейные размеры и объем яичника.

Дефицит эстрогенов как часть инволюционных процессов в организме женщины в пре- и постменопаузе можно расценивать как закономерный физиологический процесс, хотя он играет патогенетическую роль для многих расстройств, в том числе климактерических.

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

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

- **ранние** – нейровегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные проявления;
- **средневременные** – урогенитальные расстройства, атрофические изменения кожи, слизистых оболочек;
- **поздние** – остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, артрозы, артриты.

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

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

Наиболее типичным проявлением вазомоторных расстройств являются **приливы жара** к верхней части туловища – лицу, шее, области декольте, возникающие вследствие внезапного резкого расширения поверхностных капилляров кожи и прилива крови.

К центрам терморегуляции относят медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса («центр теплоотдачи») и задний гипоталамус («центр теплопродукции»). Кроме того, к термочувствительным центрам, которые также реагируют на изменение температуры как периферической, так и центральной, относятся мезэнцефальная активирующая система, гиппокамп, амигдаларный комплекс и кора головного мозга. Развитие прилива связано с внезапным снижением так называемой температурной «установочной точки» (temperaturesetpoint), характеризующей оптимальный уровень температуры при котором активность терморегуляционных механизмов минимальна. Смещение «установочной точки» воспринимается вышеуказанными термочувствительными элементами, как повышение центральной температуры, что в свою

очередь активизирует мощные механизмы теплоотдачи. На периферии во время продромальной фазы прилива *повышается уровень адреналина* в крови, что приводит к повышению частоты сердечных сокращений (примерно на 20 ударов в минуту). Таким образом, приближающийся прилив женщина ощущает заранее и, если он происходит ночью, в этот момент просыпается. Примерно через полминуты начинается *снижение уровня норадреналина*, результатом чего является расширение кожных сосудов, в основном, лица и верхней половины туловища и повышение в них кровотока, что сопровождается покраснением кожи, повышением кожной температуры в этих областях, усилением потоотделения. Тяжелые приливы могут заканчиваться ознобом (включение механизмов теплопродукции).

Приливы – это проявление нарушения деятельности центров терморегуляции, и половые гормоны, вне сомнения, играют важнейшую роль в патофизиологических механизмах этих расстройств. Полагают, что внезапное *повышение центральной норадренергической активности* является триггерным механизмом снижения «установочной точки» и последующего «каскада» вазомоторных симптомов. Некоторые авторы подчеркивают анатомическую близость и наличие синаптических связей между нейронами, секретирующими гонадотропин релизинг-гормон (Гн-РГ) в аркуатном ядре, и терморегулирующей области гипоталамуса. Высокий уровень эстрогенов в репродуктивном возрасте оказывает ингибирующее воздействие на центральные норадренергические механизмы, по-видимому, именно потеря этого модулирующего воздействия и играет основную роль в развитии приливов. Однако нельзя исключить вовлечение в эти процессы других нейротрансмиттеров, например, *серотонина*, а также *эндогенных опиоидных пептидов*. Снижение уровня серотонина и активности серотониновых рецепторов в гипоталамусе в результате эстрогенного дефицита вносит определенный вклад в патогенез приливов. Есть данные о повышении уровня *кортикотропина, кортизола и гормона роста* перед началом прилива. Современные исследования доказывают роль дефицита *мелатонина* в развитии вазомоторных и психо-эмоциональных нарушений при климактерическом синдроме.

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

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

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

Помимо вазомоторных проявлений у 15-50% женщин в перименопаузе отмечаются

те или иные **эмоционально-аффективные расстройства**, включающие различные формы депрессии, тревожные и панические расстройства, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства (психопатологические состояния с преобладанием навязчивых мыслей или действий) и др. Чаще всего гинекологам приходится иметь дело с депрессивными расстройствами меньшей глубины, сопровождающимися тревожным беспокойством. Проявлениями этого типа депрессии могут быть психовегетативные нарушения тревожно-фобического (внутреннее напряжение, неопределенное беспокойство, неуверенность в завтрашнем дне, нерешительность и др.) или астенического (повышенная раздражительность, утомляемость, постоянное чувство усталости) ряда, а также когнитивные (познавательные) расстройства.

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

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

К **возрастным изменениям кожи** относятся: постепенное истончение, атрофия, повышение сухости, потеря эластичности и упругости, дряблость, появление морщин, диффузной пигментации, свисающих складок, связанных со снижением количества подкожного жира. Вследствие потери тонуса кожи изменяются естественные пропорции лица: скулы становятся менее очерченными, наблюдается провисание кожи шеи, овал лица становится менее четким. Изменения состояния дериватов кожи включают: выпадение и

поседение волос на голове, укорочение и истончение ресниц и бровей, слоистость ногтей и др. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о благоприятном влиянии ЗГТ на кожу, смягчающем ее возрастные изменения, благодаря наличию рецепторов к эстрогенам в эпидермисе, дерме и кровеносных сосудах, что подтверждает огромное значение половых гормонов для ее гармоничного функционирования.

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

Эстрогендефицитное состояние после менопаузы приводит к **остеопорозу** у 40% пациенток. Остеопороз и предшествующая ему остеопения имеют длительный латентный период. Снижение синтеза матрикса кости остеобластами и усиление процессов резорбции костной ткани остеокластами начинаются уже после 35-40 лет. Потеря костной массы после прекращения менструаций резко ускоряется и достигает 1,1-3,5% в год. К 75-80 годам потеря костной плотности может приблизиться к 40% по сравнению с таковой в возрасте 30-40 лет. У 35,4% женщин, доживших до 65 лет, можно прогнозировать переломы костей. Остеопороз развивается постепенно и бессимптомно, а возникновение его клинических проявлений свидетельствует о значительной потере костной массы. Это — боли в костях, микро- и макропереломы при минимальной травматизации, искривление позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз), уменьшение роста. Поскольку в первые 5 лет после прекращения менструаций поражаются преимущественно кости с преобладанием трабекулярного, решетчатого строения (позже присоединяется поражение трубчатых костей), переломы позвоночника, лучевой кости в типичном месте возникают раньше, чем перелом шейки бедра. Рентгенологическое исследование не обеспечивает своевременную диагностику остеопороза (она становится возможной, только когда потеря костной массы достигает 30% и более). Диагностика остеопороза, помимо клинических проявлений, основывается на денситометрии.

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

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

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

Показания для МГТ:

- ранняя (40-45 лет) и преждевременная (до 40 лет) менопауза;
- длительная олиго- и аменорея;
- первичная аменорея;
- искусственная менопауза (хирургическая, рентген-, радиотерапия);
- симптомы климактерического синдрома (приливы) в перименопаузе;
- генитоуринарные расстройства;
- наличие факторов риска остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера.

Абсолютные противопоказания для МГТ:

- рак молочной железы в анамнезе, в настоящее время или при подозрении на него;
- эстроген-зависимые злокачественные опухоли, например, рак эндометрия или при подозрении на эту патологию;
- артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт);
- венозная тромбоэмболия (острый тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия);
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- не леченная гиперплазия эндометрия;
- не компенсированная артериальная гипертензия;
- заболевания печени в стадии обострения;
- аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;
- кожная порфирия.

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

Монотерапия эстрогенами (прогинова, эстрофем, дивигель, эстрожель, овестин) проводится женщинам, перенесшим гистерэктомию, за исключением тех, у кого в анамнезе имелся эндометриоз или рак эндометрия (этим пациенткам показана комбинированная терапия). При лечении генитоуринарного синдрома также назначают монотерапию препаратами эстриола (овестин, гинофлорЭ), преимущественно в виде лекарственных форм для местного лечения (вагинальные суппозитории, крем).

При интактной матке с целью защиты эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов и профилактики гиперпластических процессов и рака эндометрия назначается **комбинированная МГТ** (эстроген+гестаген или эстроген+андроген). В *пременопаузе*

целесообразно назначать *многофазные эстроген-гестагенные препараты* (фемостон, дивина, климен, климонорм, цикло-прогинова, три-секвенс), на фоне которых наблюдается регулярная менструальноподобная реакция. В *постменопаузе* более физиологично постоянное поступление гормонов в меньших дозах, поэтому используют *монофазные препараты* (фемостонконтини, анжелик, клиогест, индивина, тиболон — ливиял). При необходимости долгосрочной терапии (более 3-5 лет) целесообразно постепенное снижение дозы половых гормонов, с этой целью рекомендуют переход на микродозированные препараты — анжелик микро, фемостон мини.

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

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

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

Посткастрационный (постовариэктомический) синдром (ПОЭС).

Гистерэктомия с удалением придатков матки является одной из наиболее часто выполняемых операций в гинекологии и сопряжена с развитием синдрома после тотальной овариэктомии. Около 20% женщин в течение жизни переносят гистерэктомию. Средний возраст пациенток к моменту операции составляет 43-45 лет. Наряду с лечебной эффективностью в отношении основного заболевания гистерэктомия может отрицательно влиять на здоровье и качество жизни женщины. ПОЭС развивается после двустороннего удаления яичников (чаще) или резекции одного/обоих яичников и включает вегетососудистые, нейропсихические и обменно-эндокринные нарушения, обусловленные гипоестрогенией. ПОЭС называют также синдромом *хирургической (индуцированной) менопаузы* (на основании общности патогенетических механизмов). Частота ПОЭС варьирует от 55 до 100% в зависимости от возраста пациентки к моменту операции, преморбидного фона, функциональной активности надпочечников. В целом частота синдрома составляет 70-80%.

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

васкуляризации органов, истончается эпителий. Недостаток половых гормонов приводит к постепенному прогрессированию остеопороза.

Несмотря на схожесть патогенеза изменений при хирургической менопаузе с патофизиологией естественной менопаузы, они имеют кардинальные различия. Естественное течение климактерия предусматривает наличие переходного периода, разделяющего репродуктивный период и менопаузу, продолжительность которого обычно составляет около 5 лет. За это время функция яичников снижается постепенно, соответственно выработка половых гормонов уменьшается поэтапно. Вначале нарушается циклическая секреция прогестерона с последующим развитием хронической ановуляции, затем уменьшается секреция эстрадиола и эстриола. Выработка андрогенов — биохимических предшественников эстрогенов — также снижается постепенно, параллельно этим изменениям. За столь длительный период времени организм большинства женщин, перешагнувших 45–50-летний рубеж, успевает изыскать какие-либо возможности адаптации к «жизни без эстрогенов», постепенно приучая гипоталамус к утрате влияния эстрадиола, структуры уrogenитального тракта — к уходу эстриола, вовлекая в процесс компенсации снижающейся функции яичников эндокринную и иммунную системы организма. Гормоны и секреты щитовидной железы, надпочечников, жировой ткани начинают выполнять различные функции эстрогенов или обеспечивать их внегонадную конверсию. В результате развитие дефицита половых стероидов растянуто во времени, прогрессирует относительно медленно.

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

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

Психоэмоциональные расстройства могут возникать с первых дней послеоперационного периода. Наиболее выражены астенические (37,5%) и депрессивные (40%) проявления, реже встречаются фобические, параноидальные и истерические. В формировании психоэмоциональных расстройств играют роль как гормональные изменения, так и психотравмирующая ситуация в связи с восприятием гистерэктомии как калечащей операции. Вегето-невротические нарушения формируются с 3–4-х суток после овариэктомии и характеризуются смешанными симпатикотоническими и ваготомическими проявлениями с преобладанием первых. Терморегуляция нарушается у 88% больных и проявляется приливами жара, ознобом, ощущением ползания мурашек, возможна плохая переносимость жаркой погоды. У 45% больных нарушен сон, реже наблюдается боязнь замкнутых пространств. Кардиоваскулярные проявления в виде тахикардии, субъективных жалоб на сердцебиение, сжимающих болей в области сердца и повышения систолического АД выявляются у 40% больных. Обратное развитие клинических проявлений без коррекции в течение года происходит у 25% больных, у пациенток репродуктивного возраста чаще (в 70% случаев), что объясняется инверсией основного источника половых гормонов, которым становятся надпочечники.

Удаление яичников при гистерэктомии вызывает обменно-эндокринные и

урогенитальные расстройства, которые возникают после психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений — через 1 год и более после операции и наиболее свойственны пациенткам в пременопаузе. Постепенно нарастает частота ожирения, сахарного диабета, ИБС, тромбофилии, увеличивается индекс атерогенности.

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

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

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

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

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

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

Для профилактики метаболических нарушений наряду с эстрогенсодержащими препаратами ЗГТ следует рекомендовать курс витаминотерапии, прием микроэлементов. При выявлении остеопороза, помимо ЗГТ, назначают патогенетическую терапию (препараты кальция, бифосфонаты, кальцитонин и др.). В случае длительного приема препаратов ЗГТ у больных с СПТО необходимы профилактика тромботических

осложнений и наблюдение маммолога: маммография 1 раз в 2 года, УЗИ молочных желез и пальпаторный осмотр каждые 6 мес.

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

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.

- 1. Нейро-эндокринными синдромами являются все, кроме:**
 - A.** Предменструального
 - B.** Гипоменструального
 - C.** Климактерического
 - D.** Послеродового нейрообменно-эндокринного
 - E.** Постовариэктомического
- 2. Ведущая теория патогенеза предменструального синдрома:**
 - A.** Аллергическая
 - B.** Водной интоксикации
 - C.** Гормональная
 - D.** Обменно-эндокринная
 - E.** Ничего из перечисленного
- 3. Клиническими формами предменструального синдрома являются все, кроме:**
 - A.** Кризовой
 - B.** Нервно-психической
 - C.** Цефалгической
 - D.** Артралгической
 - E.** Отечной
- 4. Дифференциальную диагностику цефалгической формы предменструального синдрома следует проводить с:**
 - A.** Заболеваниями ЦНС
 - B.** Заболеваниями почек
 - C.** Сердечно-сосудистыми заболеваниями
 - D.** Заболеваниями щитовидной железы
 - E.** Заболеваниями ЖКТ
- 5. Дифференциальную диагностику отечной формы предменструального синдрома следует проводить с:**
 - A.** Заболеваниями ЦНС
 - B.** Заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы
 - C.** Психическими заболеваниями
 - D.** Заболеваниями щитовидной железы
 - E.** Заболеваниями ЖКТ
- 6. Дифференциальную диагностику нервно-психической формы предменструального синдрома следует проводить с:**
 - A.** Депрессивными расстройствами
 - B.** Заболеваниями почек

- С. Сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Д.Метаболическим синдромом
- Е. Заболеваниями ЖКТ

7. Патогенетическая терапия предменструального синдрома:

- А. Диуретики
- В.Антидепрессанты
- С.Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
- Д.Физиотерапия
- Е.Поливитамины

8. Симптоматическая терапия при отечной форме предменструального синдрома:

- А. Диуретики
- В. Антидепрессанты
- С. Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
- Д. Физиотерапия
- Е. Поливитамины

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

- А. Диуретики
- В.Поливитамины
- С. Гормональные препараты, подавляющие овуляцию
- Д.Ингибиторы обратного захвата серотонина
- Е.Антигистаминные препараты

10. Менопауза – это:

- А. Первая в жизни менструация
- В.Последняя в жизни менструация
- С.Первые 12 мес. после прекращения менструаций
- Д.Первые 3-5 лет после прекращения менструаций
- Е.Ничего из перечисленного

11. Перименопаузальный период включает:

- А. Менопаузу
- В.Пременопаузу
- С.Постменопаузу
- Д.Все перечисленное
- Е.Ничего из перечисленного

12. Климактерический синдром:

- А. Это осложнение естественного течения переходного периода
- В.Возникает только в постменопаузе
- С.Возникает только в пременопаузе
- Д.Осложняет течение послеродового периода
- Е.Ничего из перечисленного

13. К ранним проявлениям перименопаузального синдрома относятся:

- А. Вазомоторные симптомы
- В.Эмоционально-аффективные расстройства
- С.Прибавку массы тела и ожирение

- D. Все перечисленное
- E. Ничего из перечисленного

14. К средневременным симптомам перименопаузального синдрома не относятся:

- A. Дизурические явления
- B. Ломкость ногтей, волос
- C. Появление глубоких морщин
- D. Дисбиозы влагалища
- E. Остеопороз

15. К поздним осложнениям перименопаузального синдрома относятся:

- A. Вазомоторные симптомы
- B. Эмоционально-аффективные расстройства
- C. Генитоуринарный синдром
- D. Атрофические изменения кожи и ее придатков
- E. Остеопороз

16. Цели менопаузальной гормональной терапии:

- A. Купирование вазомоторных и эмоционально-аффективных симптомов
- B. Лечение генитоуринарного синдрома
- C. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза
- D. Все перечисленное
- E. Ничего из перечисленного

17. Противопоказаниями для менопаузальной гормональной терапии не являются:

- A. Сахарный диабет
- B. Рак молочной железы
- C. Инсульт, инфаркт миокарда
- D. Маточное кровотечение
- E. Кожная порфирия

18. Алгоритм обследования перед назначением МГТ:

- A. УЗИ органов малого таза
- B. Цитологическое исследование соскобов с шейки матки
- C. Маммография
- D. Все перечисленное
- E. Ничего из перечисленного

19. В патогенезе постовариэктомического синдрома ведущую роль играет:

- A. Дефицит гормонов щитовидной железы и надпочечников
- B. Дефицит гонадотропинов
- C. Снижение синтеза гонадотропин-рилизинг гормона
- D. Дефицит половых гормонов
- E. Повышение уровня пролактина

20. Патогенетическое лечение постовариэктомического синдрома:

- A. Заместительная терапия половыми гормонами
- B. Заместительная терапия тироксином
- C. Заместительная терапия глюкокортикоидами
- D. Все перечисленное
- E. Ничего из перечисленного

Эталоньответов: 1В, 2С, 3D, 4А, 5В, 6А, 7С, 8А, 9D, 10В, 11D, 12А, 13D, 14Е, 15Е, 16D, 17А, 18D, 19D, 20А.

ЛИТЕРАТУРА:

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

7. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ. РАК ЭНДОМЕТРИЯ

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Изучить классификацию, патогенез, клинические проявления, лечение и профилактику гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия (РЭ).

СОДЕРЖАНИЕ ЗАНЯТИЯ: Быстро развивающаяся проблема ГПЭ и рака эндометрия вызывает интерес многих специалистов: морфологов, онкологов, гинекологов и эндокринологов. Отмеченное нарастание частоты рака эндометрия нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни- оно связано и с прогрессирующим ростом болезней цивилизации. Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормончувствительная ткань очень «динамична» по своей природе и обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего своего клеточного состава, но и к чуткому реагированию на все изменения гормональных влияний на уровне целого организма. Поэтому нельзя говорить о ГПЭ как чисто «локальном» феномене, а оценивать влияния эндокринно-обменных нарушений в организме.

Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и приобретают характер предракового заболевания.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГПЭ (ВОЗ):

- эндометриальные полипы
- эндометриальная гиперплазия
- атипическая гиперплазия эндометрия

КЛАССИФИКАЦИЯ ГПЭ:

- железистая гиперплазия эндометрия
- железисто-кистозная гиперплазия
- атипическая гиперплазия эндометрия (синоним-аденоматоз, аденоматозная гиперплазия)
- полипы эндометрия

Классификация предраковых гиперпластических процессов должна быть основана на учете не только морфологических данных, но и на результатах клинических наблюдений, эндокринологических, биохимических, цитологических исследований, поэтому предлагается

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ:

- 1) аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте
- 2) железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с гипоталамическими и нейро-обменно-эндокринными нарушениями в любом возрасте
- 3) рецидивирующая железистая гиперплазия эндометрия, особенно в пременопаузальном и постменопаузальном периодах.

Риск малигнизации ГПЭ возрастает при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальными заболеваниями – ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, расстройства функций гепатобиллиарной системы и ЖКТ. Предраковые ГПЭ переходят в рак эндометрия у 10% больных (по данным разных авторов от 2 до 50%).

I. Железистая и железисто-кистозная гиперплазия не являются предраковыми процессами.

II. К предраку эндометрия относят атипическую гиперплазию (диффузная и очаговая форма). Особую онкологическую настороженность вызывает аденоматоз с интенсивной пролиферацией и атипизмом железистого эпителия, а также атипическая гиперплазия в базальном слое эндометрия.

Железистая и железисто-кистозная гиперплазия – качественно неоднозначный процесс. Расширение просвета желез наблюдается и при железистой гиперплазии эндометрия. Редким вариантом железисто-кистозной гиперплазии является стромальная гиперплазия, для которой характерны крупные, иногда полиморфные ядра клеток стромы. Атипическая гиперплазия (аденоматоз) характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез по сравнению с другими видами гиперплазии. При нерезкой форме аденоматоза крупные и мелкие железы отделены друг от друга сравнительно тонкими отслойками стромы, цилиндрический эпителий желез многоядерный, нередко образует выросты в просвет желез, ядра увеличены. При выраженной форме – обильно разросшиеся железы тесно соприкасаются друг с другом, местами строма между ними практически отсутствует, отмечается полиморфизм.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ:

К возникновению ГПЭ у женщин различного возраста приводят:

- нарушение центральной регуляции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию;
- гиперпластические процессы в яичниках (стромальная гиперплазия, текаматоз, фолликулярная киста;
- гормональные опухоли яичников;
- нарушения тканевой рецепции, жирового обмена, метаболизма половых гормонов при патологии гепатобилиарной системы и ЖКТ, иммунитета и функции щитовидной железы.

Гиперпластические процессы эндометрия развиваются, как правило, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении и значительно реже - при ненарушенных гормональных соотношениях.

В патогенезе ГПЭ основную роль играют избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. Эстрадиол играет ведущую роль в метаболизме клеток эндометрия, стимулирует их рост и митотическую активность. Прогестерон подавляет синтез рецепторов, связываясь с ними, а также стимулирует образование ферментов, превращающих эстрадиол в менее активный эстрон. В эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем при железисто-кистозной гиперплазии и аденоматозной гиперплазии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:

Для ГПЭ характерны 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), но может быть также у женщин репродуктивного и пожилого возраста.

При ГПЭ иногда появляются межменструальные кровянистые выделения. У некоторых больных ГПЭ протекают с мало выраженными симптомами или бессимптомно.

ДИАГНОСТИКА:

1. Наиболее достоверным и объективным методом диагностики является

гистологическое исследование слизистой из цервикального канала и тела матки, полученной методом аспирационной биопсии или при отдельном лечебно-диагностическом выскабливании матки.

2. Особое место в диагностике занимает гистероскопия, которая позволяет более детально изучить состояние эндометрия, провести четкую топическую диагностику и проконтролировать результаты терапии, оценить качество произведенного выскабливания с прицельным удалением эндометрия или полипов.

3. Ультразвуковое исследование позволяет косвенно судить о состоянии эндометрия, ориентируясь на толщину и структуру срединного М-эха. Эндометрий имеет четкие очертания и большую акустическую плотность по сравнению с миометрием. При нормальном менструальном цикле толщина эндометрия зависит от фазы цикла, постепенно возрастает от 3-4 мм в 1 фазе до 12-15 мм – во 2 фазе. ГПЭ обуславливает значительное увеличение этих показателей. Полипы эндометрия визуализируются на эхограммах в виде округлых или удлинённых овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком на фоне расширенной полости матки.

В постменопаузе увеличение М-эха до 5 мм и более становится косвенным признаком ГПЭ даже без клинических проявлений.

4. ГПЭ и полипы на гистерограммах проявляются в виде зазубренности или фестончатости контуров стенок полости матки, особенно у дна, или дефектов наполнения. Это исследование проводят на 7-8 день цикла, используя водорастворимые контрастные вещества.

5. Цитологическое исследование аспирата из полости матки позволяет определить выраженность пролиферативных изменений эндометрия. Но не дает четкого представления о его патоморфологической структуре. Этот метод можно рекомендовать в качестве скрининга патологии эндометрия и его состояния на фоне гормональной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ:

Лечебная тактика при ГПЭ зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста больной, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

I этап лечения осуществляется путем лечебно-диагностического выскабливания слизистой матки с гистероскопическим контролем.

Терапия в различные возрастные периоды складывается из остановки кровотечения и профилактики рецидива гиперпластического процесса, сохранения ритмичной менструальноподобной реакции (до 50 лет) или стойкого прекращения менструаций.

I. Лечение больных с железисто-кистозной гиперплазией:

У больных репродуктивного возраста гормональное лечение направлено на сохранение менструальной функции и коррекцию ановуляции.

Схема 1 – эстроген-гестогены по 1 табл. на ночь с 5 по 25-й день цикла, затем 7-дневный перерыв. Курс лечения 3-6 мес.

Схема 2 – 17-ОПК по 1 мл (125 мг) 12,5% р-ра на 12-14-17 день цикла в течение 4-6 мес. Или по 250 мг на 14-16 день цикла.

Схема 3 – норколут по 1 табл. (5мг) с 5-го по 25 день цикла в течение 3-4 мес. или по 1 табл. с 16-го по 35 день на протяжении 4-6 мес.

Схема 4 – дюфостон по 20 мг в сутки ежедневно либо с 16-го по 25 день в течение 4-6 мес.

У женщин молодого возраста 2-й этап лечения подразумевает профилактику

рецидивов ГПЭ с последующим восстановлением овуляторного менструального цикла.

В пременопаузальном периоде 2-й этап преследует цель профилактики рецидива гиперпластического процесса с сохранением ритмичной менструальноподобной реакции или стойкого прекращения менструации (для этой цели используют андрогены, прогестагены в непрерывном режиме в течение 6-9 мес.)

Особого внимания заслуживают ГПЭ в постменопаузальном периоде, причиной которых в основном бывают гормонально-активные структуры яичников или обменно-эндокринные нарушения.

II. Лечение больных с аденоматозными изменениями эндометрия проводится прогестагенами в непрерывной схеме в течение 6 мес. и более, требуется назначение более высоких доз и желательно парентерального введения (17-ОПК, депо-провера, депостат.)

В последние годы стали широко использовать препараты с выраженным антигонадотропным эффектом такие, как даназол 400-600 мг и гестринон 2,5 мг 2-3 раза в неделю, которые назначают в непрерывном режиме в течение 6 мес.

Кроме того, для лечения ГПЭ применяют аналоги гонадолиберина – бусерелин, декаптил, золадекс, диферелин, гозерелин, они ведут к подавлению секреции ЛГ и ФСГ, в результате снижается секреция эстрогенов в яичниках, менструации прекращаются, эндометрий атрофируется. После отмены лечения импульсный режим секреции гонадолиберина восстанавливается.

III. Лечение больных с атипической формой ГПЭ:

В репродуктивном периоде на 1-м этапе используют 17-ОПК в непрерывном режиме по 500 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес, затем по 500 мг 2 раза в неделю – 3 мес. На 2-м этапе назначают эстроген-гестагенные препараты по контрацептивной схеме в течение 6 мес. 3-й этап состоит в стимуляции овуляции. В ходе лечения каждые 3-4 мес. производить контрольную аспирационную биопсию.

У больных пре-постменопаузе назначают 17-ОПК по 50 мг 3 раза в неделю в теч. 3 мес., затем по 500 мг 2 раза в неделю в тем. 3 мес., затем по 500 мг 1 раз в неделю еще 3 мес. Для оценки эффективности гормональной терапии ГПЭ через 3 мес. после начала лечения показано контрольное обследование, включающее эхографию, цитологию аспирата из полости матки, через 6 мес. – гистологическое исследование слизистой оболочки матки.

Показания к хирургическому лечению:

- рецидивирующая ГПЭ на фоне метаболических нарушений, в сочетании с миомой матки, аденомиозом.
- атипическая ГПЭ, особенно в сочетании с миомой матки, аденомиозом.
- неэффективность гормонотерапии, невозможность наблюдения за больной.
- наличие атипической ГПЭ у больных старше 50 лет.

Рецидив ГПЭ свидетельствует о недостаточной терапии либо о гормонально-активных структурах в яичниках, что требует уточнения их состояния путем эндоскопической биопсии или резекции. Отсутствие морфологических изменений в яичниках позволяет продолжить гормональную терапию более высокими дозами препаратов. При рецидивирующих полипах эндометрия зачастую необходимо эндоскопическое хирургическое воздействие на зону роста (ножка полипа), а именно - криодеструкция, лазер-вапоризация.

Диспансеризация:

Все больные с ГПЭ должны находиться на диспансерном учете с длительностью

наблюдения не менее 5 лет. Контроль осуществляется через 3 и 6 мес. путем цитологического исследования аспирата из полости матки, динамического эхографического скрининг-контроля. По окончании гормональной терапии необходимо произвести аспирационную биопсию эндометрия с морфологическим исследованием.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В структуре онкогинекологической патологии рак эндометрия (или рак тела матки) составляет от 13,5 до 48 %. За последние 5 лет заболеваемость выросла на 12,2 %.

Наиболее часто рак тела матки встречается в группе женщин 50-70-летнего возраста (71-73,8 %): 50-59 лет— 36,4 %, 60-69 лет—37,4 %. Средний возраст больных раком тела матки — 55-65 лет.

Патогенетические варианты заболевания Клиническое изучение метаболических нарушений, выявленных в организме больных раком тела матки, и анализ морфологических особенностей рака эндометрия позволили обосновать концепцию о двух основных патогенетических вариантах заболевания.

Первый патогенетический вариант наблюдается у 60-70 % больных раком эндометрия и характеризуется сочетанием эндокринно-метаболических расстройств (ожирение, снижение толерантности к углеводам, бесплодие), которые предшествуют развитию высоко-дифференцированного рака эндометрия.

Для второго патогенетического варианта рака тела матки, определяемого у 30-40 % больных, свойственны отсутствие эндокриннометаболических расстройств и симптомов гиперэстрогемии. Опухоль со сниженной дифференцировкой развивается на фоне атрофического эндометрия.

Гистологические типы рака эндометрия. Выделяют следующие гистологические типы рака эндометрия:

аденокарцинома различной степени дифференцировки, плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, светлоклеточный и низкодифференцированный рак. Наиболее часто (до 85-99 %) диагностируется аденокарцинома эндометрия.

Высокая степень дифференцировки опухоли отмечается у 35-41,4 % пациенток, умеренная — у 42,9-53 % и низкая — в 12-15,7 % случаев.

Направления опухолевого роста.

Макроскопически рак тела матки представляет собой опухолевое образование, имеющее преимущественно экзофитное или экзофитноэндофитное (смешанное) распространение. Очень редко отмечается эндофитный рост.

Путь метастазирования при раке матки.

Основным путем распространения опухолевого процесса при раке тела матки является лимфогенное метастазирование, которое отличается последовательностью и этапностью. В вариантах метастазирования рака тела матки играет роль локализация первичного очага. При его локализации в верхней трети и дне матки чаще поражаются парааортальные лимфоузлы, а при расположении в нижней трети — подвздошные лимфоузлы. Вовлечение в опухолевый процесс шейки матки дает метастазирование аналогично РШМ.

При прорастании рака эндометрия в мышечный слой матки возможен и гематогенный путь метастазирования, поражаются легкие, печень, кости скелета, головной мозг.

Метастатическое поражение яичников наблюдается в 5,7 % случаев. При этом отмечено, что такое метастазирование характерно для молодого возраста пациенток (30—39 лет) и прогрессивно уменьшается в более старших группах.

При метастатическом поражении яичников возможно распространение процесса на брюшину и большой сальник, возникновение асцита.

Группы риска К группе риска относятся:

- **женщины в период установившейся менопаузы, у которых появились кровянистые выделения из половых путей;**
- **женщины, у которых климактерический период продолжается после 50 лет;**
- **женщины любого возраста, страдающие ГПЭ (рецидивирующий полипоз, железистая гиперплазия эндометрия);**
- **женщины с нарушениями жирового и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет), больные гипертонической болезнью.**

Диагностика рака эндометрия При осмотре с помощью зеркал определяют состояние шейки матки. При вагинальном исследовании уточняют размеры матки, состояние придатков и околоматочной клетчатки. Кроме того, необходимо провести некоторые дополнительные инструментальные исследования, доступные врачам поликлиники, одними из которых являются получение материала из полости матки для цитологического исследования и УЗИ.

Аспират из полости матки получают с помощью шприца Брауна или пипетки Пайпеля. При цитологическом исследовании вакуум-асpirата из полости матки рак эндометрия диагностируется в 83,8-84,9 % случаев.

Наиболее современной технологией получения материала из эндометрия для гистологического исследования является использование эндозамплера.

Дополнительные инструментальные исследования заключаются в визуальном или инструментальном (гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки) обследовании полости матки и получении материала из полости матки для гистологического исследования.

Комплексное обследование больных включает:

гинекологический осмотр с обязательным ректовагинальным исследованием;
взятие мазков для цитологического исследования с шейки матки и цервикального канала для исключения их патологии;

УЗИ;

аспирацию содержимого полости матки для цитологического исследования;

гистероскопию и гистерографию;

раздельное выскабливание слизистой тела матки и цервикального канала;

морфологическое исследование соскобов;

клиническую трактовку данных комплексного обследования.

Клинические симптомы: наиболее ранними симптомами рака эндометрия являются жидкие водянистые или гнойные бели, нередко с примесью крови.

Поздним симптомом рака эндометрия является кровотечение, обусловленное распадом опухоли, которое может быть различной интенсивности — в виде «мясных помоев», мажущих кровянистых выделений, чистой крови.

Следующим по частоте клиническим проявлением рака эндометрия являются боли, которые могут быть различного характера. Схваткообразные боли, нередко иррадиирующие в нижние конечности, обычно связаны с задержкой выделений из матки.

Формирование пиометры у пациенток в пре- и постменопаузальном возрасте является одним из симптомов рака тела матки. Тупые боли ноющего характера, особенно по ночам, свидетельствуют о распространении процесса за пределы матки и объясняются сдавлением опухолевым инфильтратом нервных сплетений малого таза.

Нарушения функций смежных органов появляются вследствие прорастания опухоли мочевого пузыря и/или прямой кишки.

Регионарными лимфатическими узлами являются тазовые (подчревные, запирательные), общие, внутренние и наружные подвздошные, крестцовые, парааортальные.

Классификации рака тела матки С целью определения распространенности рака тела матки используется «TNM. Классификация злокачественных опухолей. Пятое издание» (1997).

Определение категорий Т, N и М соответствует ряду стадий, применяемых FIGO, поэтому для сравнения приведены обе классификации. Распределение больных с впервые в жизни установленным диагнозом по стадиям было следующим: I—II стадии — 72,2 %, III стадия — 15,7 %. При профилактических осмотрах выявляется около 9 % больных.

Классификация по стадиям (FIGO) стадия — опухоль ограничена телом матки. Регионарные метастазы не определяются.

I а стадия — опухоль ограничена эндометрием.

I б стадия ~ инвазия в миометрий на глубину до 1 см.

Iв стадия — инвазия в миометрий на глубину более 1 см, но нет прорастания серозной оболочки.

II стадия — опухоль поражает тело и шейку матки. Регионарные метастазы не определяются.

III стадия — опухоль распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза.

III а стадия — опухоль инфильтрирует серозную оболочку матки и/или имеются метастазы в придатках матки и/или в регионарных лимфатических III б стадия — опухоль инфильтрирует клетчатку таза и/или имеются метастазы во влагалище.

IV а стадия — опухоль прорастает мочевой пузырь и/или прямую кишку.

IVб стадия — опухоль любой степени местного и регионального распространения с определяемыми отдаленными метастазами.

Стадирование включает обязательный объем обследований и исследования, выполняемые по отдельным показаниям:

физикальные методы обследования, в том числе осмотр шейки матки в зеркалах, вакуум-аспирация, раздельное диагностическое выскабливание слизистой тела матки и цервикального канала под контролем гистероскопии;

рентгенографию органов грудной клетки;

УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;

компьютерную томографию таза.

Экскреторная урография, цистоскопия, лимфография, сцинтиграфия костей скелета выполняются по дополнительным показаниям.

Принципы терапии рака тела матки Основными методами лечения рака тела матки являются хирургическое вмешательство, гормональная терапия, лучевая терапия или их сочетание.

Хирургическое лечение является наиболее распространенным методом лечения

рака тела матки, при этом радикальной операцией считается экстирпация матки с придатками.

Гормональная терапия рака тела матки. Лечение синтетическими прогестинами было успешно начато при метастазах, а затем применено в качестве звена комплексного лечения первичного рака тела матки.

Уникальность прогестинотерапии (оксипрогестерона капронат, депо-провера, провера) состоит не столько в деструкции опухоли, сколько в повышении дифференцировки опухолевых клеток и возможности нормализации измененного эндометрия.

Гормонотерапия рака тела матки проводится по одной из следующих программ:

- **предоперационная гормонотерапия;**
- **послеоперационная гормонотерапия (продолжительность ее зависит от стадии заболевания);**
- **гормонотерапия при невозможности хирургического лечения или как самостоятельное лечение при начальных формах высокодифференцированной аденокарциномы у молодых женщин.**

Лучевая терапия при раке эндометрия применяется примерно в 50 % случаев данного заболевания. Аденокарцинома тела матки является опухолью средней степени чувствительности к облучению.

По результатам гистологического исследования удаленных препаратов определяется тактика дальнейшего ведения больных.

Показанием к послеоперационной лучевой терапии является поражение миометрия более чем на $\frac{1}{2}$ и локализация опухоли (или распространение ее) в области перешейка и шейки матки.

При невозможности хирургического лечения больной может выполняться лучевая кастрация.

Таким образом, лучевая терапия рака тела матки может проводиться:

- **в предоперационном периоде (внутриполостное облучение);**
- **в послеоперационном периоде:**
 - дистанционная лучевая терапия;
 - дистанционная лучевая терапия в сочетании с внутриполостной;
- **лучевая кастрация и химиотерапией.**

Профилактика рака тела матки Профилактика рака эндометрия включает:

- **профилактические осмотры женщин начиная с 18—20-летнего возраста;**
- **выделение групп повышенного риска (пациентки с гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом) — обязательный цитологический контроль** состояния эндометрия путем исследования аспирата из полости матки (с использованием пипетки Пайпеля).

Тесты 1. Для первого патогенетического варианта рака эндометрия характерно все перечисленное ниже, кроме:

- a) атрофии эндометрия;
- b) стойкой ановуляции в анамнезе;
- c) нарушения детородной функции;
- d) гиперплазии тека-ткани яичника;
- e) ожирения или/и сахарного диабета.

a) 2. Для второго патогенетического варианта рака эндометрия характерно все

перечисленное ниже, кроме:

- b) высокой степени дифференцировки опухоли;
- c) быстрого роста и метастазирования;
- d) отсутствия чувствительности опухоли к прогестинам;
- e) низкой частоты развития синхронных опухолей в яичнике, f) молочных железах, толстой кишке;
- g) глубокой инвазии в миометрий.

3. Основной клинический симптом рака тела матки?

- a) Хроническая тазовая боль.
- b) Контактные кровотечения.
- c) Ациклические кровотечения.
- d) Нарушение функции соседних органов.
- e) Бесплодие.

4. Основной метод диагностики рака тела матки?

- a) Гистологическое исследование соскоба эндометрия.
- b) Цитологическое исследование аспирата из полости матки.
- c) Трансвагинальная эхография.
- d) Гистероскопия.
- e) Рентгенотелевизионная гистеросальпингография.

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ:

1. Классификация ГПЭ
2. Патогенез
3. Клиника и диагностика ГПЭ
4. Лечение ГПЭ
5. Профилактика ГПЭ
6. Классификация РЭ
7. Диагностика, клиника РЭ
8. Лечение, в зависимости от стадии РЭ
9. Профилактика РЭ.

СТУДЕНТ ДОЛЖЕН УМЕТЬ:

1. Поставить диагноз ГПЭ по результатам гистологического исследования эндометрия; по данным УЗИ
2. Выделить группу риска гинекологических больных по развитию ГПЭ
3. Назначить лечение ГПЭ
4. Составить схему диспансерного наблюдения за женщинами с раком эндометрия.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1. Для ановуляторного менструального цикла с кратковременной персистенцией зрелого фолликула характерно:

- а) симптом «зрачка» (++++)
- б) однофазная базальная температура
- в) в соскобе эндометрия во вторую фазу цикла поздняя фаза пролиферации
- г) все перечисленное
- д) ничего из перечисленного

Эталон ответа: г.

2. Фаза секрции в эндометрии может быть полноценной только в том случае, если:
- а) полноценная фаза пролиферации
 - б) произошла овуляция
 - в) функционирует полноценное желтое тело
 - г) правильные ответы б) и в)
 - д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

3. Ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения необходимо дифференцировать:
- а) с беременностью (прогрессирующей)
 - б) с начавшимся самопроизвольным выкидышем
 - в) с подслизистой миомой матки
 - г) правильные ответы б) и в)
 - д) все ответы правильные

Эталон ответа: г.

4. Главным эстрогенным гормоном женщины в период постменопаузы является:
- а) эстрадиол
 - б) эстрон
 - в) эстриол
 - г) эстрадиол-дипропионат

Эталон ответа: б.

5. Раздельно (цервикальный канал и матка) диагностическое выскабливание при дисфункциональном маточном кровотечении проводится:
- а) в ювенильном возрасте
 - б) в репродуктивном возрасте
 - в) в климактерическом возрасте
 - г) правильные ответы б) и в)
 - д) все ответы правильные

Эталон ответа: г.

6. При подозрении на злокачественное поражение яичника у больной 55 лет показано:
- а) удаление придатков матки на стороне поражения
 - б) надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекцией большого сальника
 - в) экстирпация матки с придатками
 - г) удаление матки с придатками с обеих сторон
 - д) надвлагалищная ампутация матки с придатками

Эталон ответа: б.

7. Рост заболеваемости гиперпластическими процессами и раком эндометрия связан:
- а) с нарушением жирового обмена

- б) с гипертензией
- в) с нарушением толерантности к глюкозе
- г) правильные ответы б) и в)
- д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

8. Атипическая гиперплазия эндометрия может переходить в рак:

- а) в репродуктивном возрасте
- б) в климактерическом возрасте
- в) в любом возрасте
- г) в периоде постменопаузы

Эталон ответа: в.

9. Клиническими проявлениями гиперпластических процессов эндометрия является:

- а) ациклические кровотечения
- б) наличие предменструальной «мазни»
- в) меноррагии
- г) все ответы правильные
- д) правильные ответы а) и в)

Эталон ответа: д.

10. Дифференциальную диагностику гиперпластических процессов и рака эндометрия проводят:

- а) с субмукозным узлом миомы
- б) аденомиозом
- в) с гормонально-активной опухолью яичника
- г) правильные ответы а) и б)
- д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

11. Основной путь метастазирования при раке эндометрия:

- а) гематогенный
- б) лимфогенный
- в) имплантационный
- г) контактный

Эталон ответа: б.

12. Профилактика развития рака эндометрия состоит:

- а) в устранении нарушений овуляции
- б) в своевременном лечении диабета, ожирения и гипертонической болезни
- в) в использовании оральных контрацептивов
- г) правильные ответы а) и б)
- д) все ответы правильные

Эталон ответа: д.

13. При появлении ациклических кровяных выделений проводится:

- а) гистеросальпингография
- б) определение ЛГ
- в) ультразвуковое исследование
- г) определение b-XГ
- д) диагностическое выскабливание

Эталон ответа: д.

14. У больной 67 лет на фоне 15-летнего постменопаузального периода появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. Больная лечится у терапевта по поводу гипертонической болезни. АД повышается до 200/100 мм рт.ст., в момент осмотра – 160/90 мм рт.ст. Рост – 162 см, вес – 96 кг. При гинекологическом осмотре шейка матки не изменена, мажущие кровяные выделения, инфильтратов в малом тазу нет, вероятный диагноз:

- а) аденомиоз
- б) дисфункциональное маточное кровотечение
- в) рак шейки матки
- г) рак эндометрия
- д) миома матки

Эталон ответа: г.

15. Женщина 38 лет обратилась с жалобами на очень болезненные менструации в течение последних полгода, особенно в первые 2 дня. В анамнезе 2 родов и 2 медицинских аборта без осложнений, последний – год назад. Менструальный цикл не нарушен, последняя менструация закончилась 5 дней назад. Предохранялась от беременности прерванным половым сношением. При осмотре: живот безболезненный, шейка матки и влагалище без патологии, тело матки несколько больше нормы, плотное, придатки не пальпируются. Вероятный диагноз:

- а) миома матки
- б) маточная беременность
- в) полипоз эндометрия
- г) аденомиоз
- д) плацентарный полип

Эталон ответа: г.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:

1. Классификация ГПЭ.
2. Гистологическая классификация ВОЗ.
3. Какова гистологическая картина железисто-кистозной гиперплазии эндометрия?
4. Какова гистологическая картина атипической гиперплазии эндометрия?
5. Этиология и патогенез ГПЭ.
6. Клиническая картина ГПЭ.
7. Диагностика ГПЭ.
8. Лечение различных форм ГПЭ в разных возрастных группах.
9. Показания к хирургическому лечению ГПЭ.
10. Причины рецидива ГПЭ.
11. Диспансеризация женщин с ГПЭ.
12. Варианты развития рака Э.
13. Выделите группы риска по развитию РЭ.
14. Диагностика РЭ
15. Клиника РЭ.
16. Классификация рака эндометрия по стадиям (FIGO)
17. Принципы лечения рака эндометрия.
18. Профилактика РЭ.

Основная литература

1. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 480с.
2. Дуда И.В. и др. Клиническая гинекология. В 2-х томах. Минск: Высшая школа. 1999 г.
3. Сметник В.П., Тумилович Л. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - М., Медицинское информационное агентство, 1999г. - 592 с., иллюстр.

Дополнительная литература:

1. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков /руководство для врачей/ - Спб.: «Фолиант», 2000 - с. 674, ил. 16, схем, табл. 108.
2. Руководство по эндокринной гинекологии. \ Под ред. Вихляевой М.:
3. ООО «Медицинское информационное агентство», 2000 г. - 768 с.

8. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ. РАК ЯИЧНИКОВ

Цель занятия: Освоить: этиологию опухолей яичников. Классификацию. Кисты яичников, разновидности, методы лечения. Истинные доброкачественные опухоли яичников. Методы диагностики. Дифференциальная диагностика. Осложнения. Принципы лечения, объем оперативного вмешательства. Классификация рака яичников. Клиническое течение. Пути метастазирования. Принципы комплексного лечения больных в зависимости от стадии распространения. Профилактика.

Вопросы:

1. Этиология опухолей яичников. Классификация
2. Кисты яичников. Разновидности, методы лечения.
3. Истинные доброкачественные опухоли яичников
4. Методы диагностики. Дифференциальная диагностика.
5. Принципы лечения, объем оперативного вмешательства.
6. Классификация рака яичников. Клиническое течение. Пути метастазирования.

Принципы комплексного лечения больных в зависимости от стадии распространения. Профилактика.



Содержание занятия:

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) – группа патологических дополнительных образований овариальной ткани, возникающих в результате нарушения процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. Доброкачественные опухоли яичников являются острой проблемой гинекологии, поскольку довольно часто развиваются у женщин детородного возраста, вызывая снижение репродуктивного потенциала. Среди всех образований яичников доброкачественные опухоли составляют около 80%, однако многие из них склонны к малигнизации. Своевременное выявление и удаление овариальных опухолей крайне актуально в плане профилактики рака яичников.

Вопрос о **этиологии** доброкачественных опухолей яичников остается дискуссионным. Различные **теории** рассматривают в качестве этиологических моментов:

- гормональную,
- вирусную,
- генетическую природу овариальных опухолей.

Считается, что развитию доброкачественных опухолей яичников предшествует состояние гиперэстрогении, вызывающее диффузную, а затем, и очаговую гиперплазию и пролиферацию клеток. В развитии герминогенных образований и опухолей полового тяжа играют роль эмбриональные нарушения. Одной из причин развития опухолей является нарушение сложного механизма нейроэндокринной регуляции. Развитие опухолей яичников в большой мере зависит от повышенной секреции ФСГ гипофиза.

Механизм возникновения опухоли можно схематически представить следующим образом:

- первичное ослабление функции яичников и снижение уровня овариальных эстрогенов;
- компенсаторное повышение уровня гонадотропинов гипофиза, в первую очередь ФСГ.

В условиях длительного повышения секреции ФСГ в яичниках возникает сначала диффузная, затем очаговая гиперплазия и пролиферация клеточных элементов, которая может закончиться образованием опухоли. В последнее время широко обсуждается вопрос о наследственной форме рака яичников. Естественно, эти формы встречаются значительно реже спорадических. По данным мировой литературы, наследственными формами страдают только 5-10% больных. Успехи генной инженерии позволили выявить ряд онкогенов, экспрессия которых ассоциирована с семейными формами рака яичников и рака молочной железы. К ним относятся онкогены BRCA-1 и BRCA-2. У носительниц данных генов к 60 годам частота возникновения рака яичников может достигать 70%. Не без основания ряд авторов предлагает, учитывая такую высокую вероятность развития данной онкологической патологии, проводить у этой группы женщин профилактическое удаление придатков после завершения репродуктивного возраста.

Факторы риска по возникновению опухолей яичников:

- Раннее или позднее менархе, позднее (после 50 лет) наступление менопаузы, нарушения менструального цикла.
- С риском возникновения опухолей яичников связаны и сниженная репродуктивная функция женщины, бесплодие, невынашивание.
- Хронические воспалительные заболевания придатков матки могут формировать преморбидный фон опухолевого процесса.
- Большое значение в этиологии и патогенезе опухолей яичников придается генетическим факторам, нейрогуморальным и эндокринным нарушениям.

Группы риска.

1. Женщины, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями малого таза.
2. Женщины, страдающие гормональными нарушениями - нарушение менструального цикла, гормональное бесплодие.
3. Женщины, у которых в анамнезе были операции на яичниках - цистэктомия, и др.
4. Отягощенная наследственность - опухоли яичников, эндометрия у близких родственников.
5. Женщины у которых рак молочной железы.
6. Женщины у которых была патологическая беременность.

Доброкачественные опухоли яичников нередко бывают ассоциированы с

наследственными эндокринопатиями – сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, носительством ВПЧ и вируса герпеса II типа.

Частота встречаемости опухолей яичников составляет 13,3%, причем, большая часть выявленной патологии приходится на опухолевидные процессы (ОПЯ) – 58,8%, на истинные опухоли – 39,1%.

Что касается структуры отдельных гистотипов доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), то

- на I месте – эпителиальные опухоли (76%), среди них: серозные – 69,9%, муцинозные-14,8%, эндометриодные- 11,8%;
- II месте – опухоли стромы полового тяжа – 14,9%, среди них – гранулезоклеточные -28,2%, текомы, фибромы-6,4%.

Основная масса больных с ДОЯ (69,1%) приходится на возрастную группу от 31 до 60 лет, рак яичника чаще встречается в постменопаузе.

Анатомия: Размеры яичников: у новорожденных девочек – 1,5-2х0,5х0,1-0,35 см; у девочек в начале менархе – 3-3,5х1,5-2х1-1,5 см; у женщин в возрасте старше 20 лет – 4-4,5х2-2,5х1-2см, в старческом возрасте – 2х1х0,5см. Яичники расположены в малом тазу несколько ассиметрично на заднем листке широкой связки, к короткой части этого листка (мезооварий) яичники прикреплены нижним краем. Каждый яичник имеет связки: воронко-тазовая направляется от верхнего полюса яичника к боковой стенке таза, собственная связка яичника связывает яичник с маткой, подвешивающая – с трубой, в связках проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы. Кровоснабжение осуществляется за счет яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии. Положение яичников малоподвижное. Смещение яичников наблюдается в период роста организма, во время беременности и после родов.

Терминология:

- ✓ **Киста** – патологическая полость, выполненная каким-либо содержимым, возникшая в результате задержки или избыточной секреции жидкости – это опухолевидные процессы (ОПЯ), Кисты разделены на 5 основных типов:
 - ретенционные
 - рамолиционные (от размягчения)
 - из персистирующих органов (атрезированного фолликула; киста желтого тела)
 - паразитарные
 - травматические.
- ✓ **Кистомы** – истинные опухоли яичников.

Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, Женева, 1977 г.):

1) Эпителиальные опухоли:

- а) серозные (цистаденома и папиллярная цистаденома, поверхностная папиллома, аденофиброма и цистаденофиброма);
- б) муцинозные (цистаденома, аденофиброма и цистаденофиброма);
- в) эндометриоидные (аденофиброма и цистаденофиброма, аденома и цистаденома);
- г) светлоклеточные или мезонефроидные (аденофиброма);
- д) опухоли Бреннера (доброкачественные);
- е) смешанные эпителиальные опухоли (доброкачественные)

2) **Опухоли стромы полового тяжа:** текома, фиброма.

3) **Герминогенные опухоли:** дермоидные кисты, струма яичника.

4) **Опухоловидные процессы:**

а) фолликулярные кисты;

б) кисты желтого тела;

в) эндометриоидные кисты;

г) простые кисты;

д) воспалительные процессы;

е) параовариальные кисты.

Построение этой классификации, названной гистологической, исходит из микроскопической характеристики опухолей. Создание такой классификации, отражающей современный уровень знаний, является прогрессивным шагом.

Клиника: Ранние стадии, как правило протекают бессимптомно. Средняя продолжительность наблюдения у специалиста по поводу опухоли яичника составляет $1,8 \pm 0,2$ года. При опухолях яичников не отмечаются какие-либо специфические симптомы. Жалобы неспецифичны. Симптомы заболевания зависят от величины и расположения опухоли.

ЖАЛОБЫ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ БОЛЬНЫМИ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОПУХОЛЕВИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Характер жалоб и симптомов	Частота встречаемости (%)
1. Боли в низу живота или в пояснице	31,2
2. Нарушение менструальной функции в детородном возрасте	24,5
3. Кровянистые выделения в менопаузе	6,0
4. Бесплодие (первичное или вторичное)	7,4
5. Дизурические явления	5,2
6. Запоры	4,8
7. Увеличение живота	3,5
8. Прочие	2,2

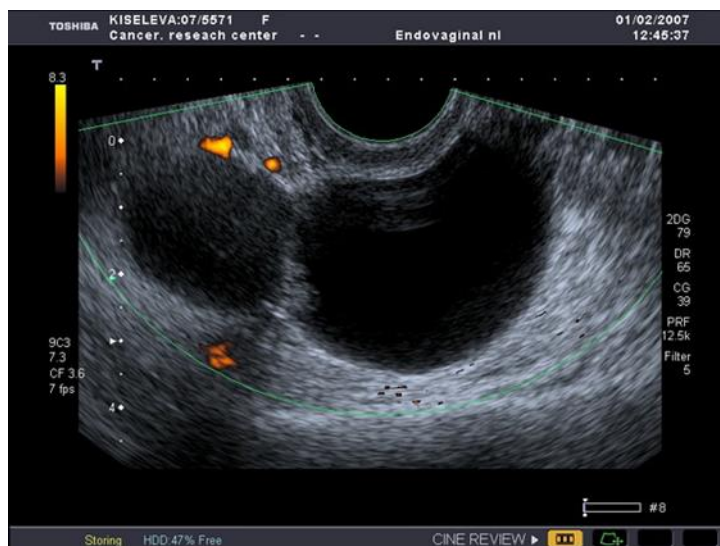
Наиболее частой жалобой являются **боли** внизу живота (31,2%), также в пояснице, иногда в паховых областях. Чаще всего они тупые, ноющего характера. Острые боли бывают лишь при перекруте ножки опухоли и при кровоизлияниях в случае разрыва капсулы опухоли. Боли не связаны с менструацией. Они возникают вследствие раздражения серозных покровов, спазма гладкой мускулатуры, нарушения кровообращения.

Второй по частоте жалобой является **нарушения менструального цикла** (24,5%), далее запоры и расстройство мочеиспускания (4,8), чувство тяжести и увеличения объема живота (3,5%), слабость и одышка, бесплодие (7,4%), отсутствуют жалобы почти у каждой третьей (28,6%).

Диагностика: Доброкачественные опухоли яичников распознаются с учетом

данных анамнеза и инструментальных обследований. При гинекологическом исследовании определяется наличие опухоли, ее локализация, величина, консистенция, подвижность, чувствительность, характер поверхности, взаимоотношения с органами малого таза. Проведение ректовагинального исследования позволяет исключить прорастание опухоли в смежные органы. Трудности своевременной диагностики опухолей яичников, связанные с отсутствием клинически выраженных предопухолевых состояний, усугубляются их неясным патогенезом.

В последние годы все шире используется **ультразвуковое исследование (УЗИ)**, его высокая информативность, отсутствие противопоказаний обеспечивают приоритет этого метода. В последние годы отдают предпочтение трансвагинальной эхографии. Дополняет широкие диагностические возможности УЗИ пункция кистозных образований под контролем эхографии с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости. Трансабдоминальное УЗИ и трансвагинальная эхография в 96% случаев позволяют дифференцировать доброкачественные опухоли яичников от миомы матки, воспалительных процессов в придатках. Небольшие образования яичника предпочтительно исследовать трансвагинальным датчиком, тогда как крупные — трансабдоминальным. Оценивают размеры, структуру, наличие перегородок, ячеек, структуру и толщину капсулы, наличие взвеси или другого содержимого, пристеночных включений. Следует помнить, что у пациенток репродуктивного возраста различные фолликулярные структуры яичника размером до 3 см не следует трактовать как кисты, так как даже в нестимулированном цикле доминантный фолликул может достигать 3 см. В постменопаузе трансвагинальное исследование позволяет выявить яичник у 80–85% пациенток в виде однородной гипоехогенной структуры. Новые перспективы в диагностике открыло внедрение методики доплерографического изучения кровотока в сосудах малого таза. Отличительным признаком сосудистой сети злокачественных опухолей является низкое сопротивление кровотоку. **Цветное доплеровское картирование** имеет определённое значение в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, так как при злокачественных новообразованиях выявляются хорошо васкуляризованные злокачественные опухоли с атипичным венозным кровотоком и низкой резистентностью кровотока. Наличие или отсутствие кровотока в яичниковых артериях в период постменопаузы, по данным ЦДК, имеет большое значение в выборе врачебной тактики. У женщин с выраженной экстрагенитальной патологией, небольшими гладкостенными образованиями (до 3–4 см в диаметре) без кровотока возможно динамическое наблюдение. Обнаружение кровотока у данного контингента больных является показанием для оперативного лечения. Процент малигнизированных опухолей яичников достаточно высок — 51–88%, что нередко обуславливается ошибками в диагностике. Чаще всего фолликулярные кисты и кисты желтого тела обнаруживаются случайно. До 15,7% случаев больные диагностируют опухоль путем самообследования, т.к. опухоли диаметром 13–15 см и более пальпируются через переднюю брюшную стенку.



Наряду с получившими признание **гистологическими методами**, в последние годы применяются цитологические методы исследования пунктата заднего свода влагалища и брюшной полости, метод позволяет уточнить не только добро- и злокачественность их, но и гистологическое строение опухолей.

Цитологическое исследование — самый ранний метод, предложенный для диагностики доброкачественных опухолей яичника. Однако необходимость пункции брюшной полости через задний свод влагалища, высокая частота ложноотрицательных результатов ограничивают применение этого метода. Можно использовать для контроля химиотерапии у пациенток после нерадикального лечения в репродуктивном возрасте. Иногда используют для первичной диагностики рака в недостаточно оснащённых учреждениях.

Диагностическая **лапароскопия** при доброкачественных опухолях яичников обладает 100%-ной диагностической точностью и нередко перерастает в лечебную. Истинные доброкачественные опухоли яичников дифференцируют с ретенционными кистами яичников (последние обычно исчезают в течение 1-3-х менструальных циклов самостоятельно или после назначения КОК). Лапароскопия в последнее время приобретает характер хирургического доступа, однако применение диагностической лапароскопии может быть полезно в качестве стадирующей процедуры при злокачественных опухолях, невозможности провести дифференциальный диагноз осложнения доброкачественных опухолей яичника, какой-либо формы тазового абсцесса (пиовар, пиосальпинкс) и острого аппендицита. Как правило, диагностическая лапароскопия переходит в лечебную. Необходимо во время диагностической лапароскопии взять смывы из латеральных каналов, поддиафрагмального пространства и малого таза. Возможна биопсия подозрительных участков. В ряде ситуаций диагностическая или стадирующая лапароскопия с успехом заменяет диагностическую лапаротомию. Диагностическая лапаротомия остаётся окончательным хирургическим методом дифференциальной диагностики.

В нетипичных случаях показано проведение компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Новым этапом в развитии современных методов диагностики явилась **компьютерная томография (КТ)**, радиологический метод, с помощью которого можно получить изображение поперечного сечения тела. КТ позволяет дифференцировать солидные образования от кистозных. КТ применяют для определения органности и внеорганности опухоли, дифференциального диагноза с дивертикулёзом сигмовидной кишки, дистопированной почкой, опухолями костей таза. Информативна КТ и для

определения границ опухоли и вовлечения соседних органов. В качестве метода скрининга — чрезмерно дорогостоящая процедура.

МРТ особенно ценна для определения прорастания в прилежащие к опухоли органы, характеризуется меньшей лучевой нагрузкой по сравнению с КТ. Применение в программах скрининга возможно, однако также ограничено высокой стоимостью исследования. Возможность выявления опухоли, начиная с 2 см в диаметре, лишает эти методы значительных преимуществ перед УЗИ в программах массового скрининга.

Эндоскопические методы. Стандарты обследования и лечения включают обязательное обследование ЖКТ у всех больных с новообразованиями яичника для исключения метастазов рака желудка в яичник и вовлечения в процесс прямой и сигмовидной кишок. Обязательно проведение **эзофагогастроскопии**. От проведения **колоноскопии** можно отказаться у молодых больных с небольшими подвижными доброкачественными опухолями и кистами яичников. При невозможности провести колоноскопию допустима **ирригоскопия**. При любых нарушениях менструального цикла и постменопаузальных метrorрагиях необходимо проведение **гистероскопии** и отдельного диагностического выскабливания. Выскабливание без гистероскопии вообще у таких пациенток недопустимо. При обнаружении любых опухолевых процессов в яичниках производится **определение опухолевых маркеров** (СА-19-9, СА-125 и др.).

Порядок диагностики

1. Анамнез.
2. Гинекологическое исследование (выявление опухоли и определение ее величины, консистенции, подвижности, чувствительности, расположения по отношению к органам малого таза, характера поверхности опухоли).
3. Ректовагинальное исследование (для исключения прорастания опухоли в другие органы малого таза).
4. Ультразвуковое исследование: с наполненным мочевым пузырем; трансвагинальная эхография.
5. Пункция кистозных образований с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости.
6. Цветовая доплерография (дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей).
7. Определение опухолеассоциированных маркеров, в частности, СА-125; СА-19,9; СА-72,4.
8. Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография.
9. Рентгенография желудочно-кишечного тракта (для исключения метастатической опухоли, рака Крукенберга).
10. Ирригоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия.
11. Цитоскопия и экскреторная урография.
12. Лимфо- и ангиография (в исключительных случаях).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику доброкачественных опухолей яичника прежде всего проводят с опухолевидными образованиями яичников, так как это важно для выбора тактики ведения и сохранения репродуктивной функции. Ретенционные кисты яичников,

как правило, представляют собой тонкостенные жидкостные образования эластической консистенции, подвижные, безболезненные, редко превышают в размерах 6 см. Может присутствовать нарушение менструального цикла. Дополнительные методы исследования (УЗИ, ЦДК, КТ, МРТ) подтверждают наличие тонкой капсулы, гомогенное эхонегативное содержимое, отсутствие перегородок и кровотока. Доброкачественные опухоли яичников, как правило, односторонние, подвижные, тугоэластической консистенции, достигают 10–15 см в диаметре, а муцинозные цистаденомы и больше. Менструальная функция не изменена. При УЗИ обнаруживают достаточно толстую стенку кистозного образования, возможно наличие перегородок и пристеночных включений. В последнее время некоторые исследователи предлагают специальные таблицы, позволяющие на основании учёта определённых сонографических показателей (размеры опухоли, наличие перегородок, взвеси, пристеночных включений) с учётом возраста и показателей СА 125 и VEGF определять характер образования и прогнозировать наличие злокачественной опухоли яичника. Иногда при УЗИ удаётся выявить асцитическую жидкость, однако этот признак свидетельствует о развившемся процессе, так как, по современным представлениям, даже в так называемых ранних злокачественных опухолях яичника присутствует риск метастазирования в костный мозг. В дальнейшем наблюдают нарастание асцита, увеличение живота в объёме. **Двуручное исследование** позволяет обнаружить плотные вколоченные бугристые опухоли, плохо смещающиеся в малом тазу. Нужно помнить, что синдром малых признаков для рака яичников нехарактерен, и если таковое состояние присутствует, то нужно исключить опухоль ЖКТ. При эпителиальных злокачественных опухолях менструальная функция может быть не нарушена.

Эндометриоидные кисты яичников могут никак себя не проявлять, но у большей части пациенток при тщательном сборе анамнеза удаётся выявить жалобы на сильные боли и дискомфорт при половом акте, нередко приводящие к полному отказу от половой активности, иногда при наличии внутреннего эндометриоза есть скудные кровяные выделения до и после болезненной менструации. Данные УЗИ свидетельствуют о наличии образования в области придатков матки с утолщённой капсулой, изменяющегося в зависимости от фазы цикла, содержимое — мутная взвесь, трудно дифференцируемая от муцинозной цистаденомы.

Тубоовариальное воспалительное образование (абсцесс) зачастую сложно дифференцировать с доброкачественной опухолью яичника, так как характерная клиническая картина воспаления может быть стёртой, например при хламидийной этиологии воспаления, а размеры и консистенция образования может напоминать таковую при доброкачественной опухоли. Необходимо помнить, что оба состояния — абсолютное показание к оперативному лечению, и, зачастую, окончательный диагноз выставляет морфолог. Важно также учитывать, что болевой синдром при доброкачественных опухолях яичника — признак серьёзных осложнений, требующих оперативного лечения, что важно с юридической точки зрения. Миома матки с отдельным субсерозным узлом может симулировать солидную опухоль яичника. Помощь в диагностике оказывает УЗИ. При перекрутоножке узла клиническая картина практически идентична перекруту ножки опухоли яичника. Оба эти состояния — показание к оперативному лечению, при перекруте ножки опухоли — к экстренному.

При **беременности** редко возникает необходимость в дифференциальной диагностике с опухолью яичника. Чаще необходимо дифференцировать кисту жёлтого тела

с доброкачественной опухолью яичника во время беременности. Ключевой пункт диагностики — исчезновение кисты жёлтого тела при включении гемохориального типа кровообращения, то есть к 16 неделям беременности. Если яичниковое образование к этому сроку не регрессировало — это опухоль, при которой может быть поставлен вопрос об оперативном лечении.

В случае **дивертикулёза сигмовидной кишки** может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике с доброкачественной опухолью яичника слева. Необходимо проведение КТ, МРТ, колоноскопии. Окончательный диагноз иногда выставляют во время проведения диагностической лапаротомии в совместной бригаде, состоящей из гинеколога и хирурга.

Спаечный процесс с образованием кистозных полостей представляет собой сложную задачу для клинициста. Заболевание возникает после перенесённых операций на органах малого таза и может клинически никак не проявляться, вызывая резонную онкологическую настороженность наблюдающего врача наличием длительно существующего образования. Характерных клинических признаков не имеет, в редких наблюдениях возможна помощь УЗИ.

Диагноз **дистопированной почки** устанавливают с помощью экскреторной урографии. **Опухоли забрюшинного пространства** и внеорганные опухоли таза возникают редко и крайне сложны в диагностике. При физикальном обследовании могут настолько деформировать анатомию малого таза, что лишь КТ и МРТ позволяют получить информацию о реальном расположении органов. **Проведение всего комплекса эндоскопических и дополнительных инструментальных методов диагностики обязательно.** В дифференциальной диагностике отдельных доброкачественных опухолей яичника друг с другом нет необходимости, так как опухоль яичника — абсолютное показание к оперативному лечению у любых пациенток.

Лечение: **Цели лечения** доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичника зависят от возраста, репродуктивного статуса и гистотипа опухоли.

- В репродуктивном возрасте во время операции необходимо стремиться к сохранению ткани яичника и профилактике ТПБ.
- В перименопаузе основная задача — радикальное лечение, позволяющее избежать рецидива и сохранить высокое качество жизни.

Необходимо помнить, что в настоящее время выбор тактики ведения определяется соображениями качества жизни, в том числе сексуальной, так как для полной социальной реабилитации пациентки необходимо быстрое возвращение больных к обычной активности.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Доброкачественные опухоли и кисты яичников, сохраняющиеся в течение 4–6 месяцев, или размером более 6 см в диаметре — абсолютное показание к госпитализации. Любые боли в низу живота у таких больных — также показание к экстренной госпитализации.

Обнаружение доброкачественной опухоли яичника является однозначным показанием к ее удалению. Эта тактика определяется тем, что не только злокачественные, но и доброкачественные опухоли яичников без операции самостоятельно не излечиваются и что промедление с их удалением даже при заведомо доброкачественных опухолях может

повлечь за собой ряд осложнений. **Хирургическая тактика в отношении доброкачественных опухолей яичников определяется возрастом, репродуктивным статусом женщины и гистотипом образования.** Обычно вмешательство заключается в удалении пораженного яичника (**оофорэктомии**) или **аднексэктомии**.

- У пациенток репродуктивного возраста допустимо выполнение **клиновидной резекции яичника** с экстренной гистологической диагностикой и ревизией другого яичника.
- В перименопаузе, а также при двусторонней локализации доброкачественных опухолей яичников или подозрении на их малигнизацию удаление придатков производится вместе с удалением матки (**пангистерэктомия**).

Доступом выбора при доброкачественных опухолях яичников в настоящее время является **лапароскопический**, позволяющий уменьшить операционную травму, риск развития спаечного процесса и тромбоза, ускорить реабилитацию и улучшить репродуктивный прогноз.

Лапароскопический доступ позволяет прецизионно визуализировать и идентифицировать ткани с целью точного отделения здоровой ткани от больной. Перенесённые лапаротомии, избыточный вес, возраст не считают абсолютными противопоказаниями к оперативной лапароскопии. Современные технические возможности визуального контролируемого введения первого троакара, дооперационное УЗИ сводят риск осложнений введения первого троакара к минимуму, хотя и не редуцируют их совсем.

В постменопаузе лапароскопический доступ позволяет снизить риск послеоперационных осложнений, в том числе тромбоза, раньше активизировать пациентку, уменьшить сроки нетрудоспособности. В целом малоинвазивная хирургия позволяет обеспечить высокое качество жизни и быстрое возвращение к нормальной социальной активности. В репродуктивном возрасте при ретенционных кистах выполняют максимально щадящую резекцию яичника в пределах здоровых тканей. При доброкачественной опухоли яичника резекция яичника допустима, однако необходимы ревизия контрлатерального яичника и экстренная гистологическая диагностика. При подозрении на малигнизацию и при сомнительных данных экстренного гистологического исследования выполняют аднексэктомию с поражённой стороны, секторальную биопсию контрлатерального яичника, оментэктомию, смывы из латеральных каналов, таза и поддиафрагмального пространства. Окончательно тактику ведения определяют после получения данных планового гистологического исследования и верификации морфологического диагноза в специализированном учреждении. В перименопаузе показана гистерэктомия с придатками, при подозрении на малигнизацию необходима оментэктомия.

Пограничные опухоли яичника в репродуктивном возрасте могут быть прооперированы в объёме аднексэктомии, секторальной биопсии второго яичника, тщательной ревизии брюшной полости с взятием смывов, если не повышены концентрации СА 125 и VEGF и гарантировано диспансерное наблюдение. Пункция кистозных образований даёт 60% ложноотрицательных результатов, кроме того, её считают недопустимой манипуляцией.

Вопрос о том, когда оперировать, должен решаться в пользу немедленного вмешательства. Это вызвано тем обстоятельством, что до операции нельзя с полной уверенностью сказать, имеется доброкачественное или злокачественное образование яичников.

Промедление с операцией недопустимо не только в силу необходимости, но и в связи с тем, что опухоль яичника может сопровождаться рядом **осложнений**:

- перекрутом ножки,
- нагноением,
- разрывом капсулы,
- прорывом содержимого опухоли в мочевой пузырь, прямую кишку.

Объем оперативных вмешательств у больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Объем оперативных вмешательств и манипуляций	Частота встречаемости (%)
Вылущивание опухоли яичника	9,4
Односторонняя овариоэктомия	12,3
Удаление придатков матки с одной стороны	17,9
Резекция яичника	4,1
Односторонняя тубоовариоэктомия с резекцией второго яичника	5,6
Односторонняя тубоовариоэктомия с взятием биопсии во втором яичнике	3,5
Вылущивание паровариальной кисты	5,0
Пункция образований под контролем УЗИ	1,4
Надвлагалищная ампутация/гистерэктомия матки с удалением придатков с одной стороны	14,0
Надвлагалищная ампутация/гистерэктомия матки с удалением придатков с обеих сторон	26,4
Консервативных операций	62,0
Радикальных операций	38,0
Всего операций	100,0

При злокачественной опухоли врачи стремятся к проведению радикальных операций для сохранения жизни больной, при доброкачественной опухоли – к консервативным, органосохраняющим.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С позиций доказательной медицины, немедикаментозное лечение доброкачественных опухолей яичника не проводят. Ретенционные кисты регрессируют самостоятельно (иногда назначают КОК). Если ретенционное образование не исчезает в течение 1–3 менструальных циклов, а также если размеры ретенционного образования превышают 6 см в диаметре, в силу риска осложнений показана оперативная лапароскопия. При выявлении функциональных кист рекомендуют проводить гормональную терапию на подавление или нормализацию гонадотропной функции гипофиза, рекомендуется также проводить динамическое наблюдение за естественным регрессом кисты, при этом большинство ретенционных кист яичников исчезает в течение 1 – 2 месяцев. С позиций доказательной медицины, противовоспалительное, гормональное, ферментное лечение опухолевидных образований яичника достоверно не изменяет

объективные результаты лечения. **Лечение доброкачественных опухолей яичников только оперативное.**

Программа обследования и ведения больных с опухолями яичников состоит из следующих этапов:

I этап – аналитический:

- 1) оценка анамнеза
- 2) форма живота
- 3) бимануальное исследование
- 4) ректовагинальное исследование

II этап – формирование топического диагноза

1. УЗИ
2. пункция заднего свода
3. компьютерная томография
4. рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта
5. СА – 125 и др. в сыворотке крови

III этап - дополнительные методы обследования

1. иммунологические
2. исследование состояния эндометрия
3. гемостазиологическое

IV этап – лечебные мероприятия

1. опухолевидное образование менее 10 см - наблюдение в течение 3 месяцев – гормональная, противовоспалительная терапия – при отсутствии эффекта – оперативное лечение
2. до 40 лет - лапароскопия – операция с цитологическим исследованием и экспресс-гистологией препарата
- а) опухоль односторонняя - одностороннее удаление придатков матки
- б) опухоль двусторонняя - ампутация матки с придатками
3. старше 50 лет – лапаротомия – ампутация матки/гистерэктомия с придатками, профилактика тромботических осложнений

V этап – диспансерное наблюдение, если произведена:

- 1) **пункция кистозных образований** – 1 год – УЗИ 1 раз в 3 месяца, 2 и следующие годы – УЗИ скрининг 2 раза в год. Определение СА-125 в сыворотке крови
- 2) **резекция яичника** – 1-й год – УЗИ скрининг 2 раза, в последующие – 1 раз в год
- 3) **одностороннее удаление придатков матки** – УЗИ скрининг и СА-125 в сыворотке крови 1 раз в год.

Профилактика доброкачественных опухолей яичников

Доказано, что длительный прием монофазных КОК обладает профилактическим действием в отношении доброкачественных опухолей яичников. Для исключения нежелательных гормональных изменений, важно, чтобы подбор контрацепции осуществлялся только специалистом-гинекологом. Кроме того, отмечено, что у пациенток с реализованной генеративной функцией, доброкачественные опухоли яичников развиваются реже. **Поэтому женщинам настоятельно не рекомендуется прерывание беременности, в особенности первой.**

Также известно, что женщины, перенесшие гистерэктомию или перевязку маточных

труб, имеют меньшие риски развития опухолей яичников, хотя данный протективный механизм остается невыясненным. Определенное значение в профилактике доброкачественных опухолей яичников отводится достаточному употреблению растительной клетчатки, селена и витамина А. В качестве мер скрининга доброкачественных опухолей яичников выделяют регулярные гинекологические осмотры и УЗИ малого таза.

Псевдомуцинозная(железистая) киста(ПМЖК)

ПМЖК представляет собой доброкачественную эпителиальную опухоль яичника, которая может достигать гигантских размеров. Поверхность опухоли неровная, с многочисленными выпячиваниями вследствие наличия ряда камер. Консистенция ПМЖК туго-эластическая. Стенка имеет блестящий светло-серый цвет, иногда с синюшным оттенком. На разрезе – многокамерна. Секрет, выделяемый клетками, представляет собой слизеподобное вещество – псевдомуцин, но в отличие от муцина не осаждается уксусной кислотой. Содержимое псевдомуцинозной кисты имеет вид густой, тягучей, коллоидной или жидкой слизеподобной массы. Киста обычно имеет ножку.

- **Анатомическая ножка** состоит из: подвешивающей связки яичника (ligsuspensariumovarii), собственной связки яичника (ligovarilproprium) и части широкой связки (mesovarium).
- **Хирургическая ножка** - это те анатомические образования, которые приходится пересекать и перевязывать во время операции, в состав входит, кроме анатомической ножки, маточная труба, сальник, в ней проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы.

Цилиоэпителиальная киста (с мерцательным эпителием) (ЦЭК)

ЦЭК представляет собой опухоль яичника, она чаще односторонняя. Стенка опухоли тонкая, при разрезе опухоли на внутренней поверхности часто выступают множественные сосочковые разрастания. Содержимое серозных кистом представляется жидким, прозрачным и имеет коричневый, красноватый или грязно-желтый цвет.

Доброкачественная герминогенная опухоль (зрелая тератома или дермоидная киста)

Форма круглая или овальная, поверхность гладкая или бугристая, при разрезе – изливается густое, похожее на сало содержимое, обнаруживаются пучки волос и зубы.

Дозревающая и незрелая тератома – наличие элементов с более низкой степенью дифференциации, характеризуется большей частотой малигнизации.

Гормонпродуцирующие опухоли яичника

Относят:

- гранулезоклеточные опухоли
- текабластомы
- арренобластомы

Отличительная особенность – выраженная гормональная деятельность.

Гранулезоклеточная опухоль (фолликулома).

Большей частью она бывает односторонней. Снаружи покрыта капсулой неравномерной консистенции, на разрезе – имеет солидное или ячеистое строение, ячейки

разной величины выполнены жидкостью грязно-бурого цвета, в толще стромы опухоли встречаются эпителиальные образования в виде круглых или овальных гнезд, напоминающих фолликулы. ГКО чаще всего возникают в климактерическом и старческом возрасте, есть наблюдения и у девушек, не достигших половой зрелости. Основные клинические симптомы: длительные, обильные, беспорядочные кровотечения и увеличение молочных желез, у девушек – преждевременное половое созревание. Симптомы обусловлены резко повышенным выделением эстрогенных гормонов.

Текабластома – опухоль, развившаяся из тека-ткани яичника, является феминизирующей, с выраженным эстрогенным действием. Встречается редко, преимущественно у пожилых женщин.

Арренобластома - опухоль обычно маскулинизирующего действия, реже – феминизирующего. Встречается у женщин 20 – 35 лет, сопровождается симптомами дефеминизации (аменорея, бесплодие, атрофия молочных желез), сменяющихся затем явлениями вирилизации (оволосение по мужскому типу, снижение тембра голоса, гипертрофия клитора). Чаще всего она доброкачественна.

РАК ЯИЧНИКОВ

По своей распространенности рак яичников занимает **седьмое место** среди разновидностей рака, актуальных для женщин. Чаще всего течение заболевания характеризуется собственной незаметностью, причем признаки, указывающие на него, проявляются уже тогда, когда рак в значительной степени подвергся распространению. Примечательно, что рак яичников, симптомы которого характеризуются подобной их особенностью, обнаруживается на начальной стадии лишь у трети женщин.

ПРИЧИНЫ РАКА ЯИЧНИКОВ На сегодняшний день причины, вызывающие рак яичников, все также неизвестны. В числе возможных вариантов называют генетические факторы и гормональные изменения, а также общее состояние, характеризующее окружающую среду. Примечательно, что использование оральных контрацептивов женщинами указывает на низкую степень подверженности подобного рода новообразованиям.

Рак яичников представляет собой группу различного типа новообразований, возникающих в различных тканях в яичниках. Самый распространенный тип рака – это тот, при котором распространение раковых клеток происходит вдоль поверхности яичников. В этой области чаще всего обнаруживают доброкачественные опухоли и кисты. Преимущественно рак яичников возникает при перименопаузе или при постменопаузе.

Кроме того, **повышенная степень риска** возможного развития рака возникает у женщин с диагнозом бесплодие, у женщин, поздно родивших первенца и у женщин, у которых поздно наступила менопауза. Увеличение риска возможного развития рака в данной области актуально при наличии в семейном или в собственном анамнезе рака молочной железы, эндометрия или толстой кишки. Учитывая тот факт, что начальную стадию определить практически невозможно, постановка диагноза происходит достаточно поздно. Ранняя диагностика не предусматривает конкретного скрининг-теста. Дать точного определения относительно наличия данного заболевания не могут даже регулярные осмотры в области таза, анализы крови и ультразвуковые исследования, ориентированные по своей сути на обнаружение на ранних стадиях рака яичников.

РАК ЯИЧНИКОВ: ВИДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ Как известно, женщина имеет два яичника, которые располагаются с обеих сторон таза. Ими вырабатываются женские

гормоны (прогестерон и эстроген), а также яйцеклетки. Сами яичники покрыты эпителиальными клетками, причем подавляющее большинство опухолей развивается именно за счет данных клеток. В соответствии со спецификой, **различаются такие виды рака** как рак первичный и вторичный, а также метастатический рак.

Первичный рак (эндометриоидный рак). Он преимущественно проявляется в качестве двустороннего поражения. При этом опухоли характеризуются собственной бугристостью и плотностью, значительные размеры ими достигаются лишь в редких случаях. Морфологическая структура определяет диагноз в качестве железистого рака, располагающего очагами эпителия плоского типа. Чаще всего встречается в возрасте в пределах до 30 лет.

Рак яичника **вторичный**. Преимущественно развивается на фоне кистом, которые представляют собой кистозные опухоли доброкачественного характера. Характеризуются кистозные опухоли различными размерами и могут достигать гигантских показателей в них. Их содержимым может быть прозрачная водянистая жидкость, слизь или смазкоподобное вещество. В основном злокачественными они становятся при серозных кистомах и в разрастаниях папиллярного типа, сходных с видом цветной капусты при частичном заполнении ими полостей кист. Как правило, серозный рак возникает в возрасте в пределах 40-60, а рак муцинозный в возрасте после 60 лет. Рак яичника метастатический. Данный вид рака может образоваться из любого типа органа, который поражен раком, однако наиболее частыми отмечаются случаи рака желудка. Опухолевые клетки оттуда заносятся через ток крови или же вдоль лимфатических путей (ретроградно).

Метастатический рак характеризуется быстрым собственным разрастанием, а также течением более злокачественного характера. Нередко поражение распространяется на оба яичника. К брюшине малого таза опухоль переходит довольно рано, при этом образуются многочисленные опухолевые бугристые узлы.

СИМПТОМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛАССИФИКАЦИЮ В соответствии с конкретной стадией, рак яичников обладает определенной симптоматикой и особенностями.

- **I стадия** – наблюдается ограничение опухоли одним лишь яичником;
- **II стадия** – поражение опухолью одного или обоих яичников при одновременном ее распространении в область таза;
- **III стадия** – опухоль распространяется на один яичник или на оба, возникают метастазы вдоль брюшины за пределами таза, кроме того, в комплексе или в отдельности, забрюшинные лимфатические узлы также подвергаются метастазам;
- **IV стадия** – опухоль распространяется на один яичник или на оба, метастазы имеют отдаленный характер действия.

Стадии болезни.

1 стадия - опухоль ограничена яичником

1a - капсула интактна, один яичник

1б - оба яичника, капсула интактна

1с - разрыв капсулы, опухоль на поверхности, злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшинной полости

2 стадия - распространение опухоли на малый таз.

2а - матка, трубы

2б - другие ткани таза

2с - злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

3 стадия - внутрибрюшинные метастазы за пределами таза и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах.

3а - микроскопические определяемые внутрибрюшинные метастазы

3б - макроскопически определяемые внутрибрюшинные метастазы до 2 см

3с - внутрибрюшинные метастазы более 2-х см и/или метастазы в регионарных лимфоузлах

4 стадия - отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные).

Метастазирование в лимфатические узлы происходит по ходу сосудов - параортальные лимфатические узлы, по ходу внутренней подвздошной вены и артерии.

Гистологические типы злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2003):

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходно-клеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

Стадирование рака яичников по TNM и FIGO* (7-е издание, 2010) TNM FIGO

- TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 Первичная опухоль не определяется
Tis 0 Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
- T1 I Опухоль ограничена яичниками
- T1a IA Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
- T1b IB Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
- T1c IC Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
- T2 II Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.

- T2a IIА Вростание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нетзлокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшнойполости.

- T2b IIВ Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток васцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

- T2с IIС Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток васцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

- T3и/илиN1

III Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами врегионарных лимфатических узлах.

- T3a IIIА Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределамитаза.

- T3b IIIВ Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 смвключительно в наибольшем измерении.

- T3 и/или N1IIIС Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых лимфоузлах)

- T 4M1 IV Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы).

Примечание: метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

РАК ЯИЧНИКОВ: СИМПТОМЫ Рак яичников характеризуется неспецифическими симптомами, как правило, маскируясь под те или иные распространенные заболевания. В частности, таковыми могут выступать заболевания пищеварительной системы или же заболевания, возникающие в области мочевого пузыря. Зачастую ставится ложный диагноз по причине сходной симптоматики, при этом диагностирование рака, опять же, возникает на более поздней его стадии. Основная особенность рака заключается в постоянном наличии конкретных симптомов или постепенном их усугублении. К примеру, заболевания пищеварительной системы, за которые изначально можно принять рак, располагают определенной периодичностью собственных проявлений, в то время как при раке симптомы, как мы отметили, могут и присутствовать постоянно, и усугубляться.

Наиболее **частыми симптомами** выступают следующие проявления:

- Ощущение переедания, вздутия живота или его вспучивание;
- Позывы к немедленному мочеиспусканию;
- Боли в области таза, ощущение дискомфорта;
- Метеоризм;
- Тошнота;
- Несварение желудка в постоянном режиме;
- Повышение частоты мочеиспусканий;
- Увеличение в объемах талии;

- Ухудшение аппетита;
- Быстрое изменение веса (в большую или в меньшую сторону);
- Болезненные ощущения при половом акте;
- Боли в области поясницы, внизу живота.
- Большинство женщин с данным диагнозом сталкивается также и с симптомами неспецифического характера, в числе которых чаще всего возникает **диспепсия, преждевременное насыщение употребляемой пищей, вздутие живота, поясничные боли, боли, вызываемые скоплением газов.**

Более **поздние стадии рака** характеризуются проявлениями симптомов в виде **тазовой боли и анемии, увеличения живота из-за опухоли, кахексии.** Основной симптом, указывающий на рак, определяется при проведении осмотра либо специального исследования. Заключается он в синдроме «плюскатней», характерный признак этого заключается в синдроме патологических выделений, при которых в мокроте и в испражнениях появляется кровь. Этот симптом актуален как при больших в размерах опухолях, так и в опухолях небольших.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ Для лечения данного заболевания используются хирургические методы лечения, химиотерапия (в т.ч. и гормонотерапия), а также лучевые методы. Основной метод при этом заключается в хирургическом вмешательстве, второе место в этом случае закреплено за химиотерапией, которая проводится в комбинации с хирургическим лечением. Лучевая терапия носит малоэффективный характер, потому она актуальна в комбинации с перечисленными методами лечения заболевания. Гормональная терапия в данном случае носит вспомогательный характер. При подозрении на рак яичников требуется консультация врача онколога или гинеколога.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов

1. В состав хирургической ножки яичника не входит:

- воронко-тазовая связка;
- собственная связка яичника;
- мезовариум;
- труба;
- круглая связка.

Эталон ответа: Д

2. Кистомы яичников:

- это доброкачественные опухоли;
- увеличиваются в размере вследствие пролиферации клеток;
- имеют капсулу;
- могут малигнизироваться;
- все перечисленное верно.

Эталон ответа: Д

3. При небольшом кровотечении из яичника, обнаруженном лапароскопически, производится:

- лапаротомия и ушивание яичника;

- б) диатермокоагуляция яичника под контролем лапароскопии;
- в) лапаротомия и резекция яичника;
- г) лапаротомия и удаление придатков матки на стороне поражения.

Эталон ответа: Б

4. Типичным осложнением поперечного надлобкового доступа является ранение:

- а) кишечника;
- б) мочевого пузыря;
- в) мочеточника;
- г) правильные ответы а) и б);
- д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Б

5. К опухолевидным образованиям яичников относят все перечисленные ниже, кроме:

- а) дермоидной кисты;
- б) фолликулярной кисты;
- в) кисты желтого тела;
- г) пиовара;
- д) тека-лютеиновой кисты.

Эталон ответа: А

6. Какое осложнение наиболее часто встречается при доброкачественных опухолях яичников?

- а) перекрут ножки опухоли;
- б) кровоизлияние в полость опухоли;
- в) разрыв капсулы;
- г) нагноение содержимого;
- д) сдавление соседних органов.

Эталон ответа: А

7. К гормонально-активным опухолям яичников относят все перечисленные ниже, кроме:

- а) гранулезоклеточной опухоли;
- б) дисгерминомы;
- в) тека-клеточной опухоли;
- г) андробластомы;
- д) арренобластомы.

Эталон ответа: Б

8. Наиболее информативно в дифференциальной диагностике между миомой матки и опухолью яичника:

- а) двуручное влагалищное исследование
- б) УЗИ
- в) проба с пулевыми щипцами;
- г) лапароскопия;
- д) зондирование полости матки.

Эталон ответа: Г

1. Гидроторакс – одно из клинических проявлений:

- а) гранулезоклеточной опухоли;

- б) дисгерминомы яичника;
- в) фибромы яичника;
- г) муцинозной цистаденомы;
- д) зрелой тератомы.

Эталон ответа: С

2. При операции по поводу параовариальной кисты производится:

- а) вылущивание кисты;
- б) удаление придатков на стороне поражения;
- в) удаление яичника на стороне поражения;
- г) резекция яичника на стороне поражения.

Эталон ответа: А

3. Характерные особенности кист яичников:

- а) это – ретенционные образования;
- б) увеличиваются в размере вследствие пролиферации клеток;
- в) не имеют капсулы;
- г) могут малигнизироваться;
- д) все перечисленное выше верно.

Эталон ответа: А

4. Поперечный надлобковый доступ по сравнению с нижнесрединным имеет все преимущества

- а) меньшего риска эвентрации при воспалительных послеоперационных осложнениях;
- б) лучшего косметического эффекта;
- в) технической простоты исполнения;
- г) возможности раннего вставания и более активного поведения больной в послеоперационном периоде;
- д) меньшей вероятности развития послеоперационных грыж.

Эталон ответа: В

5. При перекруте ножки опухоли яичника наблюдаются:

- а) сильные боли в низу живота;
- б) неподвижная, резко болезненная опухоль в малом тазу при бимануальном исследовании;
- в) симптомы раздражения брюшины на стороне опухоли;
- г) правильные ответы а) и б);
- д) все ответы правильные.

Эталон ответа: Д

6. Лечение доброкачественных опухолей яичника в детском и пубертатном возрасте заключается:

- а) в проведение курса химиотерапии;
- б) в назначении гормонотерапии;
- в) в двухстороннем удалении придатков;
- г) в резекции пораженного яичника;
- д) в надвлагалищной ампутации матки с придатками;

Эталон ответа: Г

15. Обследование по поводу опухоли яичника может включать:

- а) рентген желудка;

- б) ректороманоскопию;
- в) гормональную кольпоцитологию;
- г) цитологическое исследование мазков-соскобов с шейки матки;
- д) флебографию;

Эталон ответа: А

16. Согласно современным гипотезам ведущее место в генезе опухолей яичника отводится:

- а) нарушения гормонального баланса в системе «гипофиз-яичник»;
- б) частым беременностям;
- в) гормональной контрацепции;
- г) внутриматочной контрацепции;
- д) вирусной инвазии;

Эталон ответа: А

17. Хирургическая ножка опухоли яичника включает:

- а) маточную трубу;
- б) собственную связку яичника (liq. ovariiproprium);
- в) связку, подвешивающую яичник (liq. suspensorium ovarii);
- г) круглую маточную связку (liq. teres ovarii);
- д) кардинальную связку (liq. cardinale);

Эталон ответа: А, Б, В.

18. Симптоматический комплекс, характерный для гранулезоклеточной опухоли яичника, включает:

- а) галакторею;
- б) маскулинизацию больной;
- в) преждевременное развитие вторичных половых признаков;
- г) кровотечение в менопаузе;
- д) снижение либидо;

Эталон ответа: В, Г.

19. Операцией выбора при доброкачественной опухоли яичника в пре- и постменопаузе является:

- а) резекция яичника;
- б) удаление придатков со стороны поражения;
- в) двухстороннее удаление придатков;
- г) надвлагалищная ампутация матки с придатками;
- д) надвлагалищная ампутация матки с придатками и оментэктомия;

Эталон ответа: Г.

20. Виды рака яичников?

- а) первичный
- б) вторичный,
- в) метастатический рак

Эталон ответа: а, б, в.

21. Стадии развития рака яичников?

1 стадия - опухоль ограничена яичником

1а - капсула интактна, один яичник

1б - оба яичника, капсула интактна

1с - разрыв капсулы, опухоль на поверхности, злокачественные клетки в

асцитической жидкости или смыве из брюшинной полости

2 стадия - распространение опухоли на малый таз.

2а - матка, трубы

2б - другие ткани таза

2с - злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшинной полости.

3 стадия - внутрибрюшинные метастазы за пределами таза и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах.

3а - микроскопические определяемые внутрибрюшинные метастазы

3б - макроскопически определяемые внутрибрюшинные метастазы до 2 см

3с - внутрибрюшинные метастазы более 2-х см и/или метастазы в регионарных лимфоузлах

4 стадия - отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные).

22. Гистологические типы злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2003):

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходно-клеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

23. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Для лечения данного заболевания используются

- хирургические методы лечения,
- химиотерапия (в т.ч. и гормонотерапия),
- лучевые методы.

Студент должен знать.

1. Этиопатогенез доброкачественных новообразований яичников;
2. Гистологическую классификацию доброкачественных опухолей;
3. Классификацию опухолевидных образований яичников;
4. Методы диагностики опухолевидных образований;
5. Врачебную тактику при обнаружении истинной опухоли и опухолевидного образования придатков;
6. Технику оперативных вмешательств при опухолях придатков.

Студент должен уметь.

1. Собрать правильно гинекологический анамнез;
2. Диагностировать опухолевидные образования придатков при влагалищном исследовании;
3. Наметить план дальнейшего обследования больной;
4. Интерпретировать результаты ультразвукового сканирования (дифференцировать опухолевидное образование с истинной опухолью);

5. Оказать помощь больной с перекрутом ножки опухоли яичника на догоспитальном этапе.

Студент должен владеть

1. Сбором гинекологического анамнеза;
2. Диагностикой опухолевидных образований придатков при влагалищном исследовании;
3. Назначением плана обследования больной с ДОЯ;
4. Интерпретацией результатов ультразвукового сканирования (дифференцировать опухолевидное образование с истинной опухолью);

Рекомендуемая литература :

1. 1. Гинекология: Учебник / Б. И. Баисова и др. ; под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 432 с. : ил.
2. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е Радзинского. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048с.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. -1024с.: ил.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников. – М.: ООО «Мед. инф. аг.». – 2006. – 72 с.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М.- 2008. –208 с.
6. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г.Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с. : ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
7. Гинекология от пубертата до постменопаузы / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.- «МЕДпресс-информ» - 2006 –491с.
8. Гиперпластический синдром в гинекологии: монография / А.С. Вишневский. – СПб.,Информ-Мед, 2013. – 188 с.
9. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. М.: НГМА. – 2003. – 183 с.

9. Доброкачественные, предраковые заболевания и рак шейки матки

Цель занятия: изучить этиологию, классификацию, методы диагностики и лечения патологических состояний шейки матки.

Анатомия

Длина шейки матки в норме составляет 38,3-42,8 мм, диаметр - 20-30 мм, толщина стенки 10 мм. В эмбриональном периоде ШМ образуется путем слияния мюллеровых каналов на 12-16 -й неделе эмбриогенеза. Перешеек (истмус) вместе с шейкой является продолжением тела матки. Стенка истмической части шейки матки состоит из мышечной и соединительной тканей, в которых располагаются сосуды и нервы. D.N.Danforth (1947) впервые показал, что ШМ является соединительнотканью образованием и содержит не более 15% мышечных клеток.

Влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием (МПЭ), цервикальный канал выстлан цилиндрическим эпителием (ЦЭ).

МПЭ – эпителий, выполняющий защитную функцию, представлен различными видами клеток. На базальной мембране располагается слой базальных клеток. Это мелкие низко дифференцированные клетки округлой формы с крупными ядрами. Размеры клеток составляют около 12-15 мк. Над базальными располагаются парабазальные клетки до 20 мк в диаметре. Следующий вид клеток – промежуточные (шиповатые), размерами до 30 мк с включениями гликогена в цитоплазме. Поверхностные клетки до 50 мк, полигональные с четкими контурами и пикнотическим ядром, способны ороговеть, теряя ядра, и слущиваться. На базальной мембране между базальными клетками кое-где располагаются резервные, биполярные клетки, которые в зависимости от ряда обстоятельств и условий могут превращаться в клетки плоского или цилиндрического эпителия. Плоский эпителий не имеет желез, чувствителен к гормональным воздействиям.

Цилиндрический эпителий однорядный однослойный. Клетки шестигранной формы, на разрезе имеют вид пчелиных сот. Ядра расположены у базальной мембраны. ЦЭ может погружаться в толщу шейки матки, образуя ходы – крипты, увлекая за собой базальную мембрану, в этих криптах накапливается слизь и слущенный эпителий. Качество и количество цервикальной слизи зависит от уровня эстрогенной насыщенности.

Классификация

Все патологические процессы, возникающие на влагалищной части шейки матки можно разделить на доброкачественные, предраковые и раки.

Доброкачественные заболевания - это различные по морфологии и этиологии заболевания, которые не представляют угрозы для здоровья женщины, не сопровождаются появлением клеточной атипии и нарушением стратификации эпителиального пласта.

Предрак – заболевания, для которых характерна пролиферация, атипия клеток эпителиального пласта и нарушение его стратификации (слоистости).

К доброкачественным заболеваниям относят эктопию цилиндрического эпителия, полипы, папилломы, эндометриоз, истинную эрозию, цервициты, рубцовую деформацию шейки матки, лейкоплакию.

Эктопия возникает и развивается в условиях нарушения гормонального гомеостаза. При данном заболевании происходит дисфункциональная трансформация

эпителия влагалищной порции шейки матки на ограниченном участке, которая заключается в гибели МПЭ и одновременном возникновении ЦЭ из резервных клеток. В последствии при заживлении эктопии резервные клетки дифференцируются в сторону плоского эпителия, который в начале бывает незрелым плоским метапластическим, и постепенно дозревают до нормального МПЭ – эктопия «заживает». Термин эктопия используется в соответствии с последней классификацией МКБ (Женева, 1992г).

Папилломы

Генитальные кондиломы вызываются различными типами вируса папилломы человека (семейство паповирусы) и передаются половым путем. Это заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин и с полным основанием считается венерическим (Singer A. et al, 1985)

Плоские кондиломы являются распространенным, которым страдают преимущественно молодые женщины. Специфическая клиническая симптоматика отсутствует. Морфологические особенности плоских кондилом достаточно характерны и диагноз может быть поставлен на основании наличия в мазках и гистологических срезах койлоцитов и дискератоцитов. Койлоциты – поверхностные клетки, которые имеют гиперхромное ядро, вокруг которого располагается пустота, а цитоплазма в виде узкой полоски располагается под мембраной.

Остроконечные кондиломы – разрастание соединительнотканной стромы, покрытой плоским эпителием, склонным к ороговению. Критерием доброкачественности является четко очерченная граница.

Жалобы у больных как правило отсутствуют.

При осмотре шейки матки в зеркалах видны множественные папиллярные образования в виде цветной капусты или петушиных гребней. Часто они сливаются в единый конгломерат, похожий на экзофитную форму рака. При эндофитных кондиломах шейка матки может быть не изменена.

Лейкоплакия

Лейкоплакия (Л) – функциональное нарушение слизистой шейки матки, с потерей способности к гликогенообразованию и склонностью к ороговению. В структуре заболеваний шейки матки составляет 5 – 8%. Чаще встречается у женщин после 40 лет.

Причины возникновения:

- Трофические нарушения слизистой;
- Деформация шейки матки;
- Длительное воздействие коагулирующих средств (ваготила, грязевых или мазевых тампонов).
- Гормональные нарушения.

Цервицит

Эктоцервицит – воспалительный процесс слизистой оболочки влагалищной части шейки матки;

Эндоцервицит – воспаление слизистой оболочки цервикального канала;

При осмотре в зеркалах наблюдается гиперемия, отек слизистой цервикального канала, иногда мелкие кровоизлияния слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

По клиническому течению выделяют острый, подострый, хронический, рецидивирующий и стертую форму.

Жалобы на выделения из половых путей. Характерно наличие сопутствующих заболеваний: кольпитов, сальпингоофоритов.

При наличии эндоцервицита больную необходимо обследовать на наличие инфекций, передающихся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы), так как эти возбудители тропны к цилиндрическому эпителию и часто являются причиной воспалительного процесса в эндоцервиксе.

Лечение: проводится антибактериальная терапия с учетом возбудителя.

Полип

Одиночное доброкачественное образование, представляющее собой разрастания тканей эндоцервикса и стромы на ножке или широком основании, исходящее из цервикального канала шейки матки.

Жалобы: отсутствуют или беспокоят скудные светлые (при сопутствующем воспалении) или кровянистые выделения (травматизация полипа) из половых путей. Локализация: любой участок цервикального канала чаще в области наружного зева либо в месте стыка эпителия.

Осмотр в зеркалах: на шейке матки имеется одиночное образование в области наружного зева; исходит из любого участка цервикального канала: цвет ярко-красный или багровый; поверхность гладкая; часто имеет форму язычка; размеры переменны.

Цитологически: картина мазка идентична эктопии.

Предраковые заболевания называют дисплазиями или цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. В основе этих процессов лежат пролиферация базального слоя эпителия и атипия клеток.

При раке наблюдается инвазия атипичных клеток за базальную мембрану.

Патологические процессы на шейке матки часто протекают без симптомов, хотя иногда могут проявляться нарушением секреторной функции, появлением контактных кровянистых выделений из половых путей. Выявляются, как правило, при осмотре шейки матки в зеркалах.

Алгоритм обследования больных с патологией шейки матки:

- взятие мазка на онкоцитологию;
- взятие мазка на флору;
- бакпосев из цервикального канала;
- обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ВПЧ, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы);
- простая и расширенная кольпоскопия;
- прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточно высокую чувствительность данного метода 55-74% при специфичности 63,2-99,4%. Приготовление мазков для цитологического исследования с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) и жидкостная цитология с использованием системы CytoScreen (автоматическое приготовление, окрашивание, оценка препарата) относятся к

традиционным методам диагностики состояния шейки матки.

Снижение смертности от РШМ на 20–60% достигнуто в Европе и Северной Америке за счет внедрения скрининговых программ, базирующихся на Пап-тесте, в том числе в сочетании с ВПЧ-тестом.

Жидкостная цитология – альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала.

Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частично или полностью автоматизирована. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества, избежать «загрязнения» препарата эритроцитами и воспалительными элементами, и распределить клетки без нагромождения на небольшом участке диаметром 1,2 см в виде равномерного монослоя. Преимуществом метода является уменьшение числа неадекватных мазков примерно в 10 раз, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка, возможность использовать оставшуюся клеточную суспензию для ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов из того же образца в случае сомнительных результатов мазков.

ВВ! Диагностика неоплазий и цервикальный скрининг эффективны только при получении адекватного материала.

Для получения адекватного материала необходимо:

1. Использовать современные инструменты – комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или 2-мя отдельными щетками (рис.2). Следует исключить из употребления все шпатели (Эйра, деревянные и металлические), кюретажные ложечки, часто входящие в одноразовый гинекологический набор, как не позволяющие получить достойный скарификат из зоны трансформации и переходной зоны и разрушающие клеточные элементы при распределении материала на стекло.
2. Получать материал в виде скарификата до «коровой росы», чтобы был получен образец максимально богатый клетками.
3. Ввиду того, что часть повреждений может находиться за пределами эктоцервикса, полноценный цервикальный образец должен быть получен из цервикального канала и крипт эндоцервикса.

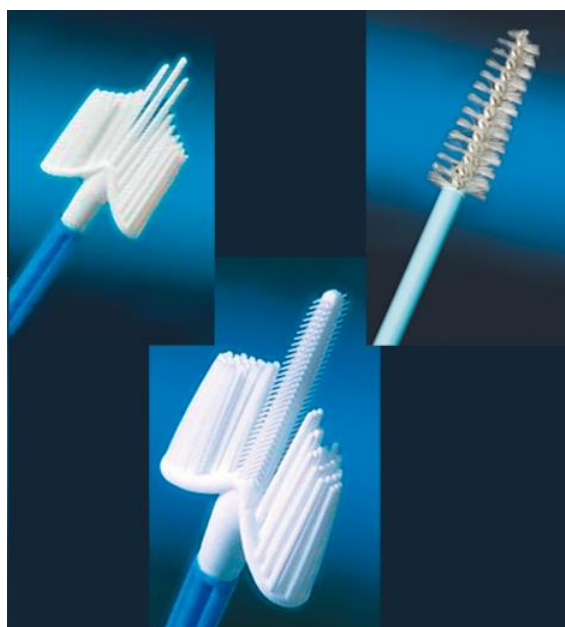


Рис. 2. Вид рабочей части щеток для получения адекватного материала как с экто-, так и из эндоцервикса. Материал должен быть получен либо двумя щетками (А, Б), либо комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом (В).

Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию

- Шейку матки обнажают в зеркалах.
- Материал берется с зоны трансформации с ее верхней границей – переходной зоной стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и из эндоцервикса.

В связи с тем, что неопластический процесс изначально и наиболее активно развивается в месте стыка эпителиев (переходной зоне) и зоне трансформации, соскоб (мазок) обязательно должен включать эпителий этих зон. Из-за поражения эндоцервикальных крипт важно присутствие в материале эндоцервикального компонента.

- Необходимо использование специального одноразового инструмента, гарантирующего взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающего информативность препарата.

NB! Использование нестандартизованных инструментов недопустимо: это приводит к снижению эффективности цитологического исследования

- Мазок необходимо брать до проведения кольпоскопии и различных проб, бимануального исследования во избежание лизирования и деформации клеточных элементов.
- Забор материала проводят после удаления слизи стерильным сухим мягким ватным тампоном, без грубого давления на шейку во избежание утраты эпителия.
- Взятие материала для цитологического исследования проводится при помощи цитощетки (экзоцервикс) и эндоцервикальной щетки и представляет собой получение соскоба-скарификата.
- Рекомендуемая методика забора материала: цитощетку, расположенную преимущественно на экзоцервиксе, поверните 5 раз по часовой стрелке на 360^0 (рис. 3). Если забор материала осуществляется цитощеткой с эндоцервикальным штифтом, её рекомендуется повернуть не менее 3-х раз на 360^0 .

Для взятия материала с эндоцервикса эндоцервикальной щеткой после введения её следует повернуть не менее трех раз против часовой стрелки (рис. 4 б). Закономерно появление «кровоавой росы», что свидетельствует о получении информативного цервикального образца, где, кроме слизи, присутствуют клетки практически всех слоев эпителиального пласта.

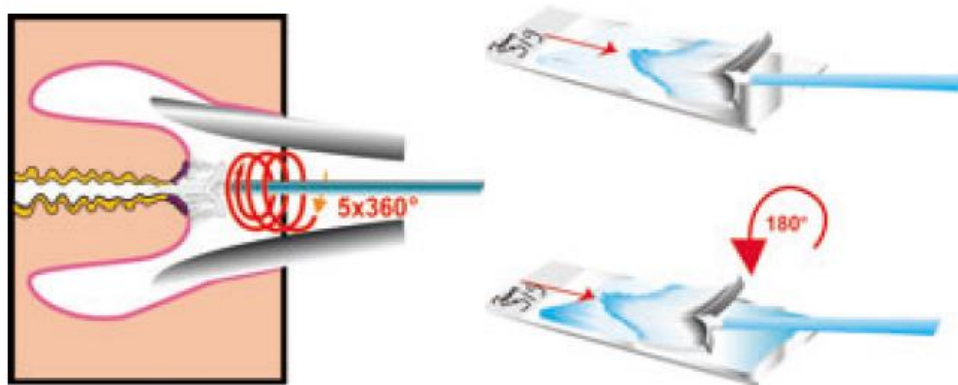


Рис. 3. Правила забора материала для цитологического исследования цитощеткой и техника приготовления мазка.

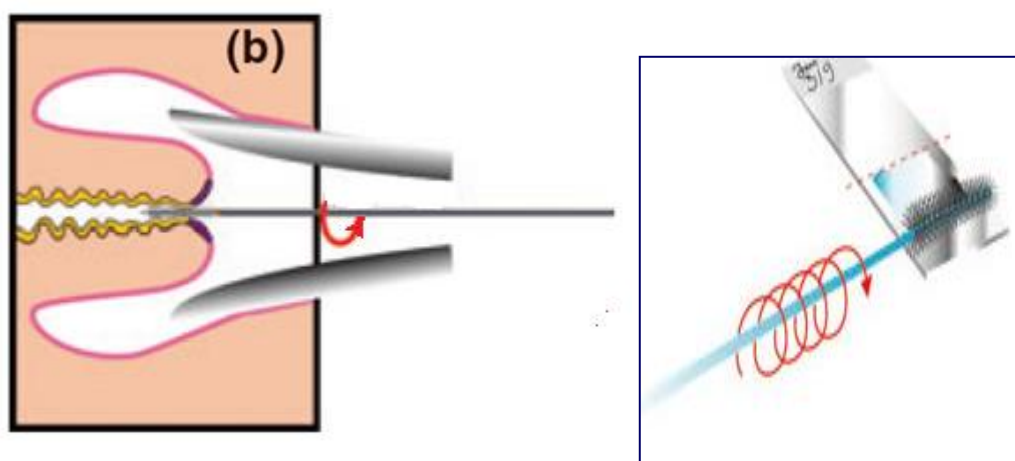


Рис. 4. Правила забора материала для цитологического исследования эндоцервикальной щеткой и техника приготовления мазка (обязательно: щетка совершает вращательные движения).

- Адекватный мазок должен быть максимально тонким и не должен содержать «толстые участки», включающие «непросматриваемые» скопления или комплексы клеток. Правила и варианты приготовления мазка представлены на рисунках 3 и 4.
- Материал должен распределяться равномерно вдоль обезжиренного, сухого стекла (а не поперек или кругами) по всей поверхности стекла с равномерным распределением наибольшего количества полученного скарификата (рис. 3).
- Сразу после приготовления мазка его фиксируют. При окраске по Папаниколау, используют аэрозольный фиксатор (его наносят на стекло под прямым углом с расстояния 20 см) или помещают стекло в 95% этиловый спирт, по крайней мере, на 5 минут. Если используется окраска по Романовскому-Гимзе, то специальные фиксаторы не применяются, препарат высушивается на воздухе.
- Мазки должны быть маркированы: на обороте стекла препарата сбоку по короткому краю указывают фамилию пациентки, локализацию забора (экто-, эндоцервикс) и регистрационный номер исследования (рис. 3, 4).
- В России направление, прилагаемое к препарату, является стандартной формой №44 6/у, утвержденной приказом Минздрава РФ от 24.04.03 г. №174. Необходимо

заполнить все пункты лицевой стороны бланка (в графе «Проведенное лечение» обязательно указать, какое, например, ДЭК 2002 год).

Мазок не следует брать

- ранее 48 часов после полового контакта;
- во время менструации;
- в период лечения генитальных инфекций;
- ранее 48 часов после расширенной кольпоскопии с обработкой 3-5% растворами уксусной кислоты или Люголя, после использования смазочных средств, тампонов или спермицидов;
- после вагинального исследования или спринцевания.

Если более 75% клеток многослойного плоского эпителия покрыты эритроцитами или лейкоцитами, при количестве клеток менее 500 и при отсутствии клеток зоны трансформации, мазок считается неудовлетворительным. В этих ситуациях жидкостная цитология имеет несомненные преимущества.

Для монослойного мазка (метод жидкостной цитологии) материал получают с помощью специальной цервикальной щетки с экто- и эндоцервикальным компонентом. Центральную часть щетки в виде штифта с горизонтальными короткими щетинками вводят в цервикальный канал, а длинные боковые щетинки, имеющие граненую форму, при этом распределяются на влажной части шейки матки. Слегка надавливая, поворачивают щетку по часовой стрелке 3–5 раз, что обеспечивает гарантированное получение достаточного количества клеточного материала. Съёмную головку щетки вместе с собранным материалом помещают в вialу со стабилизирующим раствором.

При использовании жидкостной цитологии гарантирована стандартизация мазков с получением монослоя отделенных от других клеточных элементов эпителиальных клеток. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов. Оборудование для компьютеризированного анализа цитологических мазков позволяет автоматизировано приготовить и исследовать стандартизованные мазки, уменьшить нагрузку на цитологов и цитотехников при большом потоке цервикальных образцов организованного скрининга, так как первичный отбор аномальных картин от не содержащих неопластических изменений будет выполнен системой. В том же образце возможно исследование дополнительных иммуноцитохимических тестов на тяжелые повреждения (p16/Ki67, CINtec; ProEX C (топоизомераза α -2, BD) которые необходимы в случаях с трудной дифференцировкой и сомнительных (ASCUS, ASC-H), легких (LSIL) повреждениях. Козэкспрессия белков p16/Ki67 свидетельствует о нестабильности и скорой прогрессии неоплазии до следующей степени.

Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет улучшить выявляемость патологии на этапе CIN, обеспечить персонализированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, так как ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток.

Интерпретация результатов цитологических методов исследования должна проводиться согласно современной классификации Бетесда, с дополнением 2015 г. (табл. 1).

В классификации Bethesda вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкие и тяжелые цервикальные интраэпителиальные

повреждения.

Таблица 1. Критерии цитологической оценки образца в соответствии терминологической системой Bethesda (TBS)

Адекватность образца	● Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗТ) ● Неудовлетворительный (причина)
Интерпретация/результат исследования	
● <i>Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности</i>	
● <i>Цитограмма в пределах нормы</i>	– Микроорганизмы: <i>Trichomonas vaginalis</i>; <i>Candida</i> spp.; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие <i>Actinomyces</i> sp.; - клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции – Другие доброкачественные изменения: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочным средством; железистые клетки при постгистерэктомическом статусе; атрофия, гиперкератоз, паракератоз и др.
● <i>Атипия клеток многослойного плоского эпителия</i>	– Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H) – Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I – Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III – Плоскоклеточный рак
● <i>Атипия эндоцервикального (высокого цилиндрического) эпителия</i>	– Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS) – Атипичные железистые клетки, похожие на неопластические: эндоцервикальные, эндометриальные или

	неопределенные (NOS) – Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS) – Аденокарцинома
• <i>Другое</i>	– Эндометриальные клетки у женщины старше 40 лет

Эти определения используются в качестве цитологических заключений Терминологической системы Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS), предполагающих наиболее вероятные гистологические соответствия. Гистологически к легким интраэпителиальным повреждениям – LSIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) – отнесены дисплазия лёгкой степени, соответствующая CIN1, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки. При LSIL, имеющих высокую (до 90%) вероятность спонтанной регрессии, тактика более щадящая, чаще консервативная, так как CIN I чаще всего не является предраком.

Гистологически к тяжелым повреждениям – HSIL (Highgrade Squamous Intraepithelial Lesions) – отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, и CIN III, включающая тяжелую дисплазию и преинвазивный рак CIS (Carcinoma *in situ*). Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки представлено в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки.

Система Папаниколау	Описательная система ВОЗ	CIN	ТБС (Терминологическая система Бетесда)
Класс 1 (норма)	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений	Норма
Класс 2 (метаплазия эпителия, воспалительный тип)	Атипия, связанная с воспалением		Реактивные изменения клеток ASC: ASC — US; ASC — H
Класс 3 («дискартиоз»)	Слабая дисплазия	CIN I Койлоцитоз	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
	Тяжелая дисплазия	CIN III	
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карцинома <i>in situ</i>)	Карцинома <i>in situ</i>		
Класс 5 (рак)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

ВПЧ-тестирование

FIGO рекомендует в качестве скрининга – «онкоцитологию (до 60 лет) + ВПЧ-

тестирование» (до 65 лет) каждые 5 лет (2009). С 2015 года SGO ASCCP рекомендовали первичный ВПЧ-скрининг для женщин в возрасте 25 лет и старше.

ВОЗ (2014) рекомендует в качестве скрининга ВПЧ-тестирование, цитологическое и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе: 30-49 лет.

В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки.

Виды ВПЧ - тестов

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – многократное копирование определенного участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами – качественное определение ВПЧ ВКР с типированием вируса. Рекомендуется исследование 10-14 типов ВПЧ ВКР.

2. RT (real-time) PCR – ПЦР в реальном времени – оценивается вирусная нагрузка в логарифмах, дифференцируются клинически значимые количества ВПЧ с рисками присутствия неоплазии от малозначимых, соответствующих транзиторной и разрешившейся ВПЧ-инфекции.

3. Качественные ДНК ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием особо «опасных» типов ВПЧ (16 и 18 типов и остальных). Разработаны и применяются тест системы, которые позволяют выполнить идентификацию генов ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51, 52 и 59 типов, остальные типы ВПЧ ВКР определяются в двух группах: 33, 56, 58, 66 и 35, 39, 68.

4. Тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture II – HC2)=ВПЧ Digene-тест. Тест основан на гибридизации участков ДНК ВПЧ ВКР с РНК- зондами, улавливаемых антителами с флюоресцентной меткой. При позитивном результате указывается клинически значимая концентрация 13 типов ВПЧ ВКР, в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца. Отрицательный результат теста практически исключает присутствие CIN2-3.

5. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTect HPV-Proofer (амплификация мРНК Е6/Е7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45)) и Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК Е7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием.

Методика получения материала для ВПЧ-исследования

1. Щеточкой возьмите мазок-соскоб из зоны трансформации с переходной зоной и крипт цервикального канала – щеткой, вращательными движениями обрабатывается сначала часть эктоцервикса, затем она вводится в нижнюю треть канала, где производится 3-5 оборотов.

2. Поместите щеточку в специальный контейнер с консервантом.

3. Промаркируйте контейнер: напишите имя женщины, номер амбулаторной карты или истории болезни и дату.

Самостоятельный забор материала для тестирования на ВПЧ ВКР

Существует вариант скрининга с самозабором вагинальных выделений для ВПЧ-теста при помощи специальных устройств. После забора материала отделяющийся рабочий

наконечник инструмента погружается в промаркированную пробирку и отправляется по почте в централизованную лабораторию с заполненной анкетой с указанием обратной связи – электронной почты или мобильного телефона. При получении положительного результата больная направляется к гинекологу для дообследования. Эффективность ВПЧ-тестов при самостоятельном заборе вагинальных выделений достаточно высока, большинство пациенток (особенно до 30 лет), проявляют приверженность к данному методу, поэтому данный способ следует рассматривать как достойную альтернативу исследованию образцов на ВПЧ ВКР, забранных специалистами. Тест для самозабора (Квинтип-тест) экономически менее затратен, чем визит к врачу, и при условии хорошей информированности женщин может иметь широкое применение и, тем самым, повысить численность населения, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки.

Ранжирование ВПЧ-нагрузки

- Высокая ВПЧ нагрузка от 10^7 копий /мл и более – риск рака шейки матки.
- Умеренная ВПЧ нагрузка 10^5 - 10^7 копий/мл – наличие CIN.
- Клинически малозначимое количество ВПЧ – менее 10^5 копий/мл.

Показания к применению ВПЧ-теста:

- цервикальный скрининг,
- диагностика CIN,
- оценка эффективности лечения и мониторинге больных после лечения,
- разделение (сортировка) женщин с аномальными результатами мазков от ASCUS и более в возрасте от 25 до 65 лет,
- определение тактики у пациенток с мазками типа ASCUS.
- оценка эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций.

* У женщин старше 30 лет (в некоторых странах с 25 лет) – в скрининге, начинающемся с ВПЧ-тестирования, в качестве первичного теста или в скрининге с ко-тестированием (сочетание одновременно ВПЧ-теста с цитологическим исследованием).

Среди женщин с отрицательными результатами цитологии, интервал повторного обследования должен составлять от 3 до 5 лет. В случае если не было отрицательного результата обследования в течение предыдущих 5-ти лет, повторная цитология выполняется через год из-за недостаточно высокой чувствительности цитологического метода, т.е. первые два исследования осуществляются ежегодно. Среди женщин с негативными результатами при тестировании на ВПЧ, повторный скрининг можно проводить через интервал в 5 лет

Инструментальная диагностика

Расширенная кольпоскопия

Расширенная кольпоскопия – визуализация с помощью кольпоскопа при 5-8 и 15 и 20-30-кратном увеличении влагалищной части шейки матки, в том числе после последовательной обработки ее 3-5% водным раствором уксусной кислоты и 3% водным раствором Люголя, с целью оценки состояния шейки матки и определения показаний и

места для биопсии с последующим гистологическим исследованием тканей шейки матки.

Показанием к кольпоскопическому исследованию являются аномальные результаты цитологического исследования, наличие подозрительных визуальных аномалий, выявление ВПЧ-ВКР.

На первом этапе кольпоскопии необходимо определить, насколько она адекватна для оценки состояния шейки матки. Выраженное воспаление эндо- и экзоцервикса с фибриноидными наложениями, обильными гнойными выделениями, резкой гиперемией, (иногда с десквамацией эпителия), кандидозные напластования, кровотечение, смыкание стенок влагалища над шейкой матки (чаще всего в 3-ем триместре беременности), деформации, девиации шейки матки делает оценку состояния покрова шейки матки практически невозможной или неполноценной – кольпоскопии расценивается как неадекватная.

Важнейшим фактором визуализации неопластических изменений является определение зоны стыка между многослойным плоским и железистым эпителием – переходной зоны, которая содержит максимальное количество поражаемых ВПЧ стволовых полипотентных клеток, каскадами делений формирующих очаги CIN. Если стык эпителиев не определяется и располагается в эндоцервиксе, нет уверенности в визуализации всех очагов неоплазии. Ранее использовался термин «неудовлетворительная кольпоскопия», теперь видимость переходной зоны отмечается в заключении отдельным пунктом.

Необходимо оценить тип зоны трансформации – I, II, III типы в зависимости от её представленности на экзоцервиксе, расположения и видимости переходной зоны. От типа ЗТ зависят информативность цитологического исследования и ограниченных биопсий. Согласно последней кольпоскопической классификации (Рио-де-Жанейро, 2011 г.), выделяют три типа ЗТ:

I тип ЗТ – переходная зона и вся ЗТ видны полностью на экзоцервиксе, любых размеров.

II тип ЗТ – переходная зона расположена в эндоцервиксе, видна только при инструментальной визуализации канала, а ЗТ видна не полностью, любых размеров.

III тип – переходная зона не видна даже при попытке инструментальной визуализации канала, большая часть или даже вся ЗТ расположена в эндоцервиксе, любых размеров.

Риск недооценки степени неоплазии по результатам мазков и ограниченных биопсий при ЗТ II типа выше, чем при ЗТ I типа, и еще выше при ЗТ III типа. Следует оценить всю зону трансформации, её изменения и повреждения, определить нормальная или аномальная кольпоскопическая картина.

Проба с уксусной кислотой. Уксусная кислота вызывает спазм нормальных подэпителиальных сосудов и набухание клеток незрелого и аномального эпителия за счет временной денатурации белков цитоплазмы, отличных от протеомного состава нормальных клеток с побелением и подъемом участков незрелого и аномального эпителия. Важен контроль за скоростью появления уксусно-белой реакции, временем ее удержания и продолжительности проявления очагов непрозрачного белого цвета на поверхности экзоцервикса (ацетобелого эпителия), его плотности, яркости белого цвета можно оценить степень тяжести поражения. Проба является наиболее ценной при кольпоскопии, потому требует качественного проведения. Важно отметить, что достоверность кольпоскопии ограничена, так как степень «ацетобелости», визуально оцениваемая врачом, достаточно субъективна, часть самых тяжелых повреждений может быть скрыта в канале. Имеются

кольпоскопические трудности в дифференциальном диагнозе CIN с незрелой метаплазией.

Проба с раствором Люголя (проба Шиллера) – на эпителий влагалища и шейки матки воздействуют 3% водным раствором Люголя (1 г йода, 2 г калия йодида, и 100 г дистиллированной воды). Если клетки достаточно насыщены гликогеном – поверхность эпителия станет темного коричневого цвета. При патологических изменениях в клетках эпителия снижается содержание гликогена, поэтому окрас на пораженных участках будет бледнее общего окрашивания эпителия или вообще отсутствовать.

Варианты нормальной кольпоскопической картины

- многослойный плоский эпителий (зрелый, атрофичный)
- эктопия и эктропион — наличие цилиндрического эпителия на экзоцервиксе,
- метаплазированный эпителий (зона трансформации с наботовыми кистами, открытыми устьями желез)
- децидуоз у беременных женщин.

«Аномальные кольпоскопические картины»

- слабовыраженные изменения (I степени тяжести),
- выраженные изменения (II степени тяжести),
- неспецифические изменения,
- подозрение на инвазию.

Слабовыраженными изменениями следует считать тонкий ацетобелый эпителий небольшой плотности, иногда полупрозрачного, с медленно возникающей и быстро проходящей реакцией на уксусную кислоту, с неровными нечеткими краями, с нежной пунктацией и/или мозаикой.

К выраженным изменениям II степени тяжести следует отнести быстрое побеление эпителия и длительное удержание ацетобелости на уксусной пробе, выявление толстого плотного ацетобелого эпителия с четкими контурами, в том числе вокруг открытых желез и внутри зоны трансформации, грубую мозаику и пунктацию, бугристость эпителия.

К неспецифическим аномальным картинам относят лейкоплакию (кератоз, гиперкератоз) и истинную эрозию шейки матки, любые ослабления окраски эпителия после пробы Шиллера (аппликация водного раствора Люголя).

Кольпоскопическое заключение «подозрение на инвазию» возможно при обнаружении атипических и ломких сосудов, бугристой поверхности, экзофитных образований, некроза и некротической язвы.

Выявление патологических кольпоскопических картин требует обязательного цитологического и гистологического исследования с морфологической верификацией. Современная классификация кольпоскопических терминов очень четко структурирована, это позволяет использовать ее в виде протокола кольпоскопического исследования.

При аномальном результате кольпоскопии и цитологии обязательным является проведение прицельной или расширенной эксцизионной биопсии шейки матки, вплоть до петлевой эксцизии зоны трансформации и «сопе»-биопсии – конизации.

LSIL обычно характеризуются тонким ацетобелым эпителием с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктацией, неравномерным прокрашиванием раствором Люголя.

HSIL кольпоскопически представлены плотным ацетобелым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктацией, грубой мозаикой. Эти поражения всегда йоднегативны.

Наличие атипических сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и

изъязвлений позволяют заподозрить инвазивный рак.

Биопсия шейки матки

Показаниями к выполнению биопсии являются

- аномальные цитологические результаты мазков;
- выраженные изменения при расширенной кольпоскопии;
- аномальные кольпоскопические картины (АКК);
- расхождение результатов цитологического метода исследования и расширенной кольпоскопии.

Противопоказанием для биопсии являются неспецифический кольпит, вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз, гонорея, хламидиоз.

В случае выбора прицельной ограниченной кольпоскопически направленной биопсии для достоверности результатов рекомендуется взятие нескольких биоптатов из участков с наиболее выраженными изменениями. Забор биоптатов проводят сначала из задней губы шейки матки, чтобы истекающая кровь не мешала взятию биоптатов из задней губы. Размер фокусного биоптата не должен быть менее 3 мм. Кроме прицельной (фокусной) биопсии, может выполняться расширенная (эксцизионная) биопсия. Выбор способа получения гистологического образца зависит от степени тяжести поражения, типа ЗТ и возраста пациентки.

Наиболее приемлемые для исследования биоптаты получают при использовании петлевых электродов электрорадиохирургических и радиоволновых аппаратов.

Гистологическое исследование завершает диагностику заболевания шейки матки. Сочетание поражений разной степени и сокрытие в канале наиболее тяжелых повреждений нередко приводит к расхождению данных прицельных биопсий с недооценкой степени неоплазии по сравнению с результатами последующей эксцизии. Диагноз должен быть установлен по максимально достигнутой степени повреждений.

Градация тяжести поражения зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте – его стратификации.

1. CIN I — недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта.
2. CIN II — незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия;
3. CIN III — незрелые аномальные клетки занимают более чем двух третей толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует

Поскольку категория CIN II является неоднородной и включает поражения, которые являются как морфологическими проявлениями продуктивной (LSIL), так и трансформирующей ВПЧ-инфекции (HSIL) с возникшим предраком, для внесения ясности дополнительно может быть выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p16 (исследование не предусмотрено приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Гистологический образец, в котором обнаруживается CIN II и p16+ должен быть классифицирован как HSIL, p16-позитивный — LSIL.

Выскабливание слизистой оболочки цервикального канала

Производится для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эпителия в цервикальном канале. Показаниями к выскабливанию стенок цервикального канала являются аномалии в мазках из цервикального канала, однако, несмотря на присутствие CIN II-III/CIS в эндоцервиксе, результаты исследования соскоба

ложнонегативны почти в половине случаев. Целесообразно выскабливание остатка цервикального канала в ходе петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации для исключения распространения неоплазии выше изъятых конуса.

Иная диагностика

Существуют различные электронные устройства сканирующие эпителий шейки матки и подлежащие слои, основанные на различии в отражении оптических и электрических импульсов нормальным и аномальным эпителием. Приборы имеют встроенные компьютерные анализаторы, выдающие непосредственный результат, в котором исключен человеческий субъективизм. Преимущества метода также в том, что кроме эпителиального покрова эктоцервикса исследуются и подлежащие слои с кровотоком и нижняя треть канала, а результат обследования доступен сразу после процедуры (Ttu-screen).

Консультации смежных специалистов

- при выявлении аногенитальных бородавок в области уретры, ануса или на коже вне зоны вульвы и промежности рекомендуется консультация врача дерматовенеролога, врача проктолога и врача уролога.

- пациентам с CIN III, в том числе с CIS показана консультация онколога.

ЛЕЧЕНИЕ

Истинная **эрозия шейки матки** подлежит патогенетическому лечению, соответствующему причине, вызвавшей десквамацию эпителия (воспалительные заболевания, травма, возрастная атрофия слизистых).

Неосложненный **эктропион шейки матки** лечения не требуют. Эктопия, в том числе эпидермизирующаяся незрелым метапластическим эпителием является вариантом нормального строения и также не требует лечения. Необоснованная деструкция эктопии и нормальной эпидермизирующейся ЗТ в случае развития неоплазии не предупреждает продолжения заболевания в скрытой части канала, но способствует трудностям в диагностике.

При **лейкоплакиях шейки матки** вначале необходимо устранение сопутствующего воспалительного процесса по общепринятым в клинической практике схемам в соответствии с данными предварительного бактериоскопического и бактериологического исследования, а также с данными обследования на ИППП. Лейкоплакии шейки матки – очаги гипер- и паракератоза, которые имеют в основе патогенеза молекулярно-генетические аномалии стволовых клеток и отличаются упорным, рефрактерным к лечению течением. Предпринимаются попытки деструктивного лечения. Подлежат наблюдению, если под ороговевающим эпителием гистологически исключена CIN.

Не следует применять средства, которые влияют на тканевой обмен (облепиховое масло, масло шиповника, мазь, содержащая алоэ и др.). Эти препараты могут способствовать усилению пролиферативных процессов и возникновению дисплазии шейки матки у молодых нерожавших женщин.

Медикаментозное лечение **плоскоклеточных интраэпителиальных поражений** отсутствует. Лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь в дополнение к эксцизии. Эффективность его исследуется по показателям иммунологического статуса, местного иммунитета и изменениям вирусной нагрузки. Показан ряд положительных результатов в отношении инозин пранобекса, интерферонов,

аллоферона и некоторых других препаратов в исследованиях с низким уровнем доказательности (уровни 2-, 3, 4). Иммуномодулирующие и противовирусные препараты не рекомендуют применять во время беременности и лактации. У молодых женщин с LSIL, доказанными в биоптате (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I, CIN II p16-негативные) и удовлетворительной кольпоскопией (ЗТ полностью визуализируется) предпочтительна выжидательная тактика с цитологией через 6, 12, 24 мес.

Интенсивное наблюдение является важным ввиду риска нераспознанного поражения высокой степени в этой группе. При сохранении повреждений, соответствующих CIN I более 18-24 месяцев показано деструктивное или эксцизионное лечение в зависимости от типа ЗТ. Деструкция возможна только при I типе ЗТ, когда визуализируется вся ЗТ с переходной зоной, у женщин до 35 лет, с отсутствием аномалий в мазках из канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт. В остальных случаях и при сохранении CIN II даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса показана петлевая эксцизия ЗТ из-за рисков синхронных тяжелых повреждений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ ВКР.

При HSIL (CIN II p16-позитивные, CIN III) показано хирургическое лечение – петлевая эксцизия шейки матки различной глубины от 7 мм и более, вплоть до конизации, в зависимости от типа ЗТ.

Хирургическое лечение

Рекомендуется применение электрической, лазерной, радиоволновой и криохирургии. Возможны ножевые конизации.

На сегодняшний день для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий используют методы абляции (деструкции) и методы эксцизии (иссечение).

Абляция это метод при котором пораженный участок эпителия шейки матки разрушается, включает в себя электро-, радио-, лазерную и криодеструкцию. Криодеструкция применяется только для CIN1.

Абляция показана, если:

- нет данных за тяжелые повреждения CIN II-III/CIS и подозрения на инвазию;
- зона трансформации визуализируется полностью (I тип ЗТ), т.е. поражения ограничены эктоцервиксом и полностью визуализируются;
- нет признаков поражения эктоцервикальных желез с погружением АБЭ в них кольпоскопически;
- нет данных о вовлеченности эндоцервикса в патологический процесс; ранее не проводилось хирургического лечения;
- нет расхождений между данными цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований.

Петлевая эксцизия шейки матки – LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure (петлевая электрохирургическая эксцизия) или LLETZ – Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone (электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации) – это иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала разной глубины.

Показания к LEEP/LLETZ/ЭХВЧ-конизации:

- верифицированные цитологически или в биоптате HSIL (CIN II-III/CIS);
- неоднократное выявление цитологической патологии при неполно видимых

типах ЗТ (II и III типы);

- эпителиальные поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал;
- несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований;
- подозрение на микроинвазивный рак;
- рецидивирующая цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

В настоящее время адекватным лечением пациенток с CIN III/CIS и МРШМ 1a1 стадии без лимфоваскулярной инвазии, который нередко обнаруживают находкой в конусе, является конизация шейки матки.

При выполнении эксцизии обязательно иссекается вся ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При ЗТ 1 типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. При ЗТ 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. При затруднении полноценной визуализации стыка МПЭ и ЦЭ (частично визуализируется или не визуализируется) и при наличии эндоцервикального компонента глубина иссечения не должна быть менее 15 мм – конизация (рис. 5).

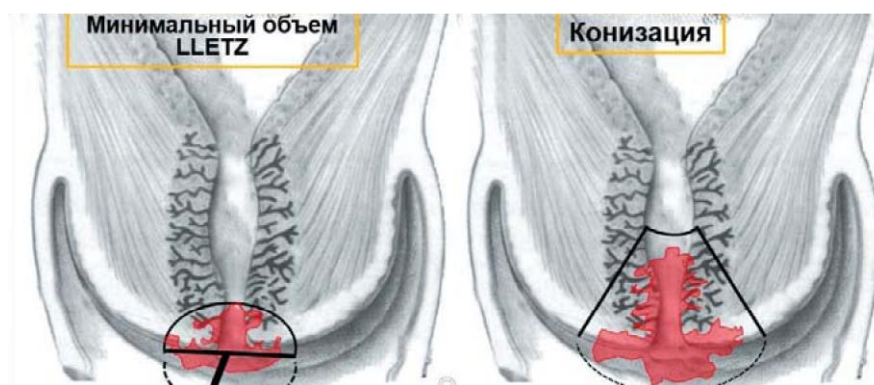


Рис. 5. Схематичное изображение двух распространенных вариантов эксцизии поврежденной ЗТ и прилежащих крипт — LLETZ и конизации.

Поражения большой площади предусматривают использование петли большего диаметра. Желательно удаление поражений одним образцом, но при большой площади допустимы и эксцизии дополнительными пассажами с глубиной каждого 7 мм.

После применения хирургических методик частота излечения от поражений шейки матки составляет 86-97%. Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 мес после деструкции/эксцизии на основании Пап-теста, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата комбинированного тестирования указывают на отсутствие поражения.

Позитивный результат ВПЧ-теста, даже при наличии нормальной цитологии, часто свидетельствует о неудаче эксцизии.

Рецидив или неизлеченность после хирургического вмешательства наблюдается у 3-14% пациенток, вследствие персистенции ПВИ или неполного иссечения патологического участка.

ПРОФИЛАКТИКА РШМ (ВОЗ, 2014)

- **Первичная профилактика:** вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), ориентированная на девочек в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни.
- **Вторичная профилактика:** доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки.
- **Третичная профилактика:** доступ к лечению РШМ и ведение женщин любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и паллиативную помощь.

Вакцинопрофилактика

В Российской Федерации зарегистрированы 2 вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16 и 18 типа, и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6,11,16,18 типов. Готовится регистрация девятивалентной вакцины. Вакцинация против ВПЧ-ВКР в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается ОМС и может быть проведена только за счет средств самих пациентов.

Схемы вакцинации ВОЗ (2014)

Для девочек младше 15 лет (оптимально – в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 месяцев). Если интервал между 1 и 2 дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации.

Для девочек старше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1-2, 6 месяцев.

Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1–2 недели после выздоровления, или в период реконвалесценции, или ремиссии.

Противопоказанием к четырех- и девятивалентным вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до ее завершения. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность.

Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Однако, учитывая профилактический характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятность первичного инфицирования ВПЧ-ВКР в период лактации, от вакцинации следует воздержаться, поскольку риски вреда для младенца превышают предполагаемую пользу.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в

проведении специального гинекологического осмотра. Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано.

Не установлено связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти – частота встречаемости данных осложнений не отличалась от таковой для общей популяции.

Следует информировать женщин о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

Порядок наблюдения после вакцинации

Вакцинация проводится в центрах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах поликлиник и медицинских учреждений, включая детские.

После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему PAP–тест, ВПЧ-тест, согласно действующим приказам.

Ревакцинация. Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины. В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет.

Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг.

В соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» женщинам I-й и II-й групп здоровья (практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении и женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы) рекомендуются профилактические осмотры 1 раз в год.

В соответствии с приказом Минздрава России от 3.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» проведение цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального канала рекомендуется с частотой 1 раз в 3 года пациенткам с 21 года до 69 лет за исключением случаев невозможности проведения исследования у девственниц и в связи с экстирпацией матки.

Студент должен знать:

- доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия, лейкоплакия, цервицит, остроконечные кондиломы, эктропион);
- предраковые заболевания шейки матки (дисплазии, CIN);
- классификацию патологических процессов на шейке матки;
- алгоритм обследования больных с патологией шейки матки;
- цитологическое исследование мазков;
- кольпоскопия простая и расширенная;
- основные методы лечения заболеваний шейки матки (химическая коагуляция, криодеструкция, диатермокоагуляция, лазерная вапоризация, радиолечение)

Студент должен уметь:

- собрать анамнез у больной с патологией шейки матки;

- провести осмотр шейки матки в зеркалах;
- взять мазок на онкоцитологию;
- взять мазок на степень чистоты;
- уметь интерпретировать результаты простой и расширенной кольпоскопии;
- выбрать наиболее рациональный метод лечения.

Вопросы для самоподготовки:

- анатомия влагалищной части шейки матки;
- строение многослойного плоского неороговевающего эпителия
- классификация патологических процессов на шейке матки;
- доброкачественные заболевания шейки матки;
- предраковые заболевания шейки матки;
- алгоритм обследования больных с патологическими процессами на шейке матки;
- интерпретация мазков на онкоцитологию;
- расширенная кольпоскопия и интерпретация ее результатов;
- консервативные методы лечения заболеваний шейки матки;
- криодеструкция, диатермокоагуляция; лазеровапоризация, радиолечение.

Тесты и эталоны ответов к теме

Полип цервикального канала:

- а) относится к предраковым заболеваниям
 - б) может быть удален в амбулаторных условиях
 - в) является показанием к выскабливанию цервикального канала и полости матки
 - г) может быть фиброзным
 - д) может быть диагностирован при цервикоскопии
- Эталон: б) г) д)

1) К предраковым заболеваниям шейки матки относятся:

- а) полип цервикального канала
- б) истинная эрозия
- в) дисплазия
- г) эктропион
- д) эндометриоз

Эталон: в)

2) Основным методом диагностики дисплазии и преинвазивного рака шейки матки является

- а) бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала
- б) цитологическое исследование мазков
- в) кольпоскопия
- г) гистологическое исследование биоптата

Эталон: г)

3) Эктопия шейки матки

- а) может возникать в результате воспалительного процесса
- б) является противопоказанием к искусственному аборту
- в) может рассматриваться как преинвазивный рак
- г) в процессе заживления может сопровождаться образованием ретенционных кист
- д) может быть излечена методом криодеструкции

Эталон: г) д)

4) К доброкачественным заболеваниям шейки матки относятся все ниже перечисленные, кроме:

- а) эктопия
- б) эктропион
- в) полип цервикального канала
- г) простая лейкоплакия
- д) дисплазия

Эталон: д)

5) Тяжелая дисплазия шейки матки это:

- а) предрак
- б) начальная форма рака
- в) доброкачественный процесс
- г) дисгормональная гиперплазия

Эталон: а)

6) Цитологическим эквивалентом понятия «дисплазия шейки матки» является:

- а) акантоз
- б) дискариоз
- в) гиперкератоз
- г) кариолизис
- д) все перечисленные выше

Эталон: б)

7) Наиболее информативный метод диагностики дисплазии шейки матки:

- а) расширенная кольпоскопия
- б) гистологическое исследование биоптата шейки матки
- в) цитологическое исследование мазков отпечатков
- г) вакуум-кюретаж цервикального канала
- д) бимануальное ректовагинальное исследование

Эталон: б)

8) Для лечения дисплазии шейки матки применяют все перечисленные ниже методы, кроме:

- а) диатермокоагуляции
- б) электроконизации
- в) лазеротерапии
- г) конусовидной ампутации шейки матки по Штурмдорфу

д) высокой ампутации шейки матки

Эталон: в)

9) Эктопия шейки матки:

а) может возникать как результат травмы шейки матки в родах

б) встречается в детском возрасте

в) относится к предраку

г) характеризуется развитием цилиндрического эпителия на поверхности эктоцервикса

д) лечится с помощью электрофореза с йодом

Эталон: г)

10) Влажливая часть шейки матки в норме покрыта:

а) цилиндрическим эпителием

б) однослойным многорядным эпителием

в) железистым эпителием

г) многослойным плоским неороговевающим эпителием

д) многослойным плоским ороговевающим эпителием

Эталон: г)

11) Скрининг-методом для выявления патологии шейки матки является

а) визуальный осмотр

б) кольпоскопия

в) радионуклидный метод

г) цитологическое исследование мазков

Эталон: г)

Список литературы

1 Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.

2 Клиническая кольпоскопия: практическое руководство / Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.

3 Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. 832 с.

4. Сайт «Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». URL: www.IFCPC.info/com.

5. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.

6. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.

7. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы

человека: федеральные клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.:ПедиатрЪ, 2016. 40 с.

10. БЕСПЛОДНЫЙ БРАК.

Цель занятия: Освоить понятие «бесплодный брак», изучить основные факторы и причины бесплодного брака, основные этапы диагностики и лечения.

Содержание занятия. Бесплодный брак – отсутствие беременности у женщины детородного возраста в течение одного года регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. **МКБ-10: • N97** Женское бесплодие.

В мире 60-80 млн. бесплодных пар. Частота бесплодных браков в России превышает 15%, что, по данным ВОЗ, считают критическим уровнем. Причиной бесплодия могут быть нарушения в половой системе у одного или обоих супругов. В России зарегистрировано 6,5 млн. женщин, страдающих бесплодием, и около 4 млн. мужчин с данной патологией. Их число с каждым годом увеличивается. По экспертной оценке, показатель только женского бесплодия за последние 5 лет увеличился на 14%.

Выделяют женское бесплодие, мужское бесплодие и общие факторы бесплодия в браке.

Классификация женского бесплодия.

У женщин различают первичное бесплодие, вторичное, относительное и абсолютное.

Первичное бесплодие – это бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

Вторичное бесплодие – это бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

Абсолютное женское бесплодие означает, что возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов.

Относительное женское бесплодие означает, что вероятность наступления беременности при определенных условиях сохраняется.

По этиологическому фактору выделяют следующие формы женского бесплодия (МКБ-10):

- трубно-перитонеальное;
- ановуляторное (эндокринное);
- маточное;
- цервикальное;
- связанное с мужскими факторами;
- другие формы;
- неуточненное.

Этиология первичного бесплодия у женщин.

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии развития и сопутствующие гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся нарушениями менструального цикла.

Этиология вторичного бесплодия у женщин.

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндометрит, эндоцервицит, вагинит);
- инфекции, передающиеся половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение;
- неполноценное питание;
- иммунные факторы.

Кроме того, *по классификации ВОЗ (1992)* различают 22 женских и 16 мужских факторов бесплодия. Большинство факторов увеличивает риск бесплодия, и только некоторые из них являются непосредственной причиной бесплодия. К женским факторам бесплодия относятся:

1. Психосексуальные расстройства.
2. Гиперпролактинемия.
3. Гипофизарный уровень поражения (опухоль).
4. Аменорея с высоким уровнем ФСГ.
5. Аменорея с нормальным уровнем эстрогенов.
6. Аменорея с низким уровнем эстрогенов.
7. Олигоменорея.
8. Нерегулярные менструации и/или ановуляция.
9. Ановуляция при регулярном ритме менструации.
10. Врожденные аномалии половых органов.
11. Двусторонняя непроходимость маточных труб.
12. Спаечный процесс в малом тазу.
13. Эндометриоз.
14. Приобретенная патология матки и шейки матки.
15. Приобретенная патология маточных труб.
16. Приобретенная патология яичников.
17. Туберкулез эндометрия.
18. Диагноз не установлен.
19. Ятрогенные причины.
20. Системные заболевания.
21. Ненормальный посткоитальный тест (ПКТ).
22. Причин бесплодия не выявлено.

Диагностика.

Бесплодных супругов необходимо обследовать одновременно.

Обследование мужчины начинают с анализа спермы. Эякулят для исследования получают путем мастурбации после 2-3 дневного воздержания. При исследовании спермы оценивают объем эякулята, общее количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию, определяют pH, вязкость спермы, количество лейкоцитов и другие показатели

(см. таблицу).

Нормальная спермограмма по критериям ВОЗ:

Показатели	Значения
Характеристика сперматозоидов	
Концентрация сперматозоидов	$\geq 20 \times 10^6/\text{мл}$
Общее количество сперматозоидов	$\geq 40 \times 10^6/\text{эякулят}$
Подвижность сперматозоидов	$\geq 50\%$ категории <i>a+b</i> или $\geq 25\%$ категории <i>a</i>
Морфология	$\geq 14\%$ нормальных форм
Жизнеспособность	$\geq 50\%$ живых сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
Реакция смешивания антиглобулинов (MAR-тест)	$< 50\%$ подвижных сперматозоидов, покрытых АТ
Характеристика семенной жидкости	
Объем эякулята	≥ 2 мл
рН	7,2–7,8
Вид и вязкость	Нормальные
Разжижение	< 60 мин
Лейкоциты	$< 1,0 \times 10^6/\text{мл}$
Микрофлора	Отсутствует или $< 10^3$ КОЕ/мл

Наиболее частая терминология при оценке показателей спермограммы:

- - **нормоспермия** - показатели в пределах нормы;
- - **аспермия** - отсутствие эякулята (объем спермы 0 мл);
- - **азооспермия** - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- - **олигозооспермия** - сперматозоидов менее $20 \times 10^6/\text{мл}$;
- - **астенозооспермия** - подвижных сперматозоидов менее 25% категории *a* или менее 50% категории *a+b*;
- - **тератозооспермия** - менее 14% сперматозоидов нормальной морфологии;
- - **олигоастенотератозооспермия** - сочетание трех вариантов патологии.

При выявлении патологии спермы показана консультация уролога-андролога для дальнейшего обследования и лечения. При нормальных показателях спермограммы других исследований у мужчины не проводят.

Обследование женщины осуществляют в два этапа.

На первом этапе используют стандартные методы обследования, позволяющие предварительно диагностировать

3 наиболее распространенные причины женского бесплодия:

1. расстройства овуляции (эндокринное бесплодие) (35-40%);
2. трубные и перитонеальные факторы (20—30%);
3. различные гинекологические заболевания, негативно отражающиеся на фертильности (15—25%).

Выделение этих групп не всегда может объяснить все причины бесплодия, поэтому выделена группа больных с так называемым необъяснимым бесплодием (10%), причину которого применяемыми методами исследования установить не удастся.

Исследования **второго этапа** всегда индивидуальны, причем набор и порядок

использования диагностических процедур всегда определяются результатами обследования, проведенного на первом этапе. На втором этапе уточняют предварительное заключение (характер и выраженность имеющейся патологии), а также максимально сократить количество больных с предварительным диагнозом «необъяснимого» бесплодия. Именно на этом этапе возможно выделить еще один фактор развития infertility женщины – иммунное бесплодие, частота которого составляет 2%.

У 48% бесплодных женщин выявляют один фактор бесплодия, у остальных 52% — два и более.

Стандартные методы обследования

(I этап – предварительное установление причинных факторов бесплодия).

Анамнез. Опрашивать женщин целесообразно по определенной схеме, рекомендуемой ВОЗ. Выясняют:

Число и исход предыдущих беременностей и родов, послеабортные и послеродовые осложнения, число живых детей;

Продолжительность бесплодия;

Методы контрацепции, продолжительность их применения;

Заболевания (диабет, туберкулез, патология щитовидной железы, надпочечников и др.);

Медикаментозная терапия (применение цитотоксических препаратов, психотропных и транквилизирующих средств);

Операции, способствующие развитию бесплодия (операции на матке, яичниках, маточных трубах, мочевыводящих путях и почках, кишечнике, аппендэктомия);

Воспалительные процессы органов малого таза и заболевания, передающиеся половым путем, тип возбудителя, продолжительность и характер терапии;

Заболевания шейки матки и характер проведенного лечения (консервативное, крио- или лазеротерапия, электрокоагуляция);

Наличие галактореи и ее связь с лактацией;

Эпидемические, производственные факторы, вредные привычки (курение, алкоголь, наркомания);

Наследственные заболевания у родственников первой и второй степени родства;

Менструальный анамнез (возраст менархе, характер цикла, характер нарушений цикла, наличие межменструальных выделений, болезненность менструаций);

Половая функция – боль при половом акте (диспареуния поверхностная или глубокая).

Объективное обследование. Определяют рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый по формуле:

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

В норме ИМТ = 20-26. При наличии ожирения (ИМТ > 30) выясняют время его начала, возможные причины и быстроту нарастания массы тела.

Оценивают состояние кожи и кожных покровов (сухая, влажная, жирная, наличие угревой сыпи, полос растяжения), характер оволосения, наличие гипертрихоза и его степень (по шкале Ферримана-Галвея). При избыточном оволосении уточняют время его появления.

Определяют состояние молочных желез (степень развития, наличие выделений из

сосков, объемных образований).

Производят бимануальное гинекологическое исследование и осмотр шейки матки в зеркалах, кольпоскопию, цитологическое исследование мазков. При наличии воспалительного процесса половых органов дополнительно производят бактериоскопическое и бактериологическое исследования для идентификации возбудителей инфекции в отделяемом влагалища и шейки матки. Воспалительные процессы влагалища и шейки матки должны быть излечены. Между купированием симптомов воспаления и началом II этапа исследований должно пройти не менее 4-6 нед.

Проводят УЗИ матки и яичников. При наличии клинических признаков гиперандрогении исследуют надпочечники. Целесообразно также УЗИ молочных желез для уточнения их состояния и исключения опухолевых образований.

Стандартное обследование I этапа включает также заключение терапевта о возможности беременности. При выявлении эндокринных и психических заболеваний, а также пороков развития проводят консультацию специалистов соответствующего профиля (эндокринолог, психиатр, генетик).

Специальные методы обследования (II этап – окончательная идентификация причинных факторов женского бесплодия) и принципы терапии, направленной на восстановление естественной фертильности.

Эндокринное бесплодие. Эндокринное бесплодие – это бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции. Частота этой формы бесплодия колеблется от 4 до 40%.

При проведении предварительного стандартного обследования эндокринное бесплодие можно заподозрить у инфертильных женщин с нарушениями менструального цикла (олиго-, опсо-, аменорея), клиническими признаками андрогении, гиперпролактинемии, гипоестрогении, обменными нарушениями (ожирение, выраженный дефицит массы тела), а также у женщин с той же симптоматикой на фоне эндокринных заболеваний, относящихся к компетенции общих эндокринологов (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипо- и гипертиреоз и др.).

Принято выделять следующие виды эндокринного бесплодия:

1. Ановуляция;
2. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ);
3. Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ-синдром).

Ановуляция – патология, характеризующаяся нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего яйцеклетка не созревает и/или не совершает необходимого движения из яичника в маточную трубу. Типичными синдромами ановуляции являются синдром ПКЯ, постпубертатная форма АГС, гиперандрогения, различные формы гиперпролактинемии, послеродовой нейроэндокринный синдром.

В основе НЛФ лежит нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичника. Недостаточный синтез прогестерона ведет к неполной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием либо либо спонтанным выкидышем в первом триместре беременности. Причиной НЛФ являются:

- Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, возникающая после физического или психического стресса, травм, нейроинфекции;

- Гиперандрогения яичникового, надпочечникового или смешанного генеза;
- Функциональная гиперпролактинемия;
- Затяжной воспалительный процесс в придатках матки;
- Патология желтого тела, обусловленная биохимическими изменениями перитонеальной жидкости;
- Гипо- или гипертиреоз.

ЛНФ-синдром – это преждевременная лютеинизация предовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия. Причина развития ЛНФ-синдрома не установлена. Существует точка зрения, что этот синдром может быть случайным явлением, встречается не в каждом цикле, в его возникновении могут играть роль стресс и гиперпролактинемия.

Поскольку эндокринное бесплодие всегда ассоциируется с нарушениями овуляции, первым специальным методом диагностики является ***измерение базальной температуры*** в 2-3 циклах. О нормальной функции яичников свидетельствует двухфазная температурная кривая с подъемом ректальной температуры на 0,4-0,6° С с последующим ее снижением на 0,2-0,3° С в день овуляции. На основании данных этого теста либо подтверждается наличие овуляции, либо устанавливается ановуляция или укорочение лютеиновой фазы цикла (НЛФ).

Для подтверждения данных измерения базальной температуры ***можно определить содержание прогестерона*** во II фазе цикла. Недостаточное повышение уровня гормона на 22-23-й день цикла свидетельствует об отсутствии овуляции или недостаточности лютеиновой фазы цикла.

Факт овуляции можно установить и по данным ***УЗИ яичников***. Ее подтверждением является достоверное уменьшение размеров предовуляторного фолликула или исчезновение его изображения, а также появление внутри фолликула сгустков крови с включением фибрина, которые определяются как дополнительные эхо-структуры.

После установления у больной ановуляции или НЛФ, т.е. эндокринного бесплодия, приступают к уточнению его причин.

С этой целью проводят гормональные исследования, позволяющие выявить и характеризовать имеющийся гормональный дисбаланс, а также специальные гормональные пробы и инструментальные методы, устанавливающие причины этих нарушений.

Обследование целесообразно начинать с ***определения уровня пролактина***. При выявлении гиперпролактинемии проводят исследования для исключения опухоли гипофиза (макро-, микропролактином) и патологии щитовидной железы. Для уточнения состояния гипофизарной области производят ***рентгенографию черепа и турецкого седла***. При повышенном уровне пролактина и отсутствии изменений на краниограмме дополнительно проводят ***компьютерную или магнитно-резонансную томографию для диагностики микроаденомы***. Гипотиреоз как возможная причина гиперпролактинемии исключается на основании ***определения гормонов щитовидной железы (ТЗ, Т4, ТТГ)***. Диагноз ***функциональной гиперпролактинемии*** подтверждается при отсутствии признаков опухоли гипофиза и гипотиреоза.

При нормальном содержании пролактина необходимо ***определить базальный уровень ФСГ***.

В случае его повышенного содержания можно предположить наличие яичниковой формы бесплодия (первичной или вторичной). В дальнейшем причины яичниковой недостаточности уточняются на основании **сопоставления данных анамнеза, объективного исследования, УЗИ яичников**, а также результатов, получаемых при дополнительном проведении больным биопсии гонад, а женщина с первичной аменореей – еще и **исследования кариотипа**.

При нормальной или сниженной концентрации ФСГ можно предположить наличие гипоталамо-гипофизарной недостаточности или дисфункции, а также деструктивной опухоли в гипоталамо-гипофизарной области. Последнее предположение исключается с помощью методов, используемых при диагностике макро- и микропролактином при гиперпролактинемии.

Обследование больных с эндокринным бесплодием, сочетающимся с клиническими признаками гиперандрогении, дополняют **определением содержания в плазме крови тестостерона (маркер яичниковой гиперандрогении) и дегидроэпиандростерона сульфата (маркер надпочечниковой гиперандрогении)**. Для уточнения источника гиперпродукции андрогенов (функциональная или обусловленная

андрогенсекретирующими опухолями) **может быть использована дексаметазоновая проба, УЗИ яичников и надпочечников**, при необходимости – **биопсия яичников и надпочечников** (в условиях лапароскопии) с последующим гистологическим исследованием полученных образцов.

При ожирении рекомендуется дополнительно **проводить стандартный тест для выявления больных с нарушенной толерантностью к глюкозе**.

Трубное и перитонеальное бесплодие. Трубное бесплодие обусловлено анатомо-функциональными нарушениями маточных труб и составляет 30-74%. Причиной перитонеального бесплодия является спаечный процесс в малом тазу при проходимости одной или обеих маточных труб. Частота перитонеальных форм женского бесплодия варьирует в широких пределах – от 9,2 до 34%. В связи с их частым сочетанием данная форма женской infertility часто обозначают термином «трубно-перитонеальное бесплодие».

Причинами трубно-перитонеального бесплодия являются:

- перенесенный воспалительный процесс органов малого таза;
- оперативные вмешательства на матке, придатках, кишечнике (в том числе аппендэктомия);
- инвазивные диагностические и лечебные процедуры (гистеросальпингография, кимопертубация, гидротубация, диагностическое выскабливание);
- осложнения после аборт и родов.

Выявление этих факторов при опросе больной, а также признаков хронического сальпингоофорита и спаечного процесса при двуручном гинекологическом исследовании позволяет заподозрить трубно-перитонеальное бесплодие уже на I этапе стандартного обследования. Его можно заподозрить также у больных с эндокринным бесплодием, у которых не происходит восстановления естественной фертильности в течение года после начала адекватно подобранной гормональной терапии.

При уточнении диагноза широко использовали *гистеросальпингографию*. **В настоящее время рекомендуется применять лапароскопию с хромосальпингоскопией**

метиленовым синим, позволяющую более точно охарактеризовать проявления трубной и перитонеальной патологии.

Бесплодие при гинекологических заболеваниях. Бесплодие могут обуславливать эндометриоз, миома матки, синдром поликистозных яичников, анатомо-функциональные изменения матки, эндометрия, цервикальные факторы.

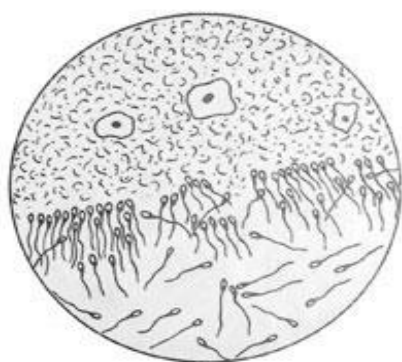
Диагноз предварительно (а в большинстве случаев окончательно) устанавливают уже на I этапе обследования с использованием стандартных процедур. Из специальных методов в сомнительных случаях могут использоваться лапароскопия и гистероскопия. При подозрении на наличие эндокринных факторов бесплодия специализированное обследование осуществляется по плану, применяемому у женщин с эндокринным бесплодием.

Иммунное бесплодие. Диагноз иммунного бесплодия, связанного с наличием антиспермальных антител, устанавливают следующим образом.

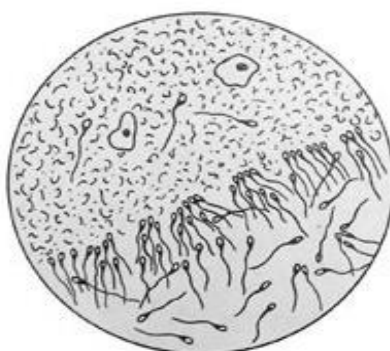
При использовании стандартных диагностических процедур (на I этапе обследования) выделяют группу инфертильных больных с отсутствием у них очевидных признаков эндокринного и трубно-перитонеального бесплодия и без гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивную функцию. На II этапе специализированных исследований у этих больных необходимо окончательно исключить:

- 1) трубно-перитонеальное бесплодие (на основании данных диагностической лапароскопии);
- 2) эндокринное бесплодие (с помощью методов, подтверждающих овуляцию);
- 3) внутриматочную патологию (с помощью гистероскопии).

Лишь после проведения указанных диагностических процедур приступают к **постановке посткоитального теста.**



несовместимость



**сомнительный
результат**



**положительный
результат**

При отрицательных данных теста, не связанных с сексуальной дисфункцией или с ухудшением качества шейной слизи, используются методы количественного определения антиспермальных антител – микроагглютинационный тест Фриберга, спермоиммобилизационный тест Изоджима, реакция НИФ по Хьерту и др., позволяющие определять антитела в сыворотке крови обоих супругов, плазме спермы и экстракте цервикальной слизи.

MAR-тест

(mixed antiglobulin reaction, смешанная антиглобулиновая реакция)

IgG

IgG(+), %		
	к головке	8
	к шейке	5
	к хвосту	5
	всего	18
IgG(-), %		
всего		82

Референсные значения
MAR-тест отрицательный <25% (IgG(+))
MAR-тест положительный >25% (IgG(+))

Заключение по IgG

MAR-test отрицательный.

☐ Образовались агрегаты непоступательно подвижных сперматозоидов и иммунных шариков IgG.

IgA

IgA(+), %		
	к головке	10
	к шейке	5
	к хвосту	10
	всего	25
IgA(-), %		
всего		75

Референсные значения
MAR-тест отрицательный <25% (IgA(-))
MAR-тест положительный >25% (IgA(-))

Заключение по IgA

MAR-test положительный.

☐ Образовались агрегаты непоступательно подвижных сперматозоидов и иммунных шариков IgA.



MAR-тест - метод выявления антиспермальных антител. Выявляются антитела классов IgG и IgA, связывающие различные части сперматозоида (к головке, шейке, хвосту). При недостаточном количестве сперматозоидов и в цервикальной слизи проводится непрямой MAR-тест с использованием сперматозоидов. Отрицательный MAR-тест свидетельствует об отсутствии повышенных значений антиспермальных антител.

Это позволяет окончательно диагностировать и дифференцировать женское и мужское иммунное бесплодие, связанное с гиперпродукцией антиспермальных антител.

Бесплодие неясного генеза («необъяснимое» бесплодие). Заключение о бесплодии неясного генеза, т.е. констатация факта невозможности идентификации причинных факторов женской инфертильности, правомерно лишь после использования всех диагностических процедур, применяемых на I и II этапах обследования.

Лечение эндокринного бесплодия.

Эффективной терапии эндокринного бесплодия прежде способствует устранение гормонального дисбаланса путем адекватно подобранного лечения выявленных эндокринопатий.

У больных с эндокринным бесплодием и ожирением (ИМТ>30) проводится коррекция последнего путем назначения гипокалорийной диеты, дополняемой ксеникалом (по 1 капсуле перед каждым приемом пищи). В процессе лечения у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе целесообразно назначить метформин (по 500 мг 3 раза в сутки). Лечение функциональной и опухолевой гиперпролактинемии, гиперандрогении, тиреоидной патологии и других эндокринных заболеваний описано в соответствующих руководствах.

При сохраняющемся бесплодии терапия может быть дополнена применением препаратов, стимулирующих овуляцию. Стимуляторы овуляции используются при эндокринном бесплодии и как самостоятельный вид терапии в том случае, когда у инфертильных женщин установлен лишь факт овуляторных нарушений, но не удалось выяснить их причину.

Существуют следующие варианты стимуляции овуляции:

- для повышения активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы назначают комбинированные эстраген-гестагенные (или только

гестагенные) препараты, а также агонисты гонадолиберина;

- для стимуляции эндогенного гонадолиберина применяют кломифен;
- для активизации фолликулогенеза назначают гонадотропины;
- для активизации выработки эндогенных гонадотропинов

применяют препараты гонадолиберина.

Первые два варианта лечебных воздействий эффективны лишь при сохранении резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Третий вариант целесообразно применять при сохранении резервных возможностей яичников, четвертый – при сохранении резервных возможностей яичников и гипофиза.

Наиболее часто для терапии, обеспечивающей **ребаунд-эффект**, используются комбинированные эстраген-гестагенные препараты (КОК). Обычно применяют КОК типа нон-овлона или бисекурина (**1 вариант стимуляции овуляции**). Их назначают по 1 таблетке в сутки в течение 3 нед. Всего проводится 2-4 цикла с перерывами в 7 дней, после чего делают перерыв в лечении (1-3 мес.). Ребаунд-эффект можно вызвать и гестагенами: норколут по 10 мг в течение 10 дней (с 16-го по 25-й день цикла) или 17-оксипрогестерона капронат 125-250 мг по той же схеме. Гестагены принимают на протяжении 2-4 циклов.

Другими средствами, эффективно обеспечивающими **ребаунд-эффект**, являются аналоги гонадолиберина (декапептил, нафарелин и др.). В сравнении с ОК синтетические аналоги практически не дают побочных реакций. Аналоги гонадолиберина (**1 вариант стимуляции овуляции**) могут использоваться не только для активации образования эндогенного рилизинг-гормона путем ребаунд-эффекта, но и для прямой стимуляции синтеза эндогенных гонадотропинов. С этой целью их вводят внутривенно с часовым интервалом в пульсирующем режиме, имитирующем выделение гонадолиберина гипоталамусом. Для введения используется специальный прибор, закрепляемый на теле женщины.

Назначение кломифена цитрата (**2 вариант стимуляции овуляции**) является методом, альтернативным ребаунд-терапии, но также рассчитанным на активацию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При наличии регулярного ритма менструаций терапию начинают с 5-го дня менструального цикла в дозе 50 мг/сут в течение 5 дней. При олигоменорее вначале назначают гестагены, например дидрогестерон, по 10 мг/сут в течение 8-10 дней. После наступления менструальноподобной реакции переходят к приему кломифена цитрата (КЦ) по указанной схеме с 5-го дня созданного цикла. После окончания терапии КЦ течение месяца отслеживается ее эффект. При сохраняющемся бесплодии проводят повторный курс лечения либо той же дозой препарата (у больной с нормальной продолжительностью гипертермической фазы цикла по данным базальной температуры), либо увеличенной до 100 мг/сут. (у больной с монофазной кривой базальной температуры или с признаками недостаточности лютеиновой фазы цикла). При отсутствии эффекта в последующих циклах курсовая доза КЦ может быть доведена до 150 мг. Допускается проведение 6 курсов терапии.

При отсутствии эффекта от лечения КЦ возможна стимуляция овуляции гонадотропинами (пергонал, менопур, мерионал и др.), в том числе и препаратами ФСГ (гонал-Ф, пурегон и др.). Без предшествующего применения КЦ гонадотропины (**3 вариант стимуляции овуляции**) назначают при гипогонадотропной аменорее, поскольку при нарушениях системы гипоталамус-гипофиз-яичники, локализующихся на уровне гипоталамуса или гипофиза, любые варианты ребаунд-терапии и лечение с использованием

КЦ являются изначально бесперспективными. Препараты ФСГ предпочтительны у больных с симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции, сопровождаемой повышением базального уровня ЛГ и/или величины соотношения ЛГ/ФСГ ($>2,5$). Дозы гонадотропинов подбирают индивидуально. Для оценки активности созревания фолликулов в ответ на стимуляцию необходимо отслеживать их рост с помощью УЗИ и следить за изменениями содержания эстрадиола в плазме крови. УЗ-мониторинг роста фолликулов начинают с 4-5 дней цикла, первое определение уровня эстрадиола выполняют через 4-5 дней после начала лечения и в дальнейшем повторяют с 1-2-дневными интервалами до выявления предовуляторного пика. Лечение гонадотропинами начинают со 2-го дня цикла и продолжают обычно в течение 10-12 дней до увеличения содержания эстрадиола до 1000-3000 пкмоль/л и визуализации фолликулов диаметром до 20 мм. В процессе стимуляции при отсутствии или ослабленной реакции яичников суточная доза гонадотропинов может быть увеличена с 75 до 225 МЕ/л. Курс лечения гонадотропинами завершают введением овуляторной дозы ХГ, например 7500-10 000 МЕ «Профазы» при достижении доминантным фолликулом диаметра 18 - 20 мм.

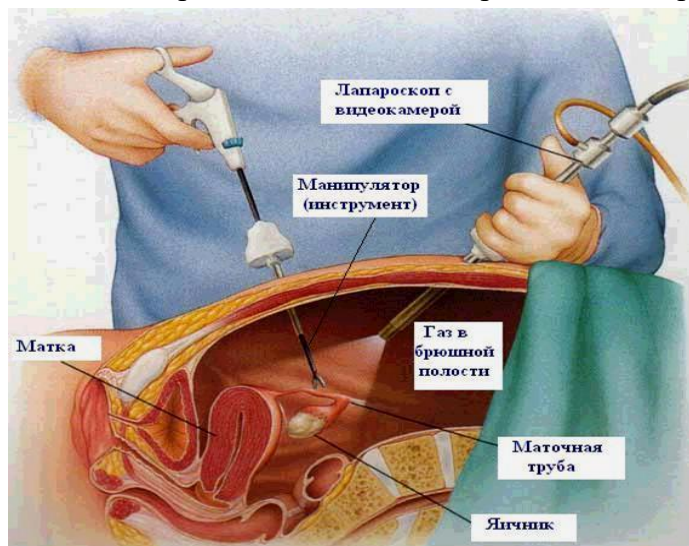
У больных эндокринным бесплодием, обусловленным недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ), основой лечения также является проведение патогенетической терапии выявленных эндокринопатий. Кроме того, больным назначают заместительную терапию препаратами желтого тела или норстероидами. С этой целью назначают прогестерон (по 1 мл 1% р-ра с 18-20-го дня цикла в течение 6-8 дней) или дидрогестерон (с 16-го по 25-й день менструального цикла в суточной дозе 20 мг). При сохраняющемся бесплодии рекомендуется использовать также стимуляторы овуляции (кломифен или гонадотропины) с последующей поддержкой лютеиновой фазы назначением препаратов ХГ или прогестерона.

Специального лечения ЛНФ-синдрома не существует, так как этиология и патогенез не установлены. Беременность у больных с ЛНФ наступает одинаково часто на фоне лечения кломифеном и без него (Cheesman K., 1983).

Женщинам с эндокринным бесплодием, остающимся инфертильными в течение года после начала гормональной терапии, рекомендуется диагностическая лапароскопия. Отсутствие беременности в эти сроки при адекватно подобранном лечении нередко оказывается следствием сочетания эндокринных и трубно-перитонеальных факторов бесплодия. При выявлении последних лечение осуществляется так же, как и у больных с трубно-перитонеальным бесплодием.

Лечение трубно-перитонеального бесплодия.

Для восстановления анатомической проходимости маточных труб при трубном бесплодии применяют методы оперативной лапароскопии.



При этом возможно освободить маточные трубы от сдавливающих их спаечных сращений (сальпинголизис), восстановить вход в воронку маточной трубы (фимбриопластика), создать новое отверстие в зарощенном ампулярном отделе трубы (сальпингостомия). При перитонеальном бесплодии производят

разделение и коагуляцию спаек. Параллельно при лапароскопии устраняют сопутствующую хирургическую патологию (эндометриодные гетеротопии, субсерозные и интрамуральные узлы миомы матки, ретенционные образования яичников).

Противопоказания для хирургического лечения:

- возраст больной старше 35 лет, длительность бесплодия свыше 10 лет;
- острые воспалительные заболевания внутренних половых органов, перенесенные в течение предшествующего года; длительное течение хронического сальпингита (более 10 лет), а также его частые обострения в прошлом;
- не поддающиеся коррекции нарушения овуляции;
- эндометриоз III-IV степени по классификации AFS;
- спаечный процесс в малом тазу III-IV степени по классификации Hulka;
- туберкулез внутренних половых органов.

Относительно целесообразности использования операции сальпингостомии при наличии гидросальпинкса нет единой точки зрения. Существует мнение, что выполнение реконструкции трубы в этом случае имеет смысл лишь при небольших размерах (< 25 мм) гидросальпинкса, отсутствии выраженного спаечного процесса в области придатков матки и при наличии фимбрий. При поражении маточных труб в истмическом и интерстициальном отделах ранее производили достаточно сложные и малоэффективные реконструктивно-пластические операции по созданию трубных анастомозов и имплантации труб в матку. В настоящее время при таких изменениях, так же как и при абсолютном трубном бесплодии (отсутствие маточных труб) или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, не связанных с острыми воспалительными процессами в момент обследования и туберкулезным поражением внутренних половых органов, рекомендуется ЭКО.

Лечение бесплодия, обусловленного гинекологическими заболеваниями.

Эндометриоз. Для лечения эндометриоза используются консервативные (гормональные) и оперативные методы, дополняемые терапией осложнений (анемии, болевого синдрома) и сопутствующей патологии.

При консервативном лечении широко используют даназол (дановал), гестринон (неместран) и агонисты гонадолиберина (золадекс и др.). Даназол назначают по 400 мг/сут в непрерывном режиме в течение 4-6 мес., гестринон – по 2,5 мг 2 раза в неделю в течение того же времени, золадекс (гозерелин) вводят под кожу передней брюшной стенки в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней, всего 3-6 раз.

Характер оперативных вмешательств при эндометриозе зависит от его формы (локализации) и степени распространения. Для удаления эндометриоидных гетеротопий при лапароскопии применяют лазеровапоризацию, диатермокоагуляцию, криодеструкцию, хирургическое иссечение.

При выявлении у инфертильных больных с эндометриозом нарушений овуляции их лечение проводят в том же режиме, что и при эндокринном бесплодии.

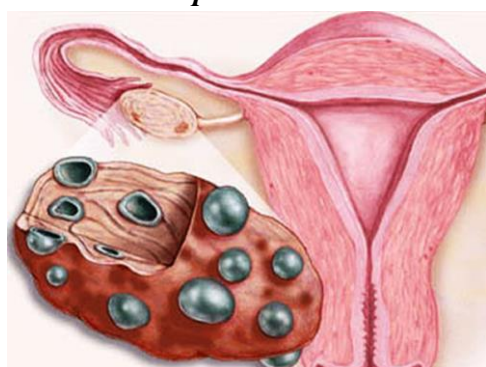
Миома матки. Консервативное (гормональное) лечение миомы показано при субсерозном и интестиициальном расположении миоматозных узлов, увеличивающих размеры матки не более чем до 12-недельной беременности, при отсутствии мено- и метроррагий. Применяют те же препараты и в той же суточной и курсовой дозировке, что и для лечения эндометриоза. Препараты гонадолиберина назначают и при этапной

подготовке к миомэктомии. Лечение, способствующее уменьшению опухолевых узлов, вызывает сокращение объема последующего оперативного вмешательства, выполнение которого становится возможным в условиях лапароскопии.

Абсолютным показанием к оперативному лечению миомы является субмукозное расположение опухолевых узлов, наиболее оптимальным методом удаления которых является оперативная гистероскопия. При других локализациях миомы (субсерозной или интерстициальной) функциональные органосберегающие операции в настоящее время выполняются лапароскопически и комбинируются с гормональным лечением, проводимым в послеоперационном периоде в течение 4-6 мес.

Преимуществом комбинированного лечения в сравнении с чисто гормональным является меньшая вероятность рецидива миомы, хотя и в этом случае она остается достаточно высокой (до 40% в ближайшем 5-летнем периоде после выполненной миомэктомии).

Синдром поликистозных яичников.



Рекомендуется следующий порядок использования средств восстановления естественной фертильности:

При наличии у больных ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, а также некоторых гормональных нарушений (как правило, гиперандрогении, реже – гиперпролактинемии) в первую очередь проводят их фармакологическую коррекцию, дополняемую при сохраняющейся инфертильности применением стимуляторов овуляции. Лечение проводится в соответствии с принципами, используемыми при терапии эндокринного бесплодия.

Для стимуляции овуляции предпочтительно назначать препараты мочевого или рекомбинантного ФСГ (метродин, пурегон и др.), т.к. у данного контингента больных характерным является повышение общего уровня ЛГ и/или соотношения ЛГ/ФСГ.



Если консервативные методы лечения не обеспечивают восстановления репродуктивной функции в течение 1 года, производят лапароскопическую резекцию или каутеризацию яичников.

При сохраняющихся гормональных и овуляторных нарушениях в послеоперационном периоде последующая консервативная терапия не отличается от применяемой на предоперационном этапе, т.е. вновь назначают препараты, обеспечивающие коррекцию гормональных и метаболических нарушений, а также стимуляторы овуляции.

У больных с синдромом поликистозных яичников альтернативой методам восстановления естественной фертильности является использование ЭКО. Как первоочередной метод лечения бесплодия его проводят при сочетании синдрома с эндометриозом, трубно-перитонеальными факторами и/или мужским бесплодием, а также у больных старше 35 лет. В остальных случаях у инфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников ЭКО применяют, как правило, лишь после установления факта очевидной неэффективности консервативных и оперативных методов лечения бесплодия.

Анатомо-функциональные изменения матки и эндометрия. Врожденные

пороки развития матки (двурукость, удвоение тела, наличие перегородки), а также возникшие после воспаления или хирургических вмешательств маточные синехии устраняют оперативным путем. Так, при врожденных аномалиях, в зависимости от их вида, выполняют различные варианты метропластики эндоскопическим доступом. Синехии в полости матки разъединяют острым путем под контролем гистероскопии. В течение 6 мес. после разделения спаек рекомендуется циклическая гормонотерапия эстроген-гестагенными препаратами.

При полипах эндометрия общепринятым является их удаление с последующим выскабливанием слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии. При существующей железисто-кистозной гиперплазии эндометрия проводят циклическую эстраген-гестагенную терапию в течение 3-4 мес., при рецидивирующем течении – в течение 6-8 мес.

При атипической гиперплазии (аденоматоз при внутреннем эндометриозе) эстраген-гестагенные препараты не используются. Назначают гестагены в течение 6-8 мес. Или применяют другие препараты (агонисты гонадолиберина, даназол, гестринон), используемые при эндометриозе.

Цервикальные факторы. Инфертильность, обусловленная нарушением транспорта мужских гамет в связи с изменениями шейки матки, определяется как цервикальное бесплодие. Его причиной могут быть:

- анатомические изменения шейки (врожденные или приобретенные после абортов, родов, операций);
- изменения слизистой оболочки канала шейки (гиперплазия, полипы, эндометриоз);
- эктопии шейки матки;
- лейкоплакия влагалищной части шейки матки с распространением процесса на слизистую оболочку цервикального канала;
- изменения цервикальной слизи инфекционной природы при хроническом цервиците или при гормональном дисбалансе, сопровождаемом абсолютной или относительной гипозестрогией.

Лечение цервикальной формы бесплодия определяется характером обусловившей его патологии.

При анатомических изменениях шейки проводят реконструктивно-пластические операции, позволяющие восстановить не только эндоцервикс, но и правильную веретенообразную, форму канала шейки матки.

Гиперпластические процессы в эндоцервиксе являются показанием к диагностическому выскабливанию всей слизистой оболочки цервикального канала и гистологическому исследованию полученного материала. Диагностическое выскабливание является одновременно и лечебной процедурой. Профилактике рецидива помогает лечение часто наблюдаемых у таких больных различных эндокринных расстройств и обменных заболеваний.

Полипы удаляют откручиванием их с последующей коагуляцией основания ножки. При расположении ножки вблизи наружного зева ее клиновидно иссекают, на раневую поверхность накладывают шов (обычно один), после чего производят выскабливание всей слизистой оболочки цервикального канала. Высоко расположенные полипы удаляют под контролем гистероскопии. Для уменьшения вероятности рецидива целесообразно

производить криодеструкцию ложа полипа.

Очаги лейкоплакии на шейке матки и эндометриоидные гетеротопии подвергают диатермокоагуляции, крио- и лазеродеструкции. Эти же методы используют для терапии эктопий.

Восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки шейки матки и улучшению качества цервикальной слизи способствует лечение хронических воспалительных процессов (кольпита, цервицита, аднексита), а также нарушений функции яичников.

Лечение иммунного бесплодия.

При женском иммунном бесплодии предпочтение отдают использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий – искусственной инсеминации спермой мужа или ЭКО. Это связано с тем, что при женском бесплодии, обусловленном антиспермальными антителами, все применяемые методы восстановления естественной фертильности оказываются значительно менее эффективны, чем процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. Поэтому лишь при невозможности применения последних используют методы, обеспечивающие преодоление бесплодия путем наступления спонтанной беременности. Для этого осуществляют следующие мероприятия:

1. При наличии признаков латентной инфекции в половых путях женщины проводят лечение, способствующее устранению дополнительных активирующих воздействий инфекционных агентов на иммунную систему. Это, как полагают, может способствовать снижению активности образования антител, в том числе и антиспермальных.

2. В течение 2-3 дней в предовуляторном периоде назначают препараты чистых эстрогенов. Предполагается, что достигаемое на фоне усиления эффектов эстрогенов более активное образование слизи улучшает ее качество и уменьшает концентрацию содержащихся в ней антиспермальных антител.

3. Проводят кондомотерапию в течение не менее 6 мес. Ее лечебный эффект связывают с ослаблением сенсibilизации иммуннокомпетентных клеток к спермальным антигенам при продолжительном отсутствии контакта между ними.

Предлагавшееся некоторыми авторами применение глюкокортикоидов для торможения образования антиспермальных антител не получило распространения из-за высокой частоты нежелательных реакций организма и крайне малой терапевтической эффективности.

Бесплодие неясного генеза («необъяснимое» бесплодие).

Заклучение о бесплодии неясного генеза, т.е. констатация факта невозможности идентификации причинных факторов женской инфертильности, правомерно лишь после использования всех диагностических процедур, применяемых на I и II этапах обследования.

Лечение. В настоящее время при «необъяснимом» бесплодии рекомендуется стандартная процедура ЭКО, которая при этой форме женской инфертильности обладает значительно большим терапевтическим потенциалом в сравнении с методами, рассчитанными на наступление спонтанной беременности. Поэтому лишь при невозможности применения ЭКО можно пытаться восстановить естественную фертильность путем использования стимуляторов овуляции. Лечение при этом проводится так же, как и у больных с эндокринным бесплодием.

Психогенные факторы бесплодия.

У женщин с эмоционально неустойчивой психической сферой: конфликтные ситуации в семье, на работе, неудовлетворенность половой жизнью, а также настойчивое желание иметь ребенка или, наоборот, боязнь беременности, - могут вызывать нарушения овуляции, имитирующие эндокринное бесплодие.

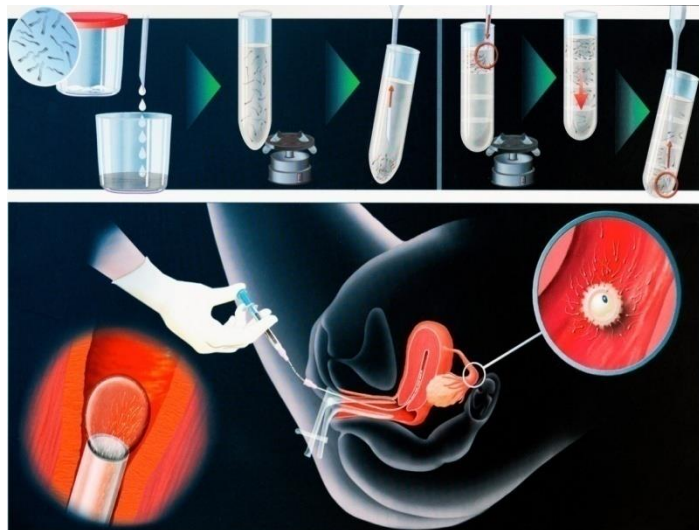
Аналогичным образом, индуцируемые стрессовыми ситуациями вегетативные нарушения могут обусловить дискоординацию в работе мышечных элементов маточных труб, что может стать причиной функциональной трубной непроходимости.

С учетом этих обстоятельств у всех больных с нарушениями овуляции, не сопровождающимися какими-либо гормональными отклонениями, а также у женщин с «необъяснимым» бесплодием целесообразно прицельно оценивать состояние психоэмоциональной сферы с привлечением консультантов-психоневрологов. По решению этих специалистов могут быть использованы транквилизаторы, седативные препараты, психотерапевтические процедуры. В ряде случаев такая терапия может оказаться эффективной без применения стимуляторов овуляции. При сохраняющемся бесплодии последующее лечение проводится в соответствии с принципами, используемыми при лечении больных с эндокринным бесплодием (при сохраняющихся овуляторных нарушениях) или с бесплодием неясного генеза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНСКОГО И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Искусственная инсеминация — введение спермы в половые пути женщины с целью индуцировать беременность. Можно использовать сперму мужа или донора.

Инсеминацию проводят амбулаторно 2—3 раза в течение менструального цикла на его 12—14-й день (при 28-дневном цикле).



Донорскую сперму получают от мужчин моложе 36 лет, физически и психически здоровых, не имеющих наследственных заболеваний и нарушений развития и без случаев потери плода и спонтанного аборта у родственников.

По данным литературы, частота беременности после искусственной инсеминации составляет 10—20%. Течение беременности и родов аналогичны таковым при естественном зачатии, а

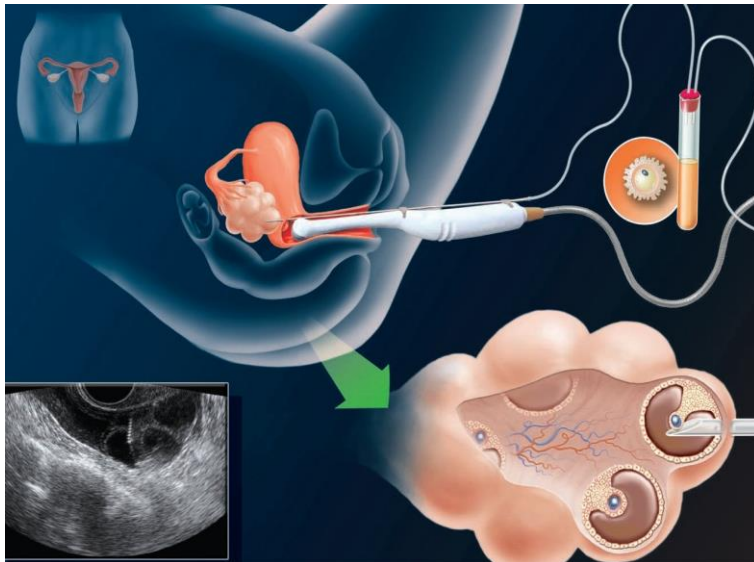
пороки развития плода регистрируют не чаще, чем в общей популяции.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — оплодотворение яйцеклеток *in vitro*, культивирование и перенос полученных эмбрионов в матку.

В настоящее время экстракорпоральное оплодотворение проводят с применением индукторов овуляции, чтобы получить достаточно много зрелых ооцитов.

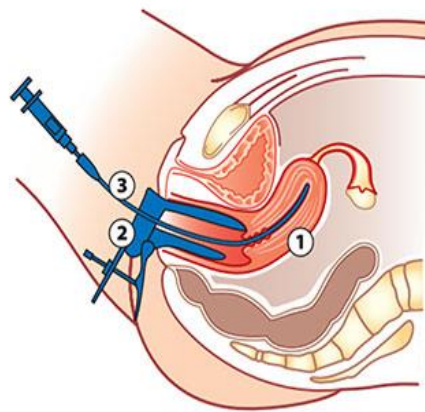
Вспомогательные репродуктивные технологии позволяют использовать программы криоконсервации не только спермы, но и ооцитов и эмбрионов, что уменьшает стоимость попыток **ЭКО**.

Стандартная процедура ЭКО состоит из нескольких этапов. Сначала проводят

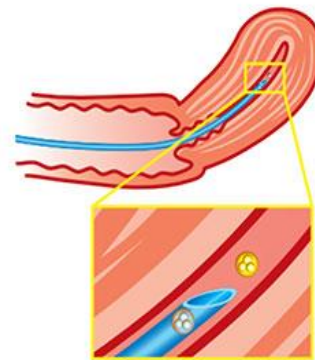


активацию фолликулогенеза в яичниках с помощью стимуляторов суперовуляции по тем или иным схемам, затем делают пункцию всех фолликулов диаметром более 15 мм под контролем ультразвукового сканирования яичников и инсеминацию ооцитов путем введения в среду не менее 100 ООО сперматозоидов. После культивирования эмбрионов в течение 48 ч переносят не более 2 эмбрионов с помощью

специального катетера в полость матки (оставшиеся эмбрионы с нормальной морфологией можно подвергнуть криоконсервации для дальнейшего использования в повторных циклах ЭКО).

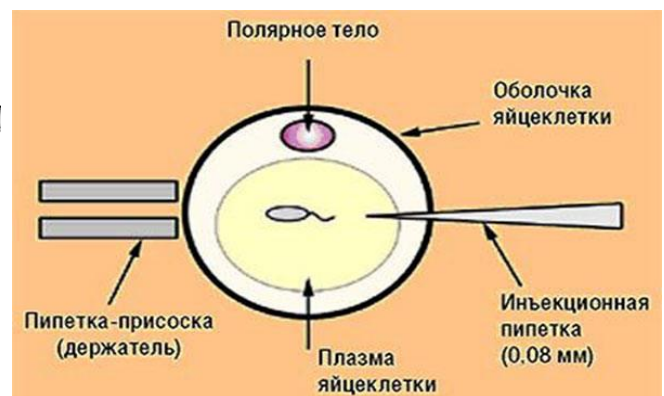
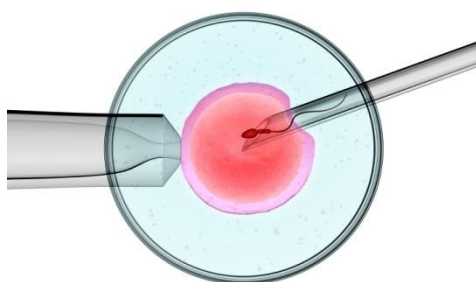


1. Матка
2. Гинекологическое зеркало
3. Катетер с эмбрионами

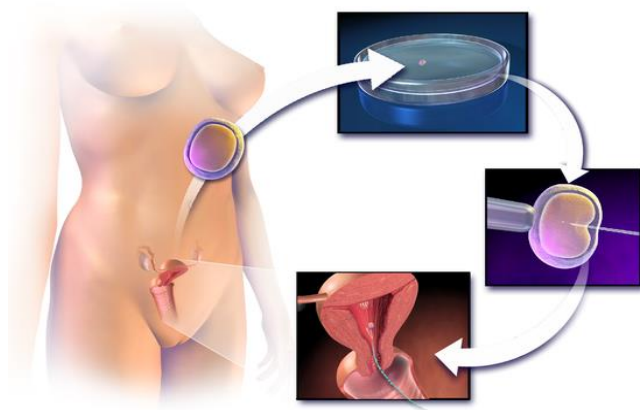


Эмбрионы, выходящие из катетера и попадающие в полость матки

При экстракорпоральном оплодотворении единичными сперматозоидами возможно оплодотворение ооцитов (***Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI***) - интроплазматическая инъекция сперматозоидов — ИКСИ.



При ИКСИ осуществляют микроманипуляционное введение единственного сперматозоида под визуальным контролем в зрелый ооцит, находящийся в стадии метафазы II деления мейоза. Все остальные этапы процедур аналогичны ЭКО.



При азооспермии используют методы в рамках программы ЭКО+ИКСИ, позволяющие получать сперматозоиды из эпидидимиса и яичка. В ряде случаев при проведении ЭКО целесообразно выполнение *пренатальной генетической диагностики (ПГД)*. Генетическое исследование клеток эмбриона проводится при риске появления хромосомных аномалий, подозрении на моногенные заболевания (муковисцидоз,

миелосенсорная глухота и др.), а также женщинам с резус-отрицательной кровью, мужа которых являются бизиготными по RhD.

Синдром гиперстимуляции яичников — одно из осложнений процедуры ЭКО. Это комплекс патологических симптомов, возникающих на фоне применения стимуляторов овуляции (боль в животе, увеличение яичников, в тяжелых случаях картина «острого живота»). При этом к овуляции готовится много фолликулов в обоих яичниках, что приводит к их выраженному увеличению. Лечение заключается в проведении дегидратации, инфузионной терапии (плазма).

Показанием к хирургическому лечению синдрома гиперстимуляции яичников являются признаки внутреннего кровотечения вследствие разрыва яичника. Объем оперативного вмешательства должен быть щадящим, с максимальным сохранением яичниковой ткани. При гиперстимуляции наложить швы на разорвавшийся яичник и остановить кровотечение достаточно сложно. Иногда приходится тампонировать разорвавшийся яичник по Микуличу.



Особенности течения и ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения обусловлены высокой вероятностью ее прерывания, недонашивания и развития тяжелых форм гестозов. Частота этих осложнений зависит в первую очередь от характера бесплодия (чисто женское, сочетанное или только мужское), а также от особенностей проведенной процедуры ЭКО.

У детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения, частота врожденных аномалий не выше таковой в общей популяции новорожденных.

Частота многоплодия при экстракорпоральном оплодотворении составляет 25—30%.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов:

1. Что называется бесплодным браком?

Эталон ответа: Бесплодный брак – отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 1 года регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств (ВОЗ, 1992).

2. Какая существует классификация женского бесплодия в браке?

Эталон ответа: Различают первичное и вторичное, относительное и абсолютное женское бесплодие.

3. Что такое первичное бесплодие?

Эталон ответа: Первичное бесплодие – это бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

4. Что такое вторичное бесплодие?

Эталон ответа: Вторичное бесплодие – это бесплодие у женщин, у которых беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

5. Что такое абсолютное женское бесплодие?

Эталон ответа: Абсолютное женское бесплодие означает, что возможность беременности полностью исключена из-за отсутствия матки, яичников и других аномалий развития женских половых органов.

6. Какие существуют женские факторы бесплодия?

Эталон ответа: По классификации ВОЗ (1992) различают 22 женских факторов бесплодия:

1. Психосексуальные расстройства.
2. Гиперпролактинемия.
3. Гипофизарный уровень поражения (опухоль).
4. Аменорея с высоким уровнем ФСГ.
5. Аменорея с нормальным уровнем эстрогенов.
6. Аменорея с низким уровнем эстрогенов.
7. Олигоменорея.
8. Нерегулярные менструации и/или ановуляция.
9. Ановуляция при регулярном ритме менструации.
10. Врожденные аномалии половых органов.
11. Двусторонняя непроходимость маточных труб.
12. Спаечный процесс в малом тазу.
13. Эндометриоз.
14. Приобретенная патология матки и шейки матки.
15. Приобретенная патология маточных труб.
16. Приобретенная патология яичников.
17. Туберкулез эндометрия.
18. Диагноз не установлен.
19. Ятрогенные причины.
20. Системные заболевания.
21. Ненормальный посткоитальный тест (ПКТ).
22. Причин бесплодия не выявлено.

7. Каковы причины женского бесплодия?

Эталон ответа: По этиологическому фактору выделяют следующие формы

женского бесплодия (МКБ-10):

- трубно-перитонеальное;
- ановуляторное (эндокринное);
- маточное;
- цервикальное;
- связанное с мужскими факторами;
- другие формы;
- неуточненное.

8. Что такое эндокринное бесплодие?

Эталон ответа: Эндокринное бесплодие – это бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции.

9. Какие выделяют виды эндокринного бесплодия?

Эталон ответа: Принято выделять следующие виды эндокринного бесплодия:

- Ановуляция;
- Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ);
- Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ-синдром).

10. Чем характеризуется и когда наиболее часто наблюдается ановуляция?

Эталон ответа: Ановуляция – патология, характеризующаяся нарушением циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего яйцеклетка не созревает и/или не совершает необходимого движения из яичника в маточную трубу. Типичными синдромами ановуляции являются синдром СПКЯ, постпубертатная форма АГС, гиперандрогения, различные формы гиперпролактинемии, послеродовой нейроэндокринный синдром.

11. Что лежит в основе НЛФ?

Эталон ответа: В основе НЛФ лежит нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела яичника.

12. Что такое ЛНФ-синдром?

Эталон ответа: Это преждевременная лютеинизация предовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия.

13. Какие гинекологические заболевания могут явиться причиной бесплодия?

Эталон ответа: Причинами бесплодия могут быть начальные формы внутреннего эндометриоза, подслизистая миома матки, полипы, гиперплазия эндометрия, воспалительные процессы различной этиологии.

14. Чем обусловлены иммунологические факторы бесплодия?

Эталон ответа: Это бесплодие связано с образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин.

15. Чем проявляется иммунная форма бесплодия?

Эталон ответа: Основными реакциями антиспермального иммунитета являются образование тканевых гуморальных антител и фагоцитоз сперматозоидов. Чаще всего и наиболее активно происходит образование антител в шейке матки, реже в эндометрии и трубах. Шейка матки является основным звеном так называемого локального иммунитета.

16. Каковы методы лечения бесплодия в браке?

Эталон ответа: Существуют следующие методы лечения бесплодия:

- *Лекарственные* (стимуляция овуляции, противовоспалительная/противоспаечная терапия, торможение овуляции);
- *Оперативные*;
- *Вспомогательные репродуктивные технологии* (искусственная инсеминация, ЭКО, ПЭ, ИКСИ и др.).

17. Какие группы препаратов применяют для стимуляции овуляции?

Эталон ответа: Существуют следующие группы препаратов для стимуляции овуляции:

- антигормоны;
- гонадотропины;
- гонадолиберины.

18. Каковы хирургические методы лечения женского бесплодия в браке?

Эталон ответа:

- Лапароскопия;
- Оперативная гистероскопия.

Студент должен знать:

1. Что такое бесплодный брак и какова его частота в браке;
2. Классификацию женского бесплодия;
3. Основные факторы и причины женского бесплодия;
4. Клинические проявления различных видов бесплодия;
5. Алгоритм обследования бесплодной пары;
6. Основные методы лечения женского бесплодия;
7. Показания к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Студент должен уметь:

1. Правильно собрать анамнез у больной;
2. Диагностировать трубно-перитонеальное бесплодие при объективном гинекологическом исследовании;
3. Интерпретировать результаты дополнительных методов исследования (УЗИ, гистеросальпингографии, измерения базальной температуры, посткоитального теста и др.);
4. Назначить лекарственные препараты для стимуляции овуляции.

Рекомендуемая литература:

1. Серова В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации (4-е издание, переработанное и дополненное). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство, краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. (Спецвыпуск к журналу «Проблемы репродукции» №6/2015)./Под ред. Л.В.Адамян, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, О.С.Филиппова.
4. Блэкулл Р., Карр Б., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине. – М: Практика, 2015.
5. Баисова Б.И. Гинекология. Учебник. Гриф МО РФ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

11. ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ. КОНТРАЦЕПЦИЯ.

Цель занятий: ознакомить студентов с проблемами планирования семьи и регуляцией рождаемости как факторами сохранения репродуктивного здоровья.

Содержание занятия:

В 1968 г. ООН впервые провозгласила право на планирование семьи, свободное, ответственное родительство как неотъемлемое право каждого человека и каждой страны заниматься планированием семьи на государственном уровне. В резолюции конгресса было написано: «Каждый индивидум имеет право на выбор количества детей, несет ответственность за их развитие». В 1984 г. на конгрессе в Мехико более 100 стран мира подтвердили свое участие в международной программе планирования семьи.

Планирование семьи является одной из наиболее актуальных медико–социальных проблем, включает комплекс мероприятий, направленных на решение нескольких задач одновременно.

Задачи планирования семьи:

1. помочь избежать нежелательной беременности;
2. регулировать интервалы между беременностями и родами;
3. выбрать время рождения детей в зависимости от возраста и здоровья родителей;
4. помочь произвести на свет желанных детей;
5. выбрать желаемое время рождения ребенка в семье;
6. обеспечить желаемое число детей в семье.

По определению ВОЗ, термин «планирование семьи» предусматривает те виды деятельности, которые имеют целью помочь отдельным лицам или супружеским парам достичь указанных результатов. Виды деятельности, которые делают эту практику возможной, включают в себя санитарное просвещение и консультирование по вопросам планирования семьи, обеспечение противозачаточными средствами, лечение бесплодия, просвещение по вопросам семьи и брака, организацию генетических консультаций, рентгенологическое обследование и т.п. для оценки состояния репродуктивного здоровья населения.

Таким образом, планирование семьи, осуществляемое на государственном уровне, способствует сохранению репродуктивного здоровья населения, уменьшению числа нежелательных беременностей, аборт и преждевременных родов, снижению частоты бесплодных браков, воспалительных заболеваний органов малого таза, материнской и детской заболеваемости и смертности. Кроме того, планирование семьи положительно влияет на экономическое положение семьи и всего государства в целом (ресурсы, еда, образование, медицинское обслуживание).

Известно, что только здоровая женщина может родить здорового ребенка.

Установлено, что эндокринно обусловленные заболевания репродуктивной системы, а также болезни сердечно-сосудистой, кроветворной и мочевыделительной систем вызывают осложненное течение беременности и родов, способствующее перинатальной заболеваемости и смертности; передаются по наследству от матери к дочери.

Следовательно, оздоровление женщин вне и во время беременности способствует снижению акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Профилактика беременности и родов у несовершеннолетних и пожилых женщин, чей организм ни физически, ни биологически не готов к физиологическому течению

беременности и родов, уменьшает число преждевременных родов, мертворождений и различных аномалий развития плода и новорожденного, перинатальная смертность у которых вдвое выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний как генитальной, так и экстрагенитальной локализации снижает внутриутробное инфицирование, а, следовательно, перинатальную заболеваемость и смертность.

Увеличение интергенетического интервала до 2 лет, в течение которых все системы женского организма восстанавливаются до физиологических параметров, уменьшает случаи внутриутробного инфицирования и гипотрофии, а также снижает младенческую смертность в 2 раза.

Удлинение интервалов между деторождениями обеспечивает большую выживаемость детей, так как предотвращает истощение организма матери после недавней беременности. В многодетных регионах мира увеличение интергенетического интервала до 2 лет снижает материнскую смертность в 4 раза, а младенческую – в 2 раза.

Очень молодые женщины физически, эмоционально и социально не готовы к обеспечению ухода за ребенком. Пожилой возраст матери опасен ростом мертворождений, самопроизвольных абортов, внутриутробных аномалий.

Увеличение частоты деторождений вызывает рост внутриутробной, младенческой, детской и материнской смертности, которая связана с патологией репродуктивной системы, нежелательными беременностями, абортами, родами в неблагоприятных условиях.

Каждое общество передавало свои традиции контроля за деторождением. В древности люди использовали в качестве противозачаточных средств различные барьерные приспособления (слепая кишка, мочевого пузыря животных, льняные влагалищные чехлы, губка, губчатые вещества), спермицидные материалы (лимонный сок, кока-кола, дубильные кислоты, пасты, смолы, сода, дольки лимона, экскременты животных и др.); свечи во влагалище (опиум, камни, шарики); препараты системного действия (корни папоротника, саббина, ивовый чай).

Долгое время основным методом регуляции рождаемости являлся искусственный аборт. Несмотря на законодательство, разрешающее искусственные аборты до 12 нед. беременности, продолжают иметь место криминальные аборты.

Осложнения после абортов наблюдаются у каждой третьей женщины, у первобеременных их частота достигает до 45%. Основными осложнениями после абортов являются бесплодие, невынашивание беременности, воспалительные заболевания гениталий, эндокринные нарушения. Таким образом, аборт – довольно опасная операция.

Большое значение в предупреждении нежелательной беременности, а, следовательно, в профилактике абортов, снижении гинекологической заболеваемости и материнской смертности имеет правильное и адекватное использование партнерами существующих методов контрацепции. Методология предохранения от нежелательной беременности является одной из наиболее важных в программе планирования семьи. В настоящее время существует достаточно много различных противозачаточных средств. Согласно ВОЗ, современные контрацептивы должны максимально отвечать следующим условиям:

- быть высокоэффективными;
- не оказывать системного влияния на организм;
- обладать обратимым действием;
- быть простыми в применении;

- быть доступными для любых социальных групп;
- быть экономически выгодными.

Существующие в настоящее время контрацептивные средства принято классифицировать следующим образом:

традиционные методы контрацепции:

- ритмический (или календарный);
- барьерный (или механический);
- химический;
- прерванное половое сношение;

овременные методы контрацепции:

- внутриматочная
- гормональная.

хирургическая стерилизация – является особым видом регулирования рождаемости, характеризующаяся необратимостью воздействия на организм.

Контрацептивную эффективность (надежность) средства принято определять с помощью индекса Перля (коэффициент беременности, R), который рассчитывают по формуле:

$$R = \text{количество зачатий} \times 1200 / \text{время наблюдения (мес)}$$

Данный показатель отражает количество беременностей, наступивших в течение года среди 100 женщин, использующих конкретное контрацептивное средство: чем ниже индекс Перля, тем выше контрацептивная эффективность средства.

Таким образом, выбор метода контрацепции является сложной задачей, решение которой должно осуществляться совместно гинекологом и пациенткой (а зачастую и партнером), с учетом преимуществ и недостатков методов:

1.Календарный метод контрацепции.

Основан на определении времени овуляции, которая наблюдается на 14 (+/- 2) день нормопонирующего (идеального) цикла, и ограничением количества половых сношений в периоовуляторный период. Учитывая жизнеспособность яйцеклетки (48 часов) и сперматозоидов (48 часов) следует избегать незащищенного полового акта с 10 по 18 день менструального цикла.

2.Барьерный метод контрацепции.

Барьерные методы контрацепции широко использовали с древнейших времен и в начале нашего столетия. В настоящее время их применение имеет большое значение в качестве средства профилактики ИППП. Их преимуществами перед другими методами контрацепции являются: снижение риска ИППП, СПИДа, рака шейки матки, низкая стоимость и высокая степень безопасности.

Различают **мужские** (презервативы) и **женские** (диафрагмы, колпачки, вагинальные губки) **виды барьерных контрацептивов.**

Частота применения мужских презервативов зависит от образовательного уровня партнеров, их возраста и степени заинтересованности в контрацепции.



Контрацептивная эффективность - 5-10 случаев на 100 женщин в год. Латексные презервативы, не пропускающие воздух, воду и микроорганизмы, могут предотвращать распространение ИППП.

Женские барьерные контрацептивы подразделяют на не требующие индивидуального подбора (вагинальные губки) и требующие специального подбора (влагалищные диафрагмы, шеечные колпачки).

Контрацептивная губка сочетает эффекты механического и химического методов - препятствует проникновению сперматозоидов в канал шейки матки и выделяет спермицидное вещество. Влагалищные губки изготавливают из полиуритана, пропитанного 1 г ноноксилнола-9. Выпускаются одного размера.

Контрацептивная губка имеет вид подушечки округлой формы, с углублением на стороне, прилегающей к шейке матки, и полиэстеровой петлей для извлечения губки - на противоположной стороне.



Контрацептивная эффективность - 13.9-24.5 беременностей на 100 женщин/лет, причем у рожавших женщин частота неудач в два раза выше, чем у нерожавших. Влагалищные губки можно вводить только на 24 ч., опасны они развитием синдрома токсического шока (СТШ).



Показания:

- местная контрацепция у женщин со сниженным риском наступления беременности (при редких половых сношениях или в позднем репродуктивном периоде);
- в комбинации с ритмическим методом контрацепции;
- временный метод контрацепции во время перерыва в применении оральных контрацептивов (ОК) или внутриматочных средств (ВМС);

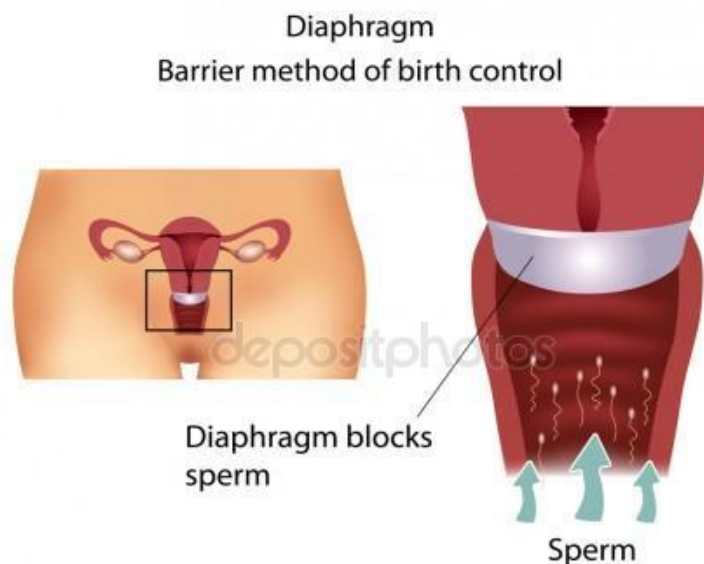
Противопоказания:

- аллергия на резину, спермициды, латекс;
- эндоцервит, эрозия шейки матки;
- кольпит;
- аномалии развития влагалища;
- опущения стенок влагалища (исключение - диафрагма шарнирной конструкции).

Влагалищные диафрагмы – латексные купола, которые помещают между лоном и задней стенкой влагалища. Диафрагма является барьером для сперматозоидов. Наиболее эффективна в сочетании со спермицидными гелями и кремами.



Подбор диафрагмы осуществляет врач. Однако в дальнейшем помощь врача не требуется. Частота наступления беременности – 5-10 на 100 женщин в год. Эффективность зависит от времени действия: диафрагму необходимо оставлять во влагалище в течение 8 часов после полового акта. Вследствие сдавления уретры увеличивается частота инфекции мочевыводящих путей.



Различают типы диафрагм по структуре ободка. Каждый тип выпускается размером от 50-55 мм до 95 мм:

- диафрагма с плоской пружиной - наиболее подходит для нерожавших женщин с хорошим тонусом мышц влагалища, а также для пациенток с неглубокой выемкой позади дуги лобковой кости; она легко складывается и может вводиться во влагалище с помощью специального инструмента
- диафрагма со спиралеобразной пружиной - рекомендуется пациенткам с умеренным тонусом мышц влагалища и умеренно выраженной выемкой лобковой дуги; для удобства при введении может использоваться специальный инструмент
- диафрагма с дугообразной пружиной - имеет большую пружинную силу и в сложенном состоянии принимает форму дуги; существует несколько моделей данного типа:
 - диафрагмы, складывающиеся в любой точке вдоль ободка
 - диафрагмы, складывающиеся только в двух точках (шарнирная конструкция)
- приемлема для большинства женщин, включая пациенток со слабым тонусом мышц влагалища, с цисто- и ректоцеле;
- диафрагма с широкой перемычкой в виде гибкой каймы (шириной 1.5 см, соединенной с внутренним краем ободка), которая обеспечивает плотное соприкосновение со стенками влагалища, и удобна для нанесения спермицида.

Следует отметить сравнительно низкую эффективность данного метода контрацепции в периоды высокой фертильности (25 - 35 лет) и/или половой активности (более 4 половых сношений в нед).

Шеечные колпачки – металлические и резиновые, имеют форму широкого наперстка или чашки. Существует несколько типов шеечных колпачков:

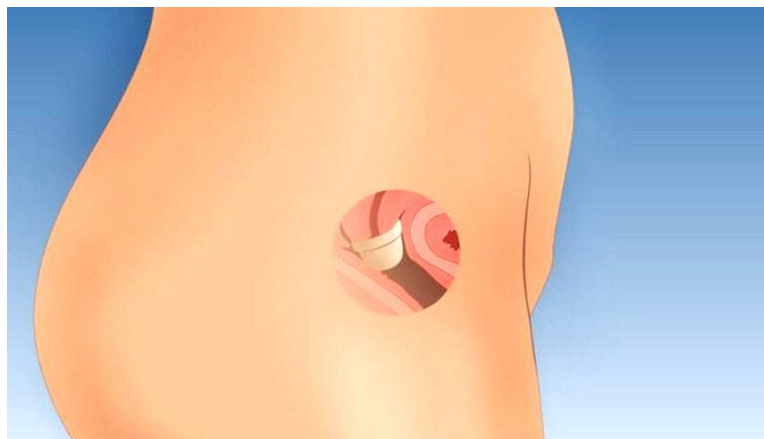
- колпачок Кафка из каучука, алюминия или плотной резины, размерами 25, 28, 31 мм (соответственно внутреннему диаметру колпачка в мм); надевается врачом на шейку матки через 3 дня после окончания менструации и извлекается за 3 дня до очередной менструации; рекомендуется пациенткам с длинной шейкой матки цилиндрической формы
- колпачок Прентифа из мягкой резины, вдоль внутренней поверхности ободка

имеет выемку; надевается врачом или пациенткой на шейку матки на 36 - 48 часов; размеры - 22, 25, 28, 31 мм; рекомендуется женщинам с цилиндрической формой шейки матки

- колпачок Цумаса - неглубокий, из толстой мягкой резины, плотно прилегает к сводам влагалища, напоминая диафрагму; размеры - 50-75 мм; рекомендуется при деформациях или рубцовых изменениях шейки матки; надевается пациенткой на 36-48 часов.



Способ действия – барьер для сперматозоидов, особенно в сочетании со спермицидами. Колпачки оставляют во влагалище на срок не более трех дней.

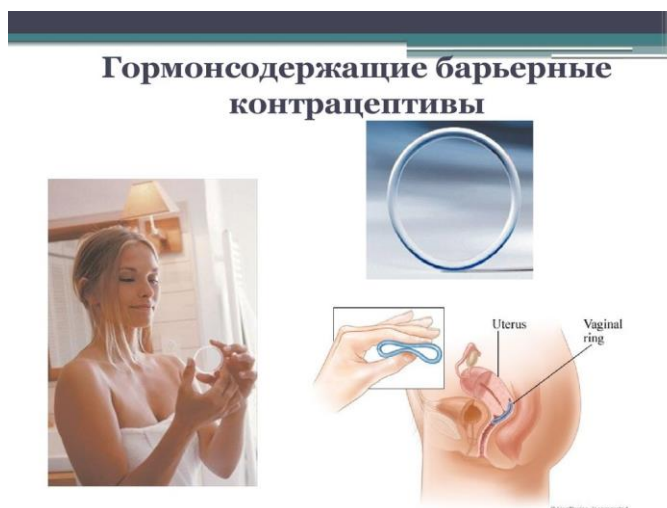


К недостаткам относятся: неудобство введения, необходимость помощи специалиста для подбора и введения средства, ограничение во времени пребывания во влагалище; опасность – инфекции мочевых путей, СТШ.

Альтернатива методу – комбинация барьерного метода и контрацептивного стероида:

- Вагинальное кольцо с левоноргестрелом. Контрацептив представляет собой силиконовое кольцо 5,5 см в диаметре и 8,5 мм толщиной. Стержень кольца содержит гормональный препарат. Ежедневно выделяется 20 мкг левоноргестрела. Основной

побочный эффект – нерегулярные кровянистые выделения.



- Вагинальное кольцо "Новаринг" содержит этоногестрел и этинилэстрадиол. Этоногестрел — прогестаген, производное 19-нортестостерона, обладающее высоким сродством к прогестероновым рецепторам в органах-мишенях. Этинилэстрадиол — эстроген, широко применяющийся в контрацептивных препаратах.

Контрацептивный эффект НоваРинг базируется на разных механизмах, основной из которых — торможение овуляции.

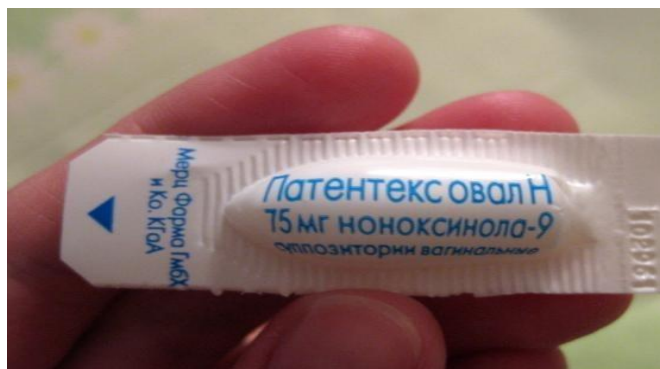
Индекс Перля для кольца НоваРинг составляет 0,765.

3.Химический метод (*Вагинальные спермициды*).

Спермицидные вещества выпускаются в следующих формах:

желе, пены, таящие свечи, пенящиеся свечи, пенящиеся таблетки, растворимые пленки.





Механизм контрацептивного действия спермицидов (или химических средств контрацепции) основан на способности активного ингредиента, входящего в их состав, разрушать сперматозоиды в течение нескольких секунд (не более 60). Столь жесткое требование к временному интервалу объясняется способностью сперматозоидов проникать в канал шейки матки уже спустя несколько секунд после эякуляции, а через 90 секунд - достигать маточных труб.

В качестве активного ингредиента современных спермицидов применяют:

- сурфактанты: ноноксинол-9, октоксинол, менфегол, хлорид бензалкония (вызывает тотальное разрушение сперматозоидов в течение 20 секунд в концентрации 0,005%, обладает бактерицидным и вирусоцидным действием против вирусов герпеса типов 1 и 2, цитомегаловируса, ВИЧ)
- ингибиторы активных ферментов: А-ген 53 (A-gen 53), син-а-ген (Syn-a-gen).

Помимо активного вещества в состав спермицидов входит носитель - средство, обеспечивающее во влагалище дисперсию и обволакивающий эффект, благодаря которым возникает своеобразный барьер вокруг шейки матки.

Преимущества метода:

- простота и доступность
- предохраняет от заболеваний, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия при одновременном использовании с барьерными средствами (ноноксинол-9 *in vitro* вызывает гибель гонококков, вируса генитального герпеса, трихомонад, бледной трепонемы, вируса иммунодефицита).
- можно использовать женщинам любого возраста, в том числе в период лактации, после родов и после аборта.

Недостатки метода:

- низкий контрацептивный эффект - 25-30 беременностей на 100 женщин/год.
- при использовании свечей, таблеток и пленок необходимость соблюдать 15 минутный интервал перед половым актом.
- аллергическая реакция на спермицид, раздражение кожи.

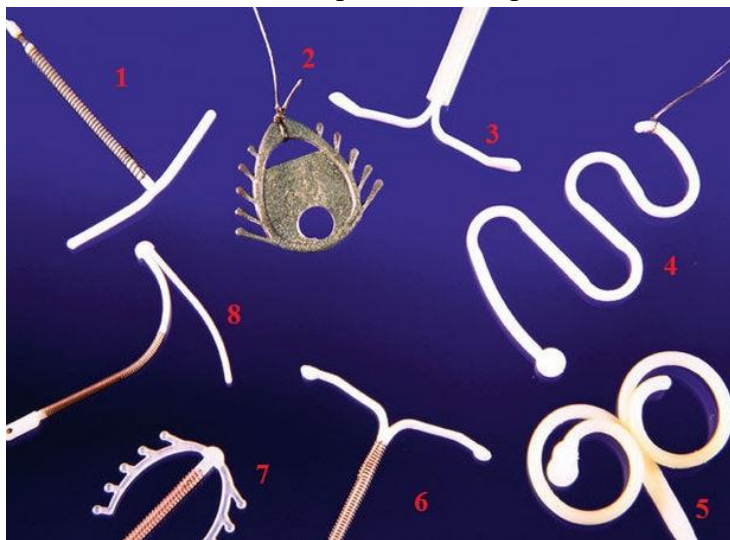
Химические контрацептивы (спермициды)

Название	Состав	Фирма
Контрацептин (суппозитории вагинальные)	Т Оксихинолин 30 мг, танин 60 мг, борная кислота 03 г	Нижфарм
Контрацептол	ноноксинол-9	Cilag
Патентекс Овал	ноноксинол-9	Merz Co
Фарматекс	бензалкония хлорид	Innotech Int

4.Внутриматочная контрацепция.

Внутриматочная контрацепция (ВМК) известна с древнейших времен. Широко используется с середины нашего столетия. В 1960 году - бум внутриматочной контрацепции, связан с появлением пластполимерных соединений и изготовлении из них внутриматочных спиралей различных форм.

Формы ВМК: «петля», «зонтик», 7- образные, Т-образные, кольца, спирали.



Материалы: медь, серебро, пластмасса, платина. По составу известны инертные, медьсодержащие, гестагенсодержащие ВМК. Инертные ВМК практически изъяты из употребления.

Внутриматочные средства

Название	Состав	Фирма
Гайне - Т 380S	медь	Cilag
Гравигард	медь	Searle
Коппер - Т 200	медь	Leiras
Коппер -Т 380А	медь	GynoPharma, Inc.

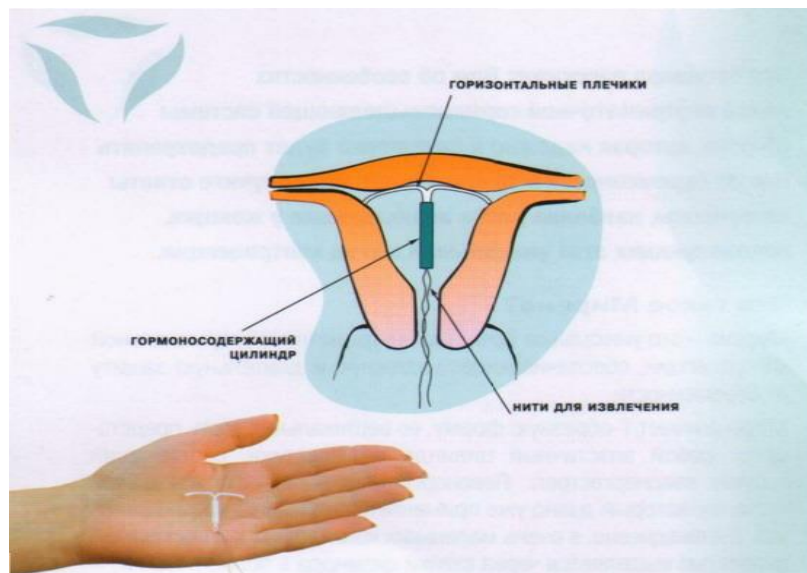
"Мирена" (Левонова)	левоноргестрел	Leiras
Мультилоуд Cu - 375	медь	Organon
Мультилоуд Cu - 250	медь	Organon
Нова - Т Cu - 200 Ag	медь	Leiras



В итоге постоянного совершенствования и научного поиска в 1970-х годах появилась внутриматочная гормональная рилизинг система - "Мирена" ("Левон Нова"). Конструктивно "Мирена" представляет собой пластиковое ВМС Т-образной формы длиной 32 мм. В вертикальном стержне спирали имеется резервуар в виде муфты, в котором содержится 52 мг. левоноргестрела. Стенки резервуара изготовлены из полидиметилсилоксана и работают как мембрана, способная регулировать выделение левоноргестрела в полость матки со скоростью 20 мкг/сут



Механизм действия ВМК: уменьшение активности и выживаемости сперматозоидов; усиление спермицидного эффекта слизи эндометрия за счет увеличения количества лизоцима и продуктов его распада в связи с полиморфноядерной лейкоцитарной инфильтрацией эндометрия; уменьшение срока жизни яйцеклетки; торможение миграции сперматозоидов в трубу; ускорение транспорта оплодотворенной яйцеклетки в матку; торможение процесса оплодотворения; лизис бластоцисты; препятствие имплантации вследствие асептического воспаления, локального увеличения образования простагландинов.



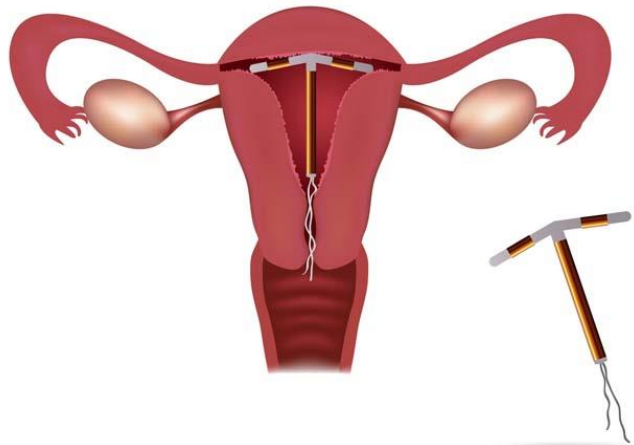
Преимущества ВМК:

- высокая эффективность (98-99% - для медь- и гормонсодержащих и 92% - для инертных ВМК);
- снижение менструальной кровопотери и риска воспалительных заболеваний при использовании гормонсодержащих ВМК;
- уменьшение симптомов альгодисменореи при использовании гормонсодержащих ВМК;
- отсутствие побочного действия на обменные процессы (для медьсодержащих ВМК);
- для введения достаточно одной процедуры, быстрое восстановление фертильности после извлечения ВМК.

Побочные эффекты для инертных ВМК: перфорация матки, экспульсия контрацептива в брюшную полость или из матки, кровотечение, развитие инфекции.

Побочные эффекты для гормонсодержащих ВМК: ряд побочных эффектов левоноргестренола. При наступлении беременности: самопроизвольное прерывание, внематочная беременность, преждевременные роды.

ВМС должна вводиться при определенных условиях и отсутствии противопоказаний.



Условия:

- полностью обследованная женщина

- контрацептив вводят на 4-5 день менструации, возможно введение после аборта, родов
- в течение первых 10 дней требуется наблюдение
- устанавливается на 5 лет.

Противопоказания:

- острые воспалительные процессы, или обострения хронических процессов любой локализации.
- инфекционно-септические заболевания (гепатит, туберкулез)
- истмико-цервикальная недостаточность.
- опухоли матки и придатков.
- пороки развития.
- нарушения свертывающей системы крови.

5. Хирургические методы.

Добровольной хирургической стерилизации (ДХС) отводится особое место в программе планирования семьи, так как, во-первых, данный метод сопряжен с хирургическим вмешательством и, во-вторых, отличается необратимостью.

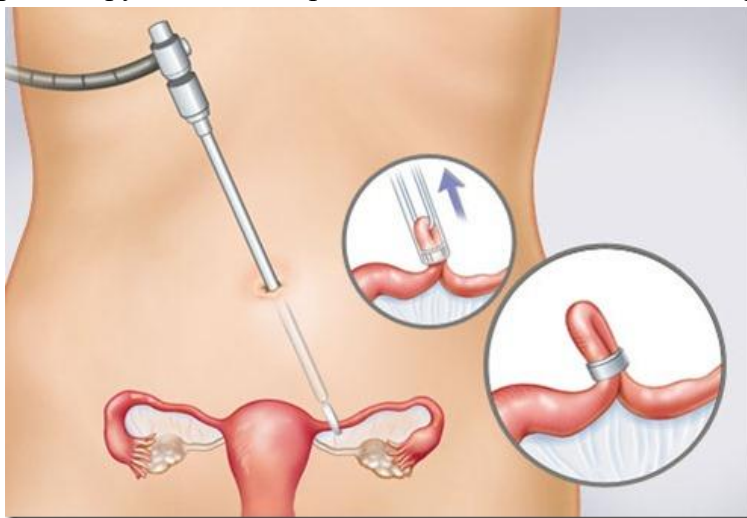
Женская стерилизация основана на создании искусственной непроходимости маточных труб хирургическим путем во время лапароскопии, мини-лапаротомии или традиционного чревосечения (например, во время кесарева сечения). В современной медицине предпочтительным является использование лапароскопического доступа как наименее травматичного вмешательства. Могут подвергаться женщины, имеющие не менее двух детей, старше 35 лет.



В литературе описаны **различные способы создания искусственной окклюзии маточных труб**, среди которых наиболее распространенные можно разделить на 4 группы:

- **Методы перевязки и разделения** (по Помероу, по Паркланду) - маточные трубы лигируют с помощью шовного материала (перевязка) с последующим пересечением (разделение) или иссечением (резекция) фрагмента трубы. Метод Помероу - маточную трубу складывают с образованием петли, перетягивают рассасывающимся шовным материалом и иссекают вблизи места перевязки. Метод Паркланда - маточную трубу перевязывают в двух местах с удалением небольшого внутреннего участка.
- **Механические методы** основаны на блокировании маточной трубы с

помощью специальных устройств - силиконовых колец, зажимов (зажим Фильши, изготовленный из титана, покрытого силиконом; пружинный зажим Халка-Вульфа). Зажимы или кольца накладывают на истмическую часть маточной трубы на расстоянии 1-2 см от матки. Преимуществом зажимов является меньшая травматизация тканей трубы, что облегчает проведение реконструктивных операций с целью восстановления фертильности.



- **Методы с использованием теплоэнергетического воздействия** (моно- и биполярная электрохирургия, фульгурация, диатермия) заключаются в коагуляции и блокировании маточных труб на расстоянии 3 см от матки.

- **Прочие методы** - введение в маточные трубы удаляемой пробки, жидких химических веществ, вызывающих образование рубцовой стриктуры труб.

Контрацептивный эффект- 0.05-0.4 беременностей на 100 женщин/лет.

Показания:

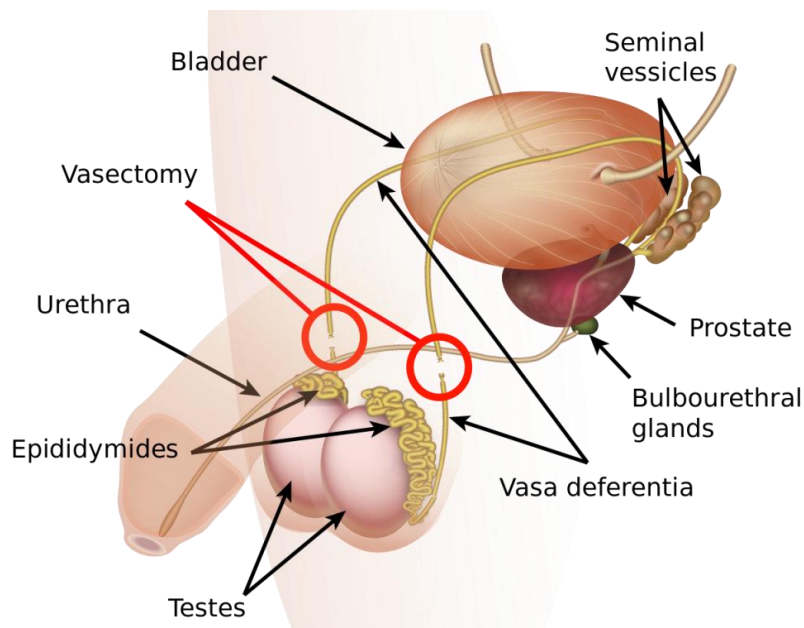
- наличие противопоказаний к беременности и родам по состоянию здоровья женщины (тяжелые пороки развития и расстройства сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и нервной системы, злокачественные новообразования, заболевания крови и т.д.);
- желание женщины.

Юридическая сторона вопроса требует документального оформления согласия пациентки на проведение ДХС. Стерильность достигается непосредственно после хирургического вмешательства (в отличие от мужской стерилизации).

Противопоказания:

- абсолютные (но временные):
 - острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- относительные:
 - генерализованная или очаговая инфекция;
 - декомпенсированные соматические заболевания;
 - опухоли, локализованные в малом тазу;
 - коагулопатии;
 - спаечная болезнь органов брюшной полости и/или малого таза.

Мужская стерилизация – вазэктомия. Частота осложнений сравнительно низкая. Отдаленные эпидемиологические исследования не выявили каких-либо отрицательных последствий вазэктомии.



Контрацептивный эффект: вазэктомия считается самым эффективным методом мужской контрацепции. Индекс Перля варьирует в пределах 0.1-0.5%. Причиной "неудач" могут быть: реканализация семявыводящего(их) протока(ов), операционный дефект, врожденная дупликация протока.

Противопоказания:

- заболевания, передаваемые половым путем
- паховая грыжа
- тяжелый сахарный диабет.

6. Гормональная контрацепция.

Самый популярный метод контрацепции. Предпосылками внедрения гормональной контрацепции стали данные о гормональной регуляции менструального цикла, продолжительности фаз маточного и овариального цикла, времени овуляции и т.д., полученные в начале 30-х годов XX века, а также разработки последующих исследований фармакологической регуляции овуляции и промышленной технологии получения половых стероидов.

Закономерность фертильных и нефертильных периодов на протяжении менструального цикла была описана Кнаусом (Австрия) и Огино (Япония). В 1934 г. Корнер и Берд выделили прогестерон, а в 1937 г. Мейкпис в экспериментах на кроликах вызвал подавление овуляции прогестероном. В 50-е годы нашего столетия были созданы и внедрены противозачаточные таблетки (Пинкус), которые в последние десятилетия стали наиболее распространенным методом предупреждения беременности. Во всем мире гормональные средства используют до 20% женщин.



Гормональные контрацептивы – это синтетические аналоги женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона. Собственно контрацептивный эффект достигается гестагенным (прогестероноподобным) компонентом. Эстрогены используют для контроля за менструальным циклом.

Механизм действия различных гормональных контрацептивов основывается на следующих принципах:

- 1) блокада овуляции вследствие подавления секреции гонадолиберина;
- 2) уплотнение и сгущение цервикальной слизи;
- 3) нарушение функции желтого тела;
- 4) нарушение имплантации за счет изменения морфологических свойств эндометрия.

В зависимости *от состава* различают: комбинированные эстроген-гестагенные препараты (таблетированные КОК) и только гестагенсодержащие препараты («чистые» гестагены). Последние, в свою очередь, подразделяются на таблетки с микродозами гестагенов (мини-пили), таблетки с большими дозами гестагенов (для посткоитальной контрацепции), импланты и инъекции гестагенов пролонгированного действия.

Наибольшее распространение получили комбинированные эстроген-гестагенные препараты (КОК). Действие КОК основано на обратимом подавлении овуляции путем торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропных гормонов гипофизом, «железистой регрессии» эндометрия, уплотнении цервикальной слизи. Эстрогенный компонент - этинилэстрадиол. Гестагены - левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и др.



Классификация КОК:

По характеру изменения (суточной) дозы гормонов в таблетке различают:

1. Монофазные препараты (с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена): Марвелон, Ригевидон, Фемоден, Микрогинон, Логест и др.
- 2.

От схемы комбинации эстрогена и гестагена

- **Монофазные** - все таблетки в упаковке имеют один и тот же состав



В монофазных препаратах содержание эстрогенного и гестагенного компонента одинаково на протяжении всего цикла. Обычный режим приема для монофазных КОК: прием 21-ой таблетки из упаковки в течение 21 дня, после чего следует 7-дневный перерыв, во время которого обычно начинается «кровотечение отмены». Необходимо помнить о том, что удлинение 7-дневного интервала в приеме КОК до 8-9 дней и более недопустимо, так как возрастает риск наступления беременности вследствие спонтанной овуляции, даже на фоне приема экзогенных стероидов.

3. Многофазные: двухфазные и трехфазные: Антеовин, Три-мерси, Триквилар, и др. В отличие от монофазной контрацепции, в двухфазных контрацептивах содержание гестагенного компонента во 2-й фазе цикла повышается. При трехфазной контрацепции увеличение дозы гестагена происходит ступенчато, в 3 этапа, а доза эстрогена в первой и третьей фазах остается неизменной.



По дозам эстрогенного компонента в одной таблетке КОК различают:

1. высокодозированные препараты (содержание этинилэстрадиола более 35 мкг);
2. низкодозированные (от 35 до 20 мкг);



3. микродозированные (до 20 мкг этинилэстрадиола):

Название	Состав	Примечания
Зоэли	Номегэстрола ацетат 2,50 мг; Эстрадиола гемигидрат 1,55 мг.	Новый монофазный препарат, содержащий гормоны, аналогичные естественным.
Клайра	Эстрадиола валерат 2 мг; Диеногест 3 мг.	Новый трехфазный препарат. Максимально подходит к естественному гормональному фону женщины.
Джес	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Джес Плюс	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг; кальция левомефолат 451 мкг.	Новый монофазный препарат + витамины (фолаты). Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Димиа	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Аналог Джес .
Минизистон 20 фем	Этинилэстрадиол 20 мкг; левоноргестрел 100 мкг.	Новый монофазный препарат.
Линдинет-20	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Логест	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Новинет	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Мерсилон	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.

Согласно современным требованиям к безопасности контрацепции для этих целей должны использоваться КОК с дозой этинилэстрадиола 35 мкг и ниже.

По характеру действия гестагенного компонента на прогестероновые рецепторы, андрогенному и анаболическому потенциалу различают:



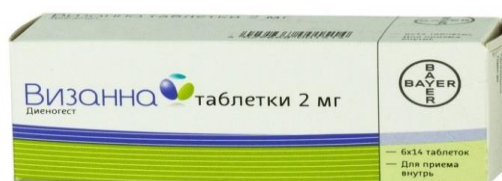
1. **Первое поколение** - это производные норэтинодреда и нортестостерона, которые становятся активными после преобразования в норэтистерон (Эстраны), а также некоторые производные 17-гидроксипрогестерона (Прегнаны);
2. **Второе поколение** – норгестрел и левоноргестрел (Гонаны);



3. **Третье поколение** - производные левоноргестрела, такие как дезогестрел (ДЗГ), его активное производное этоноргестрел, гестоден и норгестимат и его активное производное норелгестромин;



4. **Четвертое поколение** – это прогестагены различного класса: диеногест (ДНГ), дроспиренон (ДРСП), нестерон (НЕС), номегестрола ацетат (НОМАц) и тримегестон (ТМГ).



SMED.RU

Преимущества КОК, содержащих прогестагены третьего и четвертого поколения, заключаются в минимализации их влияния на углеводный обмен и резистентность к инсулину, на холестерин – липопротеиновый профиль крови, а также на систему гемостаза.



При использовании КОК индекс Перля колеблется от 0,01 до 0,04.

Показания для использования оральных контрацептивов.

- контрацепция
- нарушение менструального цикла
- снижение риска развития рака эндометрия, яичников, молочных желез.

Побочные действия:

- диспептические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт).
- увеличение массы тела.
- пастозность лица, конечностей, нагрубание молочных желез.
- увеличение концентрации липидов, холестерина.
- изменение реологии крови (увеличение концентрации тромбоцитов, увеличение агрегации что приводит к тромбообразованию).

Предпочтение у молодых женщин отдается трехфазным препаратам, так как они восстанавливают регуляцию менструального цикла. У женщин, имеющих врожденные эрозии шейки матки, мастопатии, фиброаденоматоз, показаны монофазные препараты, так

как они способствуют эпителизации, снижают риск развития рака яичников, молочных желез.

Гестагенсодержащие препараты («чистые» гестагены).

А. Мини-пили. Содержат микродозы гестагена. Препараты: Микролют, Экслютон, Чарозетта. Назначают в непрерывном режиме ежедневно с первого дня менструального цикла в течение 6-12 мес.



В настоящее время в большинстве «мини-пили» используются гестагены, производные 19-норстероидов различных поколений (норэтистерон, линестренол, этинодиол диацетат, левоноргестрел, дезогестрел). Половина беременностей, возникших на фоне приема «мини-пили», - результат несоблюдения режима приема, чаще всего увеличение интервала между приемами таблеток. Кроме того, существует обратная зависимость эффективности метода от возраста. Эффективность метода в возрасте 25-29 лет составляет 3,1 на 100 женщин/лет, в возрастной группе 45 лет и старше – 0,3 на 100 женщин/лет. Прием препарата следует начинать в 1-й день менструального цикла, ежедневно, в одно и то же время суток в непрерывном режиме, по 1 таблетке в день. Максимум действия достигается через 3-4 часа после приема и продолжается 16-19 час.

Контрацептивное действие «мини-пили» заключается в подавлении овуляции (в 60% циклов), морфологических изменениях эндометрия, препятствующих имплантации яйцеклетки, сгущении слизи цервикального канала.



Показаниями для контрацепции с помощью «мини-пили» служат:

1. непереносимость эстрогенов, содержащихся в комбинированных таблетках;
2. курение в возрасте старше 35 лет;
3. необходимость контрацепции во время лактации;
4. сахарный диабет, гипертония, серповидноклеточная анемия, фокальная мигрень.

Эти препараты не обладают выраженными системными побочными реакциями. Основная причина отказа женщин от «мини-пили» - это нарушения менструального цикла.

Б. Посткоитальные оральные контрацептивы.

Посткоитальная («аварийная») контрацепция распространена значительно меньше. Посткоитальные препараты – контрацептивы «разового» применения после полового акта, близкого к овуляции, их прием необходим в течение 24-72 часов после «незащищенного» полового акта.

Экстренная посткоитальная контрацепция рекомендуется:

- женщинам, живущим нерегулярной половой жизнью;
- после незащищенных сексуальных контактов;
- в случаях нарушения целостности барьерного метода контрацепции;
- в случаях нарушении режима приема КОК.

В подобных ситуациях возможно использовать следующие средства:

- **Прогестагены** – «Постинор» (0.75 мг гестагена), «Эскапел»: препарат необходимо принять в течение 72 часов после полового акта. Контрацептивное действие основано на предотвращении имплантации оплодотворенной яйцеклетки, вследствие изменений эндометрия и его отторжения, в ответ на спад гормонов после приема препарата. Много побочных эффектов в виде нарушения менструального цикла.



- **Комбинированные эстроген- гестагенные оральные контрацептивы** (метод Юзпе):

использование КОК заключается в приеме 2- х таблеток монофазного контрацептива после незащищенного полового акта, последующих 2 – х таблеток через 12 часов.

- **Внутриматочные средства:** введение внутриматочного контрацептива в течение 5 дней после незащищенного полового акта достаточно эффективный метод, но следует помнить о риске внутриматочной инфекции.

- **Антигонадотропные препараты («Даназол»):** используется в три дозы по 400 мг через 12 часов.



- **Антагонисты прогестерона (мифепристон)** - действие препарата зависит от времени введения: в середине цикла он прерывает овуляцию, при введении во вторую фазу вызывает менструальноподобную реакцию через 72 часа. Мифепристон является альтернативой при противопоказаниях к приему эстрогенов.



Посткоитальная контрацепция эффективна в 98% случаев, однако возможность наступления внематочной беременности сохраняется.

В. Контрацептивы пролонгированного действия.

К ним относят *инъекции* и *импланты* высоких доз чистых гестагенов с постепенным и длительным поступлением в периферическую кровь.

Из инъекционных препаратов наиболее распространен медроксипрогестерона ацетат («Депо-провера», «Мегестрон»). Препараты длительного действия, используются главным образом в онкологии, с середины 60-х г. - с целью контрацепции в качестве инъекционных контрацептивов пролонгированного действия. Инъекции делаются внутримышечно 1 раз в 3 мес.



В качестве имплантов используют норгестрел – гестаген первого поколения, например, «Норплант»: 6 цилиндрических капсул, которые помещают подкожно с помощью троакара или этоноргестрел («Нэкспланон») – гестаген третьего поколения.



Срок контрацептивного действия - 5 лет. Беременность может наступить у одной из 100 женщин.



Однако применение имплантов гестагенов требует специально подготовленного персонала для его введения. После введения невозможно приостановить его действие по желанию женщины или при появлении побочных эффектов, к которым относятся: боли внизу живота, экспульсация имплантов, нагноение в области введения, задержка менструации, мигрень.

Удаление имплантов проводится под местной анестезией:

- по желанию пациентки в любое время
- по показаниям
- к концу 5 года использования.

Обратимость - через 12-18 мес. после прекращения пользования.

Менее распространены влагалищные кольца, содержащие левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон, которые вводятся на 1-6 мес. Способ действия подобен микродозам гестагенов при таблетированном приеме: образование густой цервикальной слизи, ингибирование овуляции, истончение эндометрия, преждевременный лютеолиз.

Преимущества метода:

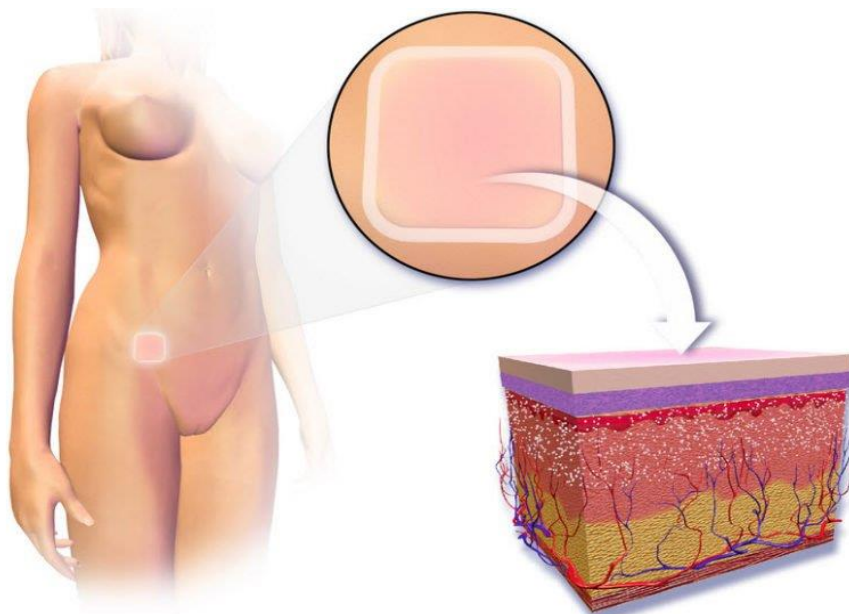
- высокий контрацептивный эффект;
- простота и конфиденциальность применения;
- низкая частота метаболических нарушений (благодаря отсутствию эстрогенного компонента);
- терапевтическое воздействие при эндометриозе, предменструальном и климактерическом синдромах, дисфункциональных маточных кровотечениях, альгоменорее, гиперполименорее, гиперпластических процессах в эндометрии, рецидивирующих воспалительных заболеваниях внутренних половых органов.

Противопоказания:

- патологические маточные кровотечения неясного генеза;
- планирование беременности в ближайшие сроки (особенно у пациенток в возрасте от 30 до 40 лет);
- злокачественные заболевания органов репродуктивной системы (исключение - рак эндометрия) и молочных желез;
- не приемлем во время лактации.

Побочные эффекты:

- нарушения менструального цикла (особенно в первые месяцы контрацепции);
- галакторея;
- головокружение, головная боль, усталость, раздражительность, депрессия;
- прибавка массы;
- уменьшение либидо.



Трансдермальная система "Евра" - контрацептивный пластырь.

Относится к микродозированным контрацептивам, сочетающим эффективность и максимальную безопасность в использовании. Евра представляет собой тонкий пластырь с площадью контактной поверхности 20 см² и состоит из трех слоев. Защитный слой состоит из наружного слоя цветного полиэтилена низкой плотности и полиэстерового внутреннего слоя. Он обеспечивает структурную поддержку и защищает средний клейкий слой от внешнего воздействия. Средний слой содержит гормоны, норэргестромин и этинилэстрадиол, которые являются действующим веществом пластыря; и полиизобутиленовый / полибутиленовый клей, кросповидон, нетканый полиэфирный материал, и лаурилатетат в качестве неактивных компонентов. Третий слой - это удаляемая пленка, которая защищает клейкий слой во время хранения и снимается непосредственно перед прикреплении пластыря.

1 пластырь (ТТС) «Евра» содержит 6 мг норэргестромона и 0.75 мг этинилэстрадиола. Выделение в течение 24 часов: норэргестромин 150 мкг, этинилэстрадиол 20 мкг.

В упаковке по 3 или 9 шт.



«Евра» прикрепляется один раз в неделю в течение 3 недель (21 день), с недельным перерывом. Контрацепцию с помощью контрацептивного пластыря Евра начинают в

первый день менструации. В течение 4-й недели, с 22-го по 28-й день цикла, Евру не применяют. Новый контрацептивный цикл начинается на следующий день после окончания 4-й недели.

Индекс Перля - 0.90.

Механизм контрацептивного действия:

- угнетается гонадотропная функция гипофиза
- подавляется фолликулогенез и процесс овуляции.
- повышается вязкость цервикальной слизи
- снижается восприимчивость эндометрия к бластоцисту

Преимущества метода:

- Длительная контрацепция;
- Отсутствие нежелательных колебаний уровня гормонов на протяжении суток;
- Отсутствие необходимости еженедельного самоконтроля за использованием препарата;
- Непероральный путь введения;
- Отсутствие эффекта первичного прохождения препарата через желудочно-кишечный тракт и печень;
- Быстрое восстановление фертильности после отмены препарата.

Комбинации методов:

- гормональной и внутриматочной контрацепции – спираль "Мирена" ("Левонора") – см. внутриматочная контрацепция.
- гормональной и барьерной - вагинальное кольцо с левоноргестрелом, "Новаринг" – см. барьерную контрацепцию.

Критерии приемлемости различных методов планирования семьи.

При консультировании необходимо выбрать наиболее безопасный и эффективный для каждой пары метод контрацепции. При этом следует ориентироваться на рекомендации ВОЗ «Медицинские критерии для начала и продолжения использования контрацептивных методов». Согласно этим рекомендациям, принятым большинством стран в качестве национальных стандартов для служб планирования семьи, все состояния (заболевания и особенности женщины – курение, послеродовой период и т.д.), влияющие на приемлемость использования каждого метода контрацепции, подпадают под одну из следующих четырех категорий:

1. Состояние, при котором нет ограничений для использования контрацептивного метода.
2. Состояние, когда преимущества использования метода в целом перевешивают теоретический или реальный риск.
3. Состояние, при котором применение контрацептивного метода сопровождается повышенным риском для здоровья.
4. Состояние, при котором применение контрацептивного метода ведет к неприемлемому риску для здоровья.

В заключении следует отметить, что все описанные методы контрацепции имеют право на существование. Использование контрацепции необходимо, так как преимущества применения контрацептивных средств, всегда перевешивают риск возможных осложнений

абортов, последующих беременностей и родов.

Контрольные вопросы и эталоны ответов:

1. Действие оральных контрацептивов заключается во всем, кроме:
 - a. изменение качества цервикальной слизи
 - b. спермотоксический эффект
 - c. изменение перистальтики маточных труб
 - d. подавление овуляции

Эталон ответа: b

2. Представителями оральных контрацептивов третьего поколения являются:
 - a. антеовин
 - b. логест
 - c. овидон
 - d. три- мерси

Эталон ответа: b, d

3. Гормональная контрацепция включает все, кроме:
 - a. мини-пили
 - b. комбинированные оральные контрацептивы
 - c. спермициды
 - d. антагонисты прогестерона

Эталон ответа: c

4. К многофазным оральным контрацептивам относятся препараты:
 - a. антеовин
 - b. три- регол
 - c. три- мерси
 - d. все

Эталон ответа: d

5. Препараты используемые для экстренной контрацепции все, кроме:
 - a. эскапел
 - b. постинор
 - c. ригевидон
 - d. фарматекс

Эталон ответа: d

6. Возможные осложнения при использовании ВМК:
 - a. восходящая инфекция
 - b. аденомиоз
 - c. эктопическая беременность
 - d. a+b

Эталон ответа: d

7. Девушка 20 лет, живет половой жизнью с 16 лет. Репродуктивная функция: Б-
0. Менструальная функция: menarche с 13 лет, menses по 4-5 дней, через 28.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

- a. гормональная контрацепция
- b. химический метод
- c. барьерная контрацепция

d. ритмический метод

Эталон ответа: с

8. Женщина 28 лет, больна олигофренией. Живет половой жизнью с 14 лет. Репродуктивная функция: Р-1, А-4. Менструальная функция: menarche с 12 лет, menses по 3 дней, через 28.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

a. барьерная контрацепция

b. экстренная посткоитальная контрацепция

c. хирургическая стерилизация

d. внутриматочная контрацепция

Эталон ответа: с

9. Женщина, 40 лет. Живет половой жизнью с 18 лет, в браке, 1 половой партнер. Репродуктивная функция: Р-2, А- 1. Менструальная функция: menarche с 14 лет, menses по 6-7 дней, через 25. В течение 5 лет состоит на "Д" учете в женской консультации по поводу миомы матки.

Необходимо подобрать метод контрацепции.

a. однофазные контрацептивы

b. трехфазные КОК

c. внутриматочная рилизинг система "Мирена"

d. посткоитальная контрацепция

Эталон ответа: а, с

Студент должен знать:

1. Все возможные на сегодняшний день методы контрацепции.
2. Механизмы действия контрацептивных средств.
3. Индекс Перля для каждого из методов.
4. Преимущества и недостатки каждого из методов.
5. Локальные и системные изменения в организме женщины при использовании того или иного метода контрацепции.
6. Особенности контрацепции в зависимости от возраста, здоровья и образа жизни женщины.

Студент должен уметь:

1. Оценить соматический статус, менструальную, репродуктивную и половую функцию женщины.
2. Назначить необходимый объем обследования для решения вопроса о выборе метода контрацепции.
3. Интерпретировать результаты обследования (тесты функциональной диагностики, гормональный профиль, обследование на хроническую урогенитальную инфекцию, ультразвуковое исследование органов малого таза)
4. Осуществить подбор контрацептивного средства с учетом индивидуальных особенностей.

Вопросы для самоподготовки:

1. Определение и медико- социальный смысл планирования семьи. Современная

демографическая ситуация в России (показатели рождаемости, смертности в том числе материнской, частота абортaв)

2. Структура и функции центров планирования семьи.
3. Специалисты центров, качественные показатели их работы.
4. Физиологические особенности женского организма в различные возрастные периоды.
5. Классификация методов контрацепции. Показания, противопоказания при использовании контрацептивных средств.
6. Выбор методов контрацепции при соматических заболеваниях и заболеваниях репродуктивной системы.

Рекомендуемая литература:

1. В.Н.[Прилепская](#) "[Руководство по контрацепции](#)" – М.: МедПресс-Информ, 2014.
2. В.Н.[Прилепская](#) "[Гормональная контрацепция](#)". [Клинические лекции](#). – М: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
3. Серова В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации (4-е издание, переработанное и дополненное). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство, краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. (Спецвыпуск к журналу «Проблемы репродукции» №6/2015)./Под ред. Л.В.Адамян, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, О.С.Филиппова.
6. Баисова Б.И. Гинекология. Учебник. Гриф МО РФ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

12. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Наглядные пособия: истории болезни, методические рекомендации

Содержание занятия: Воспалительные заболевания половых органов у женщин занимают первое место в структуре гинекологической патологии и составляют 60-65% обращаемости в женские консультации. Рост числа воспалительных заболеваний половых органов во всех странах мира является следствием усиленной миграции населения, изменения полового поведения молодежи, нарушения экологии и снижения иммунитета.

К специфическим воспалительным заболеваниям женских половых органов относятся: трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, бактериальный вагиноз, кандидоз.

ТРИХОМОНИАЗ

Трихомониаз относится к наиболее частым инфекционным заболеваниям, передающимся половым путем, и поражает 60—70% женщин, живущих половой жизнью. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 250 млн больных трихомониазом.

Этиология и патогенез. Возбудителем трихомониаза является влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*). Трихомонада представляет собой простейший микроорганизм овальной формы размерами 10—30 мкм, имеет от 3 до 5 жгутиков и ундулирующую мембрану, с помощью которых движется. Питание осуществляется за счет эндоосмоса и фагоцитоза. Размножается путем деления. Трихомонада неустойчива во внешней среде и легко погибает при нагревании выше 40°C, высушивании, воздействии дезинфицирующих растворов. Трихомонады часто бывают спутниками других инфекций, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз, вирусные инфекции и др.) и/или вызывающих воспаление половых органов (дрожжевых грибов, микоплазм, уреаплазм). Трихомониаз рассматривается как смешанная протозойно-бактериальная инфекция.

Трихомонады могут снижать подвижность сперматозоидов, что становится одной из причин бесплодия.

Основной путь заражения трихомониазом — половой. Контагиозность возбудителя приближается к 100%. Не исключается также бытовой путь инфицирования, особенно у девочек, при пользовании общим бельем, постелью, а также интранатально во время прохождения плода через инфицированные родовые пути матери. Трихомонады находятся в основном во влагалище, но могут поражать цервикальный канал, уретру, мочевого пузырь, выводные протоки больших желез преддверия влагалища. Трихомонада может проникать через матку и маточные трубы даже в брюшную полость, пронося на своей поверхности патогенную микрофлору.

Несмотря на специфические иммунологические реакции на внедрение трихомонад, иммунитет после перенесенного трихомониаза не развивается.

Классификация. Различают свежий трихомониаз (давность заболевания до 2 мес), хронический (вялотекущие формы с давностью заболевания более 2 мес или с неустановленной давностью) и трихомонадоносительство, когда возбудители не вызывают воспалительной реакции в половых путях, но могут передаваться партнеру при половых контактах. Свежий трихомониаз может быть острым или торпидным (малосимптомным). Урогенитальный трихомониаз подразделяется также на неосложненный и осложненный.

Клиника. Инкубационный период при трихомониазе колеблется от 3-5 до 30 дней.

Клиническая картина обусловлена, с одной стороны, вирулентностью возбудителя, а с другой — реактивностью макроорганизма.

При остром и подостром трихомониазе больные жалуются на зуд и жжение во влагалище, обильные пенистые выделения из половых путей серо-желтого цвета. Пенистые выделения связывают наличием во влагалище газообразующих бактерий. Поражение уретры вызывает резь при мочеиспускании, частые позывы на мочеиспускание. При торпидном и хроническом заболевании симптомы мало выражены или отсутствуют.

Диагностика. Диагностике помогают тщательно собранный анамнез (контакты с больными трихомониазом) и данные объективного обследования. Гинекологический осмотр выявляет гиперемию, отек слизистой оболочки влагалища и влагалищной порции шейки матки, пенистые гнойные бели на стенках влагалища. При кольпоскопии обнаруживают петехиальные кровоизлияния, эрозии шейки матки. При подострой форме заболевания признаки воспаления выражены слабо, в хронической — практически отсутствуют.

При микроскопии нативных и окрашенных влагалишных мазков выявляют возбудитель. В некоторых случаях делают посев патологического материала на искусственные питательные среды, проводят люминесцентную микроскопию. В последние годы для диагностики трихомониаза все чаще применяют ПЦР. За 1 нед до взятия материала больные не должны применять противогрибковые препараты, нельзя проводить местные процедуры. Успешная диагностика предполагает сочетание различных методик и многократное повторение анализов.

Лечение проводят обоим половым партнерам (супругам) если трихомонада обнаружена только у одного из них. В период терапии и последующего контроля половую жизнь запрещают, либо рекомендуют пользоваться презервативом. К лечению следует привлекать также трихомонадоносителей.

При остром и подостром неосложненном трихомониазе лечение сводится к назначению специфических противотрихомонадных препаратов. Схемы лечения *неосложненного урогенитального трихомониаза*: (ЦНИКВИ и Российская ассоциация акушеров- гинекологов, 2001):

- орнидазол 1,5 г внутрь однократно перед сном;
- тинидазол 2,0 г внутрь однократно перед сном.

Альтернативные схемы:

- орнидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5 дней;
- метронидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 7 дней;
- ниморазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 6 дней или 2 г внутрь однократно;
- секнидазол 2 г внутрь однократно перед едой;
- нифурател 200–400 мг (1—2 таблетки) внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение *осложненного урогенитального трихомониаза (воспалительный процесс органов малого таза)* проводят в стационаре. Назначают:

- орнидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 10 дней. Альтернативные схемы:
- метронидазол 500 мг внутрь каждые 6 ч в течение 7 дней;
- тинидазол 2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- ниморазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 6 дней, или 2 г внутрь однократно;

- секнидазол 2 г внутрь однократно перед едой;
- нифурател 200—400 мг (1—2 таблетки) внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

В ходе терапии метронидазол и тинидазолом в течение 24 ч после ее окончания пациентам следует воздержаться от приема алкоголя во избежание тяжелых побочных реакций.

При неэффективности лечения рекомендуется смена препарата или удвоение дозы.

Одновременно с указанными лекарственными средствами возможно применение местнодействующих противоцистных и противовоспалительных препаратов:

- метронидазол 500 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в сутки в течение 6 дней;
- макмирор комплекс (комбинированный препарат в свечах и в виде крема) по 1 свече перед сном во влагалище в течение 8 дней, или по 2—3 г крема с *помощью* аппликатора 1 раз в сутки в течение 8 дней.

В дополнение к основной терапии можно применять интравагинально антисептик поливинилпирролидона-йод (“Бетедин”) по 1 свече 2 раза в сутки в течение 7 дней при неосложненном трихомониазе или по 1 свече на ночь в течение 14 дней при осложненном. Лечение беременных начинают не ранее II триместра беременности. Назначают орнидазол 11,5 г внутрь однократно перед сном.

В качестве альтернативы допустимы:

- тинидазол 2 г внутрь однократно перед сном (на последнк сроках беременности, непосредственно перед родами и в период лактации возможно проявление мутагенных и канцерогенных свойств);
- нифурател 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней;
- макмирор комплекс местно в виде свечей или крема. При трихомонадном вульвовагините у детей препаратом выбора является орнидазол (25 мг/кг в 1 прием).

Альтернативные схемы:

- метронидазол по $\frac{1}{3}$ таблетки (таблетка по 250 мг) внутрь 2-3 раза в сутки (детям от 1 до 6 лет), по 125 мг внутрь 2—3 раза в сутки (детям от 6 до 10 лет), по 250 мг внутрь 2 раза в сутки (детям 11 —15 лет), длительность лечения 7 дней;
- секнидазол 30 мг/кг в 1 или несколько приемов;
- нифурател 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Критериями излеченности трихомониаза являются исчезновение клинических проявлений и отсутствие трихомонад в выделениях из половых путей и моче.

Профилактика трихомониаза сводится к своевременному выявлению и лечению больных и трихомонадоносителей, соблюдении личной гигиены, исключению случайных половых связей.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Урогенитальный хламидиоз — одна из самых частых инфекций, предающихся половым путем. Число заболевших хламидиозом неуклонно возрастает, ежегодно в мире регистрируется 90 млн случаев заболевания. Широкая распространенность хламидиоза обусловлена стертостью клинической симптоматики, сложностью диагностики, появлением резистентных к антибиотикам штаммов, а также социальными факторами — увеличением частоты внебрачных половых отношений, повышением миграции населения, проституцией и др. Хламидии часто становятся причиной негонококковых уретритов (до 50%), бесплодия, воспалительных заболеваний органов малого таза, пневмонии и конъюнктивита новорожденных.

Этиология и патогенез. Хламидии представляют собой грамотрицательные бактерии сферической формы небольших размеров (250–1000 нм), относящиеся к семейству *Chlamydiaceae* рода *Chlamidia*. Различают 4 вида хламидии: *C. trachomatis* (возбудитель генитального хламидиоза, трахомы, венерической лимфогранулемы), *C. psittaci* (вызывает атипичную пневмонию, артрит, пиелонефрит), *C. pneumoniae* (возбудитель ОРЗ, пневмонии), *C. pecorum* (роль в патогенезе человека неизвестна). Возбудитель имеет все основные микробиологические признаки бактерий: клеточную стенку, цитоплазму, ДНК, РНК. Размножается простым бинарным делением, но для воспроизводства нуждается в клетках организма хозяина (внутриклеточное паразитирование), что делает его похожим на вирусы. Имеет уникальный цикл развития, включающий две формы существования: элементарные тельца (инфекционная форма, адаптированная к внеклеточному существованию) и ретикулярные тельца (вегетативная форма, обеспечивающая внутриклеточное размножение). Элементарные тельца фагоцитируются клеткой организма хозяина, но не перевариваются (неполный фагоцитоз), а превращаются в ретикулярные тельца и активно размножаются. Цикл развития хламидий составляет 48–72 ч и заканчивается разрывом клетки хозяина с выходом элементарных телец в межклеточное пространство.

Хламидии неустойчивы во внешней среде, легко погибают при воздействии антисептиков, ультрафиолетовых лучей, кипячении, высушивании.

Заражение происходит в основном при половых контактах инфицированным партнером, трансплацентарно и интранатально редко бытовым путем через предметы туалета, белье, общую постель. Возбудитель заболевания проявляет высокую тропность клеткам цилиндрического эпителия (эндоцервикс, эндосальпинкс, уретра). Кроме того, хламидии, поглощаясь моноцитами, разносятся с током крови и оседают в тканях (суставы, сердце, легкие др.), обуславливая многоочаговость поражения. Основным патогенетическим звеном хламидиоза является развитие рубцово-спаечного процесса в пораженных тканях как следствие воспалительной реакции.

Хламидийная инфекция вызывает выраженные изменения как клеточного (активация Т-хелперов), так и гуморального звена иммунитета, в том числе с образованием иммуноглобулинов класса А, М, G. Следует учитывать способность хламидий под влиянием неадекватной терапии трансформироваться в L-формы и/или изменять свою антигенную структуру, что затрудняет диагностику и лечение заболевания.

Урогенитальный хламидиоз во время беременности может привести к ряду серьезных осложнений — самопроизвольным абортам, преждевременным родам, внутриутробному инфицированию или гибели плода, несвоевременному излитию околоплодных вод.

Классификация. Общепринятой клинической классификации не существует. Выделяют свежий (давность заболевания до 2 мес) и хронический (давность заболевания более 2 мес) хламидиоз; отмечены случаи носительства хламидийной инфекции. Кроме того, заболевание подразделяется на хламидиоз нижних отделов мочеполовой системы неосложненный, верхних отделов мочеполовой системы и органов малого таза, хламидиоз другой локализации.

Клиника. Инкубационный период при хламидиозе колеблется от 5 до 30 дней, составляя в среднем 2–3 нед. Урогенитальному хламидиозу свойственны полиморфизм клинических проявлений, отсутствие специфических признаков, бессимптомное или малосимптомное длительное течение, склонность к рецидивам. Пациентки обращаются к

врачу, как правило, при развитии осложнений. Острые формы заболевания отмечены при смешанной инфекции, наиболее часто хламидийная инфекция поражает слизистую оболочку цервикального канала. Хламидийный цервицит чаще всего остается бессимптомным. Иногда больные отмечают появление серозно-гнойных выделений из половых путей, а при присоединении уретрита — зуд в области уретры, болезненное и учащенное мочеиспускание, гнойные выделения из мочеиспускательного канала по утрам (симптом “утренней капли”).

Восходящая урогенитальная хламидийная инфекция определяет развитие сальпингита, сальпингоофорита, пельвиоперитонита, перитонита, которые не имеют специфических признаков, кроме затяжного “стертого” течения при хронизации воспалительного процесса. Последствиями перенесенного хламидиоза органов малого таза становятся спаечный процесс в области придатков матки, бесплодие и внематочная беременность.

К экстрагенитальному хламидиозу следует отнести болезнь Рейтера включающую триаду: артрит, конъюнктивит, уретрит. Хламидиоз новорожденных проявляется вульвовагинитом, уретритом, конъюнктивитом, пневмонией.

Диагностика. Осмотр шейки матки при помощи зеркал и при кольпоскопии позволяет выявить серозно-гнойные выделения из цервикального канала, гиперемию и отечность слизистой оболочки вокруг наружного зева, псевдоэрозии. Воспалительный процесс органов малого таза обуславливает отечность и болезненность придатков матки при двуручном гинекологическом исследовании (сальпингоофорит), симптомы раздражения брюшины (пельвиоперитонит, перитонит). Подозрение на хламидийную инфекцию вызывают плоскостные спайки между печенью и париетальной брюшиной (перигепатит), получившие название синдрома Фитц-Хью-Куртиса. Их обнаруживают при лапароскопии или лапаротомии.

Ввиду скудной и/или неспецифической симптоматики распознать заболевание на основании клиники невозможно. Диагноз хламидиоза ставят только на основании результатов лабораторных методов исследования. Согласно рекомендациям ВОЗ на хламидиоз обследуют пациенток:

- с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы;
- с псевдоэрозией шейки матки;
- с нарушением менструального цикла по типу метроррагии;
- использующих внутриматочные контрацептивы;
- часто меняющих половых партнеров;
- имеющих в анамнезе самопроизвольные или искусственные аборты;
- с реактивным артритом, хроническим конъюнктивитом;
- с атипической пневмонией;
- с лихорадкой неясного генеза, а также новорожденных при установленной хламидийной инфекции у матери.

Лабораторная диагностика хламидиоза заключается в выявлении самого возбудителя или его антигенов. Материалом для исследования служат соскобы из цервикального канала, уретры, конъюнктивы. Микроскопия мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе позволяет выявить возбудитель в 25—30% случаев. При этом элементарные тельца окрашиваются в красный, ретикулярные - в синий и голубой цвета. Более чувствительны методы иммунофлуоресценции и иммуноферментного анализа с использованием меченых моноклональных антител, а также молекулярно-биологический

метод (полимеразная цепная реакция ПЦР). “Золотым стандартом” для выявления внутриклеточных паразитов является культуральный метод (выделение на культуре клеток).

С целью уточнения диагноза и определения фазы используют выявление хламидийных антител классов А, М, G в сыворотке крови. В острой фазе хламидийной инфекции повышается титр IgM, при переходе в хроническую фазу увеличиваются титры IgA, а затем IgG. Снижение титров хламидийных антител классов А, G в процессе лечения служит показателем эффективности.

Лечение. Обязательному обследованию и при необходимости лечению подлежат все половые партнеры. В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуют воздерживаться от половых контактов или использовать презерватив.

Основным принципом терапии хламидиоза является комплексный подход. Трудности и неудачи лечения объясняются биологическими свойствами возбудителя (внутриклеточное паразитирование, способность к образованию L-форм), сочетанием хламидиоза с другими генитальными инфекциями, особенностями иммунитета (незавершенный фагоцитоз).

Рекомендуемые схемы лечения неосложненного хламидиоза мочеполовых органов (ЦНИКВИ и Российская ассоциация акушеров- гинекологов, 2001):

- азитромицин 1,0 г внутрь однократно;
- доксициклин 200 мг внутрь 1 раз, затем по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7—10 дней или
- эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7—10 дней;
- офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней или 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней;
- рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней;
- ломефлоксацин 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней.
- фромилид (кларитромицин) по 500 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней;
- джозамицин (вильпрафен) по 1-2 г/сут в 2-3 приема в течение 7-14 дней;
- юнидокс салютаб по 100 мг в 2 раза в день 7-14 дней во время еды.

При хламидиозе органов малого таза применяют те же схемы лечения, но длительностью не менее 14—21 дня. Предпочтительно назначение азитромицина по 1,0 г внутрь 1 раз в неделю в течение 3 нед.

Во время беременности используют:

- эритромицин 500 мг внутрь каждые 6 ч в течение 7—10 дней или 250 мг внутрь каждые 6 ч в течение 14 дней;
- спирамицин 3 млн ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 7—10 дней;
- азитромицин 1,0 г внутрь однократно;
- амоксициллин (можно с клавулановой кислотой) 500 мг внутрь каждые 8 ч в течение 7—10 дней.
- джозамицин (вильпрафен) по 1-2 г/сут в 2-3 приема в течение 7-14 дней.

При неэффективности лечения применяют антибиотики других химических групп.

В связи со снижением иммунного и интерферонового статуса при хламидиозе наряду с этиотропным лечением целесообразно включать препараты интерферона (виферон, реаферон) или индукторы синтеза эндогенного интерферона (циклоферон, неовир, ридостин, амиксин). Кроме того, назначают антиоксиданты, витамины, физиотерапию, проводят коррекцию вагинального микробиоценоза эубиотиками.

Критерием излеченности считается разрешение клинических проявлений и эрадикация *Chlamidia trachomatis* по данным лабораторных исследований, проводимых через 7—10 дней, а затем через 3—4 нед.

Профилактика уrogenитального хламидиоза заключается в выявлении и своевременном лечении больных, исключении случайных половых контактов.

МИКОПЛАЗМОЗ - заболевание, передающееся половым путем, вызванное микоплазмой.

Этиология и патогенез. Микоплазма - внутриклеточный микроб, относящийся к семейству *Mycoplasma-taceae*, вызывающий микоплазмоз.

Существует около 14 видов микоплазм, которые могут существовать в организме человека.

Mycoplasma hominis, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae* - патогенны для человека. *M. hominis*, *M. genitalium* - являются возбудителями инфекций уrogenитального тракта. *M. pneumoniae* - возбудитель респираторной инфекции

Токсичными для клеток организма человека являются продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов, которые повреждают клеточную стенку хозяина. Они способны утилизировать холестерин и жирные кислоты клетки хозяина.

Как *Mycoplasma hominis* прикрепляется к клеткам - механизм, который еще до конца не изучен. И хотя полного прикрепления не происходит (это видно при электронно-микроскопическом исследовании), связь эта достаточно прочная.

К особенностям данного микроорганизма относят:

- способность расти в бесклеточной среде
- отсутствие клеточной стенки при наличии трехслойной мембраны
- содержание ДНК и РНК
- наличие тенденции к специфичности в отношении хозяина
- способность быть иммуностимуляторами или иммуносупрессорами
- способность вызывать респираторные заболевания и заболевания

генитального тракта.

Клиника.

Клиническая картина микоплазменной инфекции характеризуется отсутствием патогномоничных симптомов.

Генитальная микоплазменная инфекция распространена среди женщин различных возрастных групп, но преимущественно среди лиц молодого возраста с высокой сексуальной активностью, проституток, гомосексуалистов и страдающих венерическими заболеваниями другой этиологии (гонококковой, трихомонадной и др.).

В зависимости от локализации микоплазменных воспалительных процессов различают микоплазмоз наружных и внутренних гениталий. *Микоплазмоз наружных женских половых органов* характеризуется более частым поражением преддверия влагалища, уретры, малых и больших желез преддверия. При этом отсутствуют выраженные симптомы микоплазмоза, а имеются слабовыраженные объективные его проявления. По аналогии с другими венерическими болезнями микоплазмозы делят на свежие торпидные процессы (вульвит, уретрит, парауретрит, бартолинит) и хронический микоплазмоз с давностью заболевания более двух месяцев.

Свежие торпидные генитальные микоплазменные поражения встречаются редко.

Они проявляются кратковременным, слабовыраженным ощущением зуда в области наружных половых органов и скудными скоропроходящими выделениями. Эти состояния быстро переходят в хроническую форму. Больные жалуются на периодические ощущения зуда в области мочеполовых органов, небольшие слизистые выделения, которые то прекращаются, то рецидивируют, периодически усиливаясь. Может быть инфильтрация и утолщение (при пальпации) уретры. Возможно бессимптомное течение болезни, но выявление возбудителя позволяет считать пациенток микоплазмоносителями.

При неблагоприятных факторах, влияющих на течение микоплазменной инфекции, возникают различные осложнения (бартолинит) или процесс переходит на вышерасположенные органы.

Микоплазмоз внутренних женских половых органов развивается после проникновения возбудителя через цервикальный канал в полость матки и другие органы.

Восходящая микоплазменная инфекция у женщин проявляется в форме эндометрита и аднексита. Клинически микоплазменный эндометрит протекает так же, как и эндометриты, обусловленные другими возбудителями: кровянистые или гнойные выделения, нарушения менструального цикла, боли внизу живота, общие симптомы воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение температуры и др.). При микоплазменной патологии внутренних половых органов нередко наблюдаются бесплодие и невынашивание беременности.

Нередко микоплазменная инфекция половых органов протекает латентно или бессимптомно, что позволяет считать возможным носительство возбудителя. В этих ситуациях может быть развитие хронической рецидивирующей или острой инфекции под влиянием стрессовых и других провоцирующих факторов. Последними следует считать присоединение другой инфекции, гормональные нарушения, а также состояние беременности и нарушения иммунного статуса. Микоплазменную инфекцию следует рассматривать как одну из частых причин женского и мужского бесплодия.

Диагностика.

Основными методами диагностики, которые дают необходимую информацию для назначения лечения микоплазмоза являются: бактериологический метод, серологический метод, полимеразная цепная реакция (ПЦР), определение антигенов микоплазм методом ИФА и РИФ, метод активированных частиц, метод генетических зондов.

К наиболее эффективным методам диагностики относят ПЦР и бактериологический метод. На практике одновременно применяются несколько методов для получения более точных результатов.

Лечение.

Лечение предусматривает воздействия на возбудителя и повышение защитных сил организма. Оно должно проводиться с соблюдением следующих правил: комплексность и патогенетическая обоснованность; применение этиотропных средств, активных в отношении микоплазм; учет многоочаговости микоплазменной инфекции; необходимость уничтожения возбудителя и ликвидации его последствий в клиническом плане; повышение неспецифической сопротивляемости организма; диспансеризация и исследование как больных, так и имевших с ними половые контакты; одновременное лечение больных женщин и их партнеров.

Для лечения показаны антибактериальные средства, действие которых направлено на нарушение биосинтеза белков мембраны возбудителя и чувствительности к ингибиторам синтеза мембранных и цитоплазматических белков. К таким средствам относятся антибиотики

тетрациклинового ряда, макролиды, линкозамыны, противогрибковые и противопротозойные препараты.

Препаратами выбора являются: *доксиклилин* по 0,1 г 2 раза в сутки течение 7—10 дней, первый прием 0,2 г; *миноциклилин* по такой же схеме.

Возможно использование макролидов: *эритромицина* по 0,5 г сутки 7—10 дней; *рокситромицина* по 0,15 г 2 раза в сутки 7—10 дней, *декамицина* по 0,4 г 3 раза в сутки 5—7 дней; *кларитромицина* по 2 раза в сутки 5—7 дней. Используются также фторхинолоны: *нефлоксацин* по 0,6 г 1 раз в сутки 5—7 дней; *офлоксацин* по 0,4 г 1 раз в сутки 5-7 дней; *ломефлоксацин* по 0,6 г 1 раз в сутки 5—7 дней.

Местно применяются растворы, содержащие *тетрациклилин* в виде инстилляций в уретру или цервикальный канал (2% раствор желатина — 50 мл, витамин А — 5000 ЕД в масляном растворе, *тетрациклилин* — 1 млн ЕД). При хронических аднекситах возможно применение *тетрациклилина* или *эритромицина* в виде фонофореза. Из активаторов защитных механизмов используют *пирогенал* по схеме (от 50 до 1000 МПД), *диуцифон* по 0,1г 3 раза в день 3-4 дня с добавлением *эрициклилина* на 4-й день по 1 г 3 раза в сутки 8—9 дней.

Возможно применение *гентамицина сульфата* по 40 мг 3 раза в сутки 5—6 дней.

Критерием излеченности считается исчезновение возбудителя и клинических симптомов болезни.

Профилактика.

Особенностью микоплазменной инфекции является клиническое и латентное течение, что определяет запоздалое обращение за помощью, поскольку такие лица считают себя здоровыми. Поэтому для успешной борьбы с этими заболеваниями показано активное выявление и привлечение к лечению лиц, страдающих данной патологией. Эта инфекция также передается бытовым путем, что следует помнить при обслуживании детей как в детских учреждениях, так и в домашних условиях. Чтобы избежать заражения необходимо использовать барьерные методы контрацепции и проходить профилактические осмотры.

УРЕАПЛАЗМОЗ.

Этиология и патогенез. Уреаплазма - возбудитель уреаплазмоза, относится к внутриклеточным микробам, как и микоплазма.

Для уреаплазм характерен преимущественно половой путь передачи инфекции; они легко переносятся трихомонадами, сперматозоидами. Инкубационный период составляет в среднем 15-20 дней.

Факторами риска инфицирования *U.urealyticum* являются: молодой возраст женщины, раннее начало половой жизни (до 18 лет), высокая сексуальная активность, большое количество половых партнеров, беременность.

Клиника.

По длительности течения степени выраженности воспалительного процесса различают свежий (острый, подострый, вялотекущий) и хронический (малосимптомный, длительностью более 2 мес.) уреаплазмоз.

Основные жалобы пациенток при уреаплазменной инфекции: зуд, жжение, белесоватые слизисто-гнойные выделения из влагалища, дизурические расстройства разной степени выраженности. Воспалительный процесс редко протекает в острой форме,

более характерно бессимптомное течение, в результате чего уреаплазмоз выявляется поздно, в хронической форме рецидивирует. Возможно развитие многоочаговости поражения (эндометрит, сальпингоофорит, уретрит, цистит, цервицит).

У беременных женщин с уреаплазмозом беременность часто проходит с осложнениями, нередко бывают преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, дискоординация родовой деятельности, хориоамнионит.

Нередко уреаплазменная инфекция встречается у людей страдающих трихомониазом, гонореей, различными гинекологическими заболеваниями (у женщин), у детей (в респираторном тракте), рожденных от инфицированной матери. Однако и у клинически здоровых лиц при лабораторном анализе может быть обнаружена *U. Urealyticum*.

Диагностика.

Основными методами диагностики являются культуральные методы исследования. Обычно используется несколько методик для получения более точных результатов: культуральный (бактериологический) метод, определение антигенов микоплазм методом РИФ или ИФА, серологический метод, метод генетических зондов, метод активированных частиц, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Лечение

Лечение уреаплазменной инфекции должно быть комплексным, проводиться обоим половым партнерам на весь период лечения и до получения отрицательных контрольных результатов исследования необходимо применение барьерных методов контрацепции (презервативов во избежание реинфекции).

При уреаплазмозе применяются препараты следующих фармакологических групп: тетрациклинового ряда (доксциклин, тетрациклин, миноциклин), макролиды (эритромицин, рокситромицин, джозамицин (вильпрафен), кларитромицин), фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин), азалиды (азитромицин).

- азитромицин 1,0 г внутрь однократно;
- доксициклин 200 мг внутрь 1 раз, затем по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7—10 дней или
- эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7—10 дней;
- офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней или 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней;
- рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней;
- левофлоксацин 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней.
- фромилид (кларитромицин) по 500 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней;
- джозамицин (вильпрафен) по 1-2 г/сут в 2-3 приема в течение 7-14 дней;
- юнидокс салютаб по 100 мг в 2 раза в день 7-14 дней во время еды.

Во время беременности используют:

- эритромицин 500 мг внутрь каждые 6 ч в течение 7—10 дней или 250 мг внутрь каждые 6 ч в течение 14 дней;
- джозамицин (вильпрафен) по 1-2 г/сут в 2-3 приема в течение 7-14 дней.

В связи со снижением иммунного и интерферонового статуса при уреаплазмозе

наряду с этиотропным лечением целесообразно включать препараты интерферона (виферон, реаферон, генферн) или индукторы синтеза эндогенного интерферона (циклоферон, неовир, ридостин, амиксин, ликопид, галавит, лавомакс). Кроме того, назначают антиоксиданты, витамины, физиотерапию, проводят коррекцию вагинального микробиоценоза эубиотиками.

После завершения рекомендованного курса лечения контроль излеченности обоих половых партнеров проводится через 14-21 день после окончания терапии, далее – в течение 3 менструальных циклов через 2-3 дня после окончания менструации. При этом критериями излеченности уреаплазменной инфекции являются отрицательный результат бактериологического исследования на *U.urealyticum* и отсутствие клинических проявлений воспалительного процесса. В случае выявления после лечения уреаплазм в количестве менее чем 10 КОЕ/мл (носительство *U.urealyticum*) и при отсутствии клинических симптомов лечения не требуется.

Профилактика.

Основными правилами профилактики уреаплазмозов являются использование барьерных методов контрацепции (презервативов) и профилактическое лабораторное обследование.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ (БВ)

Бактериальный вагиноз. Является результатом сдвига в составе бактериальной флоры от нормальных, продуцирующих пероксидазу, лактобацилл к полимикробным ассоциациям, содержащих микроорганизмы в высоких концентрациях, которые представлены анаэробами, бактероидами, пептострептококками (29-63%), группой мобилункус (51%), гарднереллой (45-98%), микоплазмами (58-76%).

БВ не является заболеванием, передающимся половым путём.

Диагностика

Характеристика выделений.

- встречаются чаще, чем зуд.
- неприятный запах, усиливающийся после полового контакта.
- описываются как беловатые, сливкообразные или молочные, гомогенные (нормальный секрет выглядит гетерогенным), часто отчётливо видимые в области преддверия.

Наличие высокого рН отделяемого влагалища (более 4,5).

Аминный («рыбный») запах при контакте выделений с калийной щёлочью: 10% КОН.

«Ключевые клетки» — клетки влагалищного эпителия с небольшим количеством бактерий и отчётливыми границами не должны рассматриваться как «ключевые».

Микроскопия влагалищных выделений, окрашенных по Граму.

выделяют три типа бактерий:

- лактобациллы, видимые как большие грам-положительные палочки.
- Gardnerella* и *Bacteroides*-маленькие грам-отрицательные или переменные по окраске палочки.
- Mobiluncus*-изогнутые грам-отрицательные или переменные по окраске палочки.

У пациентов с БВ отмечается обильная смешанная бактериальная флора и немного лактобацилл, ясно различимы ключевые клетки.

У здоровых женщин бактерий мало, а доминируют лактобациллы.

У значительного числа пациентов микроскопия мазка выявляет промежуточный тип микрофлоры. У этих пациентов возможно развитие БВ, а при его наличии — спонтанное выздоровление.

Метод имеет чувствительность 62-100% и положительную прогностическую ценность 76-100%.

Следует отметить:

- От 1/3 до 3/4 женщин с БВ (50%) не имеет симптомов заболевания.
- Несмотря на вероятную роль анаэробов в этиологии заболевания, нет необходимости в выделении их методом культуры.
- Выделение культуры *G. vaginalis* из влагалищных выделений не имеет диагностической значимости.

Лечение

метронидазол 500 мг дважды в день 7 дней. Следует помнить, что пациент должен воздерживаться от употребления алкоголя в течение лечения и 24 часа после его завершения. Уровень излеченности-78-96%.

Альтернативные режимы:

Метронидазол 2,0 однократно. Уровень излеченности составляет 72-84%.

Клиндамицин (далацин) **крем** 2% 5,0 (один полный аппликатор) во влагалище перед сном в течение 7 дней. Уровень излеченности 78-94%.

Метронидазол **гель** 0,75% 5,0 (один полный аппликатор) во влагалище дважды в день в течение 5 дней. Уровень излеченности-87%.

Клиндамицин 300 мг через рот дважды в день в течение 7 дней. Уровень излеченности 94%.

Бетадин по 1 свече во влагалище на ночь в течение 7 дней.

Очень важные замечания:

- Лечение полового партнёра женщины с БВ не рекомендуется, т.к. не влияет на уровень рецидива заболевания.
- Эффективного метода предупреждения БВ не существует.
- Лечение больных с ВИЧ инфекцией не отличается от стандартного.
- У беременных наличие БВ повышает риск преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, послеоперационных и послеродовых инфекционных осложнений. Однако польза от лечения для улучшения исходов беременности остаётся недоказанной.
- Рутинный скрининг и лечение БВ при не осложнённом течение беременности не рекомендуется.
- Выявление и лечение БВ целесообразно у беременных с высоким риском преждевременных родов (анамнез, клинические проявления). Для беременных предпочтительным является местное лечение.
- Метронидазол не следует назначать в первый триместр беременности. Возможно применение бетадина.
- Крем с клиндомицином при беременности не рекомендуется ввиду риска преждевременных родов.
- Вне беременности БВ связывают с повышением риска воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Лечение БВ перед проведением

искусственного аборта в I триместре беременности существенно снижало частоту ВЗОМТ после аборта.

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Это инфекционное заболевание слизистой оболочки влагалища, обусловленное дрожжеподобными грибами.

Возбудители ВВК:

дрожжевые грибы рода *Candida*-150 видов;

20 видов описаны как возбудители инфекции;

8 видов относятся к истинным возбудителям ВВК;

4 вида являются клинически значимыми: *C. albicans* (70 – 80%) *C.glabrata* (15 –30%)*C.krusei* (7 – 10%) *C.tropicalis* (1-3%)

Характеристика грибов рода Candida

Это условно-патогенные микроорганизмы

Благоприятная температура роста 21- 37°C

Благоприятная среда pH 6,0 – 6,5

Тропизм к тканям, богатым гликогеном

Продуцируют протеолитические и липолитические ферменты

Факторами, предрасполагающими к росту грибов во влагалище, являются глюкозурия, сахарный диабет, беременность, ожирение, лечение антибиотиками, стероидами (гормональные контрацептивы) или иммунодепрессантами, ношение тесно облегающего нижнего белья. Вместе с тем, особенности протирания ануса после дефекации, использование гигиенических прокладок, вид ткани, диета, стресс не влияют на частоту грибкового вульвовагинита.

Половая передача возможна, но не является основным путём передачи инфекции.

Клиника

Клинические формы кандидозного вульвовагинита:

Кандидоносительство (у 15-20% женщин репродуктивного возраста и у 30-50% беременных)

Острый ВВК

Хронический ВВК:

1) рецидивирующий;

2) персистирующий

Покраснение тканей вульвы и влагалища, шелушение, отёк, эскориации и выступающие над поверхностью эпителия белые или жёлтые, с трудом снимающиеся налёты, отмечены только у 38 — 60% женщин с положительными результатами культуры *C. albicans*. pH отделяемого влагалища находится в пределах нормы.

Диагностика

- При прямой микроскопии после обработки препарата 10% КОН можно наблюдать мицелий или псевдогифе. Метод выявляет не более трети женщин с наличием грибов в половых путях по данным культуры.

- Окрашивание препарата по Граму: только половина женщин с

положительной культурой может быть выявлена этим методом.

- Метод культуры выявляет другие виды кандид, которые вызывают 10-35% всех случаев грибковой инфекции, труднее поддаются лечению и чаще рецидивируют.

Лечение

Приводит к устранению симптомов заболевания и исчезновению грибов из половых путей в 80-90% случаев, но рецидивы инфекции остаются проблемой.

При отсутствии клинических проявлений заболевания лечение не требуется.

Рекомендуемые режимы лечения грибкового вульвовагинита:

Бутоконазол	2% крем 5,0 во влагалище в течение 3 дней
Клотримазол	1% крем 5,0 во влагалище 7-14 дней.
Клотримазол (миконазол)	100 мг влагалищные таблетки в течение 7 дней или по 2 таблетки (200 мг) в течение 3 дней.
Клотримазол	500 мг влагалищные таблетки однократно
Миконазол	2% крем 5,0 во влагалище в течение 7 дней.
Тиоконазол (Вагистат)	6,5% мазь 5,0 во влагалище однократно.
Терконазол (Теразол)	0,4% крем 5,0 во влагалище в течение 7 дней или 0,8% крем в течение 3 дней.
Терконазол	80 мг свечи во влагалище в течение 3 дней
Кетоконазол	через рот 200 мг дважды в день в течение 5 дней или 200 мг три раза в день в течение 3 дней (устранение кишечного резервуара инфекции)
Флуконазол (дефлюкан, дифлазон, микосист, флуколат)	через рот 150 мг однократно или по 50 мг 3 дня

При частых рецидивах заболевания (4 раза в год):

- Кетоконазол в дозе 400 мг в течение 14 дней с последующим длительным применением клотримазола (местно раз в неделю) или кетоконазола (100 мг в день до 6 месяцев или по 400 мг 5 дней ежемесячно).
- Флуконазол по 150 мг еженедельно в течение 6 месяцев.
- Необходимо рассмотреть возможность ВИЧ инфекции.

В лечении используются противогрибковые лекарственные средства: бутоконазол (гинофорт), итраконазол (румикоз), кетоконазол (ливарол), натамицин (пимафуцин), флуконазол (дифлюкан). Местно применяются свечи Тержинан, Макмирор, Полижинакс, Пимафуцин, Клотримазол.

Местная терапия в сочетании с энтеральным назначением нистатина или леворина (500 000 ЕД. 3-4 раза в день на протяжении 3 нед.). Одновременно назначаются антигистаминные препараты, поливитамины, общеукрепляющая терапия.

Критерием эффективности лечения является исчезновение симптомов заболевания в сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования через 14 дней после окончания лечения.

Профилактика урогенитальных инфекций включает:

- выявление и лечение больных урогенитальными инфекциями
- выявление, обследование и лечение лиц, послуживших источником заражения
- обследование на ИППП всех лиц, страдающих воспалительными заболеваниями мочеполовых органов
- санитарно-гигиенические мероприятия
- санитарно-просветительная и воспитательная работа среди населения

Студент должен знать:

1. Определение воспаления.
2. Возбудителей специфических воспалительных заболеваний.
3. Клинические проявления воспалительных заболеваний.
4. Диагностику и методы лечения специфических воспалительных заболеваний.
5. Методы профилактики специфических воспалительных заболеваний.

Студент должен уметь:

1. Собрать анамнез больной воспалительными заболеваниями.
2. Методически правильно провести общий осмотр больной с воспалительным процессом внутренних половых органов.
3. Провести осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, записать результаты исследования.
4. Провести влагалищное исследование, записать его результаты.
5. Интерпретировать результаты дополнительных методов диагностики (ультразвукового сканирования, ПЦР диагностики, кольпоскопии).

Задачи:

Задача №1.

Больная 24 лет обратилась к гинекологу с жалобами на зуд, жжение в области вульвы и промежности.

Больна в течение 10 дней, в последние 3 дня симптомы обострились. Менструации с 13 лет, без нарушений. Последняя менструация 20 дней назад. Половая жизнь с 20 лет, вне брака. Контрацепция -марвелон в течение 1,5 лет.

По органам и системам без патологии.

В зеркалах: слизистые влагалища и влагалищной части шейки матки гиперемированы. Наружный зев закрыт. Симптом «зрачка» (-). Выделения пенистые, гнойные, обильные, с запахом.

Бимануально: матка и придатки без патологии. Инфильтратов и уплотнений в малом тазу нет. Предварительный диагноз, необходимое обследование больной, план лечения.

Задача №2.

Больная 27 лет, обратилась в женскую консультацию с жалобами на неприятные

ощущения во влагалище, чувство жжения, зуд, бели.

Менструальная функция не нарушена. Последняя менструация 2 недели назад. Половая жизнь с 21 года, одни роды и один аборт без осложнений. Гинекологические болезни отрицает. Общий статус без патологии.

Гинекологический статус: слизистая влагалища и шейки матки резко гиперемированы, отечны. Имеются белесоватые налеты, которые легко снимаются марлевым шариком, и выделения творожистого вида. Влагалищная часть шейки матки не эрозирована, цилиндрической формы, обычной консистенции, наружный зев закрыт. Тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Область придатков без особенностей.

Предполагаемый диагноз. Дополнительные методы исследования. Методы лечения.

Задача №3.

Больная 32 лет поступила в гинекологическое отделение с жалобами на сильные боли внизу живота, озноб, тошноту, слабость. Заболела остро, температура повысилась до 39° С.

Менструации с 14 лет, регулярные, умеренные, безболезненные. - Последняя менструация началась 7 дней назад. Половая жизнь с 23 лет. Б-4 (Р-1, А-3). Гинекологические заболевания отрицает. 10 дней назад было случайное половое сношение.

Объективно: состояние средней тяжести. Пульс 120 в мин. АД -120/80 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом, сухость во рту. При пальпации живота резкая болезненность, особенно в нижних отделах, где определяются положительные симптомы раздражения брюшины. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Мочеиспускание болезненное, учащенное. В зеркалах: влагалищная часть шейки матки цилиндрическая, зев щелевидный, из цервикального канала гнойные выделения.

Бимануально: наружный зев закрыт. Пальпация матки и придатков затруднена ввиду резкой болезненности. Смещение шейки матки болезненно. Своды глубокие.

Предварительный диагноз, план обследования и наблюдения больной, тактика лечения.

Контрольные вопросы к теме и эталоны ответов:

1. К инфекциям передающимся половым путем не относится

- А. Хламидиоз
- Б. Трихомониаз
- В. Эндометриоз
- Г. Уреоплазмоз

Эталон ответа: В

2. Возбудителем трихомониаза является

- А. Вирус
- Б. Бактерия
- В. Простейшее
- Г. Грибок

Эталон ответа: В

3. Хламидии

- А. Имеют внеклеточный цикл развития
- Б. Не передаются половым путем
- В. Не могут привести к бесплодию
- Г. Лечатся антибактериальным путем

Эталон ответа: Г

4. Для трихомониаза наиболее характерны

- А. Кольпит
- Б. Сальпингит
- В. Метрометрит
- Г. Пельвиоперитонит

Эталон ответа: А

5. Выделения, характерные для трихомониаза

- А. Голубоватые
- Б. Творожистые
- В. Желтовато-зеленоватые обильные пенистые
- Г. Ярко-кровянистые

Эталон ответа: В

6. При лечении трихомониаза не эффективны

- А. Флагил
- Б. Тинидазол
- В. Метронидазол
- Г. Метилэргометрин

Эталон ответа: Г

7. Методом профилактики хламидиоза не является

- А. Применение внутриматочной контрацепции
- Б. Применение презерватива
- В. Проведение профилактических гинекологических осмотров
- Г. Соблюдение гигиены брака и личной гигиены

Эталон ответа: А

8. Что представляет с собой микоплазма

- А. Вирус
- Б. Бактерия
- В. Простейшее
- Г. Грибок

Эталон ответа: А

Эталон ответа: Г

Вопросы для самостоятельной работы студентам:

1. В чем особенность возбудителя трихомониаза?
2. Какова клиника, диагностика трихомониаза?
3. Основные схемы лечения урогенитального трихомониаза?
4. Этиопатогенез хламидиоза?
5. Основные методы диагностики хламидийной инфекции?
6. Что представляет собой микоплазма?
7. Каковы методы лечения, диагностики уреаплазмоза и микоплазмоза?
8. Диагностика бактериального вагиноза

9. Лечение бактериального вагиноза
10. Клиника и лечение кандидозного кольпита.

Основная литература.

1. Гинекология : учебник / Э. К. Айламазян Э.К.. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб : СпецЛит, 2013. - 415 с.
2. Гинекология: национальное руководство /под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1072 с. (Серия – «Национальное руководство»).

Дополнительная литература.

1. Бактериальный вагиноз. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. 2008г. Бином лаборатория знаний.
2. Гинекология. Клинические лекции. Учебное пособие. Макаров О.В. 2013г. ГЭОТАР-МЕДИА.
3. Женская консультация. Руководство. Радзинский А.Е. 2013г. ГЭОТАР-МЕДИА.
4. Практическая гинекология (Клинические лекции). \Под ред. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. – М.: МЕДпрессинформ, 2011.